

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrMEKINIST^{MD}

Tramétinib

Comprimés à 0,5 mg et 2 mg pour prise orale

Inhibiteur de protéine kinase
Code ATC : L01XE23

Novartis Pharmaceuticals Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9
<https://www.novartis.ca/fr>

Date d'approbation initiale :
18 juillet 2013

Date de révision :
19 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245843

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Sarcoïdose

03/2021

TABLE DE MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DE MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Allaitement	20
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	23
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	31
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	34
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	37
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	37
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	37
9.4 Interactions médicament-médicament	38
9.5 Interactions médicament-aliment	39
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	39
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	39

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	39
10.1	Mode d'action.....	39
10.2	Pharmacodynamie	40
10.3	Pharmacocinétique.....	41
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	43
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	43
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		44
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	44
14	ESSAIS CLINIQUES	45
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	45
14.2	Résultats de l'étude.....	52
15	MICROBIOLOGIE.....	62
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	62
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		66

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Mélanome inopérable ou métastatique

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en monothérapie, ou en association avec le dabrafénib, pour le traitement des patients souffrant d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF.

- 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 du gène BRAF (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). On ne dispose pas de données cliniques concernant 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 (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et la section 14 ESSAIS CLINIQUES).
- Aucune étude clinique n'a comparé MEKINIST en monothérapie à un inhibiteur du gène BRAF auprès de patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- L'association de MEKINIST et de 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 le traitement par dabrafénib en monothérapie (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Traitement adjuvant du mélanome

MEKINIST (tramétinib), en association avec le dabrafénib, est indiqué pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène BRAF et d'une atteinte ganglionnaire à la suite d'une résection complète.

- Cette indication repose sur la survie sans récurrence (SSR) mise en évidence dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Les bienfaits du traitement sur le plan de la survie globale (SG) n'ont pas été confirmés (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).
- Les données cliniques appuyant l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib sont limitées aux patients porteurs de mutations V600K ou V600E du gène BRAF. On ne dispose pas de données cliniques concernant d'autres mutations V600 moins courantes du gène BRAF.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en association avec le dabrafénib pour le traitement des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF.

- L'efficacité est fondée sur le taux de réponse globale (TRG). L'allongement de la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et l'amélioration de la qualité de vie n'ont pas été démontrés (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).
- Les données cliniques appuyant l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib sont limitées aux patients porteurs d'une mutation V600E du gène BRAF.

La mutation V600 du gène BRAF exprimée par les tumeurs du mélanome et du CPNPC doit être détectée au moyen d'un test validé.

Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, consulter aussi la monographie du dabrafénib.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucunes données; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières et 7.1.3 Enfants). Lors d'études de toxicologie effectuées sur des rats, on a observé une croissance réduite des os, une dystrophie cornéenne et un retard de la maturation sexuelle (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile).

1.2 Personnes âgées

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 traités contre un mélanome inopérable ou métastatique que chez les patients plus jeunes (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières et 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

MEKINIST est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

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

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

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire)
- Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien et occlusion veineuse rétinienne (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Ophtalmologie)

- Pneumopathie interstitielle (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire)
- Manifestations de toxicité cutanée, dont des cas graves (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau)
- Thromboembolie veineuse (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire)
- Manifestations hémorragiques majeures (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique)

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et la monographie du dabrafénib)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

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

Les schémas posologiques recommandés pour MEKINIST sont les suivants :

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

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).

Mélanome inopérable ou métastatique et CPNPC métastatique

La poursuite du traitement est recommandée jusqu'à la reprise de l'évolution du mélanome ou l'apparition de manifestations de toxicité inacceptables (voir le Tableau 1).

Traitement adjuvant du mélanome

Poursuivre le traitement pendant une période de 12 mois, à moins de reprise de l'évolution du mélanome ou d'apparition de manifestations de toxicité inacceptables (voir le Tableau 1).

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 1). 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 1 Modifications posologiques recommandées : MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib

Effets indésirables ^a	MEKINIST
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"> Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade \geq 3 	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par MEKINIST jusqu'à 3 semaines. S'il y a amélioration en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement par MEKINIST en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour de MEKINIST, cesser le traitement par MEKINIST.
<ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade \geq 3 qui ne s'atténue pas dans les 3 semaines malgré l'interruption du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Abandonner définitivement MEKINIST.
Cœur	
<ul style="list-style-type: none"> Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale de 10 % ou plus, ramenant la FEVG sous la limite inférieure normale (LIN) en vigueur dans l'établissement 	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par MEKINIST jusqu'à 4 semaines.
<ul style="list-style-type: none"> Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale de 10 % ou plus, ramenant la FEVG sous la LIN, puis normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST 	<ul style="list-style-type: none"> Reprendre le traitement par MEKINIST en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour de MEKINIST, cesser le traitement par MEKINIST.
<ul style="list-style-type: none"> Baisse absolue de la FEVG initiale de 10 % ou plus, ramenant la FEVG sous la LIN, sans normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST 	<ul style="list-style-type: none"> Abandonner définitivement MEKINIST.
<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque congestive symptomatique Baisse absolue de la FEVG initiale supérieure à 20 % ramenant la FEVG sous la LIN 	<ul style="list-style-type: none"> Abandonner définitivement MEKINIST.
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"> 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 par MEKINIST à la même dose ou à dose réduite.
Yeux	
<ul style="list-style-type: none"> Décollement de grade 2 ou 3 de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) 	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par MEKINIST jusqu'à 3 semaines.
<ul style="list-style-type: none"> Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui 	<ul style="list-style-type: none"> Si l'EPR revient au grade 0 ou 1 en

Effets indésirables^a	MEKINIST
s'atténue (retourne au grade 0 ou 1) en l'espace de 3 semaines	l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement par MEKINIST en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour de MEKINIST, cesser le traitement par MEKINIST
<ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui ne s'atténue pas au moins à un 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST.
<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion veineuse rétinienne 	<ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST.
<ul style="list-style-type: none"> • Uvéite qui ne s'atténue pas en dépit du traitement oculaire 	<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.
Poumons	
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Abandonner définitivement MEKINIST.
Autre	
<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"> • Effet indésirable de grade 2 (intolérable) OU 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'administration de MEKINIST. Si 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.

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

Tableau 2 Paliers recommandés de réduction de la dose de MEKINIST

Paliers de réduction de la dose de MEKINIST	
Premier palier de réduction	1,5 mg, 1 fois par jour
Deuxième palier de réduction	1 mg, 1 fois par jour
En cas d'intolérance à la dose de 1 mg, 1 fois par jour	Abandonner MEKINIST

Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières et 7.1.3 Enfants).

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé de plus de 65 ans (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées).

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance rénale légère à 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 les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale).

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 les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique).

4.4 Administration

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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

Quand MEKINIST et le dabrafénib sont pris en association, la dose 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.

4.5 Dose oubliée

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.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

Aucun cas d'administration de MEKINIST à une dose supérieure à 4 mg une fois par jour n'a été rapporté pendant les essais 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 patients. 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.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage de MEKINIST. En cas de surdosage présumé, on doit suspendre le traitement par MEKINIST et fournir des soins de soutien. Advenant une réaction défavorable, on doit traiter les symptômes. 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.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/ 0,5 mg et 2 mg diméthylsulfoxyde de tramétinib (1:1) équivalent à 0,5 ou à 2 mg de tramétinib	Croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium (de 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 mg contiennent de l'oxyde de fer rouge et du polysorbate 80.

Le comprimé MEKINIST à 0,5 mg est jaune, pelliculé, de forme ovale biconvexe modifiée, et porte l'inscription « GS » gravée sur une face et « TFC » sur l'autre.
Disponible en flacons de 30 comprimés. Les flacons contiennent un dessiccateur au gel de silice.

Le comprimé MEKINIST à 2 mg est rose, pelliculé, biconvexe, rond, et porte l'inscription « GS » gravée sur une face et « HMJ » sur l'autre.
Disponible en flacons de 30 comprimés. Les flacons contiennent un dessiccateur au gel de silice.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, **consulter également la monographie du dabrafénib** 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'uvéïte, 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.

Généralités

Dépistage de la mutation V600 : 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 inopérable ou métastatique 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 inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène BRAF (voir la section 14 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 du dabrafénib pour obtenir plus de détails sur ces manifestations. Le Tableau 1 (voir la section 4 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Sexe : Chez les femmes de faible poids corporel, l'exposition générale au tramétinib a été plus grande que chez les hommes (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Sexe/poids). 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Cancérogenèse 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 standards menés in vitro et in vivo chez le rat (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale).

Des tumeurs malignes secondaires sont apparues chez des patients qui recevaient le dabrafénib et MEKINIST en association.

Cardiovasculaire

Dysfonctionnement ventriculaire gauche : On rapporte que MEKINIST réduit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir la section 8 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 inopérable ou métastatique, 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 par MEKINIST 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 dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été signalées 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les 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).

Au cours d'une étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été signalées chez 5 % (22/435) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib et chez 2 % (7/432) des patients sous placebo. L'intervalle médian avant l'apparition des manifestations cardiaques était de 81 jours dans le groupe recevant le traitement d'association, comparativement à 168 jours dans le groupe placebo. Trois patients (0,7 %) ont abandonné le traitement d'association en raison de manifestations cardiaques.

Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été signalées chez 9,7 % (9/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib. Le temps médian écoulé avant l'apparition de la première manifestation cardiaque a été de 9,7 mois (variation de 1,4 à 27,2 mois).

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 8 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 1 (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'administration de MEKINIST doit être cessée définitivement si le dysfonctionnement ventriculaire gauche persiste

4 semaines après l'interruption du traitement ou atteint un grade ≥ 3 (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique). MEKINIST doit être employé avec prudence en présence d'affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche.

Thromboembolie veineuse : Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris 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 sur le mélanome inopérable ou métastatique, 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 sur le mélanome inopérable ou métastatique 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. Dans l'étude de phase III évaluant l'association de MEKINIST et du dabrafénib dans le traitement adjuvant du mélanome, des TVP et des EP sont survenues chez 2 % (7/435) des patients recevant l'association, comparativement à 1 % (5/432) des patients sous placebo. Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des EP sont survenues chez 4 % (4/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Les patients qui présentent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde, comme un essoufflement, une douleur à la poitrine, ou une enflure des bras ou des jambes, doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

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, les analyses des données recueillies par moniteur Holter ont 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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 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'aucunes données sur l'emploi concomitant de MEKINIST et de médicaments qui allongent l'intervalle PR. Néanmoins, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence en association à MEKINIST (voir la section 9 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 dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, 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. Au cours d'une étude clinique de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, de l'hypertension a été signalée chez 12 % (53/435) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib et chez 9 % (37/432) des patients sous placebo. Une hypertension de grade 3 a été signalée chez 27 (6 %) des patients recevant le traitement d'association et chez 8 (2 %) des patients sous placebo.

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).

Gastro-intestinal

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 8 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.

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.

Des manifestations hémorragiques (tous grades) ont été signalées 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 sur le mélanome inopérable ou métastatique, des manifestations hémorragiques (tous grades) ont été signalées chez 31 % (17/55) des patients traités par l'association de MEKINIST et du 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 du groupe traité 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 de l'essai de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique, 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.

Aucune manifestation hémorragique mortelle n'est survenue durant l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome.

Au cours de l'étude de phase II sur le CPNPC, la fréquence de manifestations hémorragiques observée chez les patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib a été de 26 % (24/93). Des hémorragies mortelles sont survenues chez 2 % (2/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib, soit un cas d'hémorragie rétropéritonéale et un cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne.

En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités selon leur état clinique. Les patients doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des symptômes hémorragiques.

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 (14 %, 30/209), ont été liés à l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Chez les patients qui reçoivent l'association, un hémogramme doit être effectué au début du traitement, puis à intervalles réguliers durant celui-ci (voir Surveillance et tests de laboratoire).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité : Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Dans l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Au cours de l'étude de phase III portant sur l'association dans le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations hépatiques ont été signalées chez 21 % (91/435) des patients du groupe recevant MEKINIST et le dabrafénib (chez 7 %

d'entre eux, il s'agissait d'effets indésirables de grade 3), et chez 3 % (13/432) des patients du groupe placebo. Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des troubles hépatiques ont été signalés chez 22 % (20/93) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Immunitaire

Sarcoïdose : Des cas de sarcoïdose touchant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques ont été rapportés chez des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib. Dans la majorité des cas, le traitement d'association MEKINIST-dabrafénib a été poursuivi. Lorsqu'un diagnostic de sarcoïdose est posé, il faut envisager un traitement adéquat. Il est important de ne pas interpréter à tort une sarcoïdose comme étant une progression de la maladie.

Musculosquelettique

Rhabdomyolyse : Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les 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.

Ophtalmologique

Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) : Un décollement de l'EPR peut se produire pendant le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Durant des essais cliniques de phase III ayant porté sur MEKINIST employé en monothérapie ou en association avec le dabrafénib dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des cas de décollement de l'EPR ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Au cours de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, un décollement de l'EPR a été signalé chez 1 % (5/435) des patients qui recevaient l'association dabrafénib-tramétinib et chez <1 % (1/432) des patients sous placebo. Lors de l'étude de phase II sur le CPNPC, des cas de décollement de l'EPR ont été signalés chez 2 % (2/93) des patients qui ont reçu le dabrafénib et le tramétinib en association. Souvent, le décollement de l'EPR induit par le médicament était bilatéral et multifocal, touchait la région maculaire de la rétine 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.

Le patient qui se plaint du moindre trouble de la vue 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 ophtalmologique 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 (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Occlusion veineuse rétinienne : Des cas d'occlusion veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par MEKINIST (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Pendant les essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST, 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 (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

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.

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. Des manifestations cutanées sévères sont apparues chez 12 % des patients. Elles prenaient entre autres la forme d'éruption, de dermatite acnéiforme et d'érythrodysesthésie palmoplantaire (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Des manifestations de toxicité cutanée ont respectivement mené à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement chez 12 et 12 % des patients, respectivement.

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 inopérable ou métastatique, 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 dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, 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.

Au cours de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations de toxicité cutanée ont été signalées chez 63 % (274/435) des patients qui recevaient l'association de MEKINIST et de dabrafénib et chez 39 % (170/432) des patients sous placebo. Ces manifestations ont respectivement mené à la réduction de la dose ou à l'interruption du traitement chez 5 % et 12 % des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le

dabrafénib; 3 % des patients recevant cette association ont abandonné leur traitement.

Durant l'étude clinique de phase II sur le CPNPC, la fréquence globale de tout type de toxicité cutanée a été de 73 % chez les 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. Le MEKINIST doit être interrompu jusqu'à 3 semaines en cas de manifestations de toxicité cutanée de grade 2 intolérables ou de grade \geq 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Réactions cutanées sévères : Des cas de réactions cutanées sévères, comme un syndrome de Stevens-Johnson et un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (ou syndrome DRESS, pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), lesquels peuvent mettre la vie en danger ou causer la mort, ont été signalés lors de l'utilisation de MEKINIST en association avec le dabrafénib. Avant d'amorcer le traitement, les patients doivent être informés des signes et des symptômes à surveiller et faire l'objet d'un suivi étroit visant à déceler toute réaction cutanée. En présence de signes ou de symptômes évoquant une réaction cutanée sévère, il faut cesser l'administration de MEKINIST et du dabrafénib.

Respiratoire

Pneumopathie interstitielle : Lors de l'étude clinique de phase III menée auprès de porteurs d'un mélanome inopérable ou métastatique, 2,4 % (5/211) des patients sous MEKINIST 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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les 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 sur le mélanome inopérable ou métastatique 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). Dans l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, une pneumopathie inflammatoire (grade 2) a été signalée chez un patient qui recevait l'association de MEKINIST et du dabrafénib; aucun cas n'a été rapporté sous placebo. Dans le cadre de l'étude clinique de phase II sur le CPNPC, 2 % (2/93) des patients qui avaient reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib ont développé une pneumopathie inflammatoire.

La survenue d'une pneumopathie inflammatoire commande l'interruption permanente du traitement par MEKINIST (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Reproduction : Les patients de sexe masculin (y compris ceux ayant subi une vasectomie) doivent utiliser un préservatif et un spermicide lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une

femme enceinte ou apte à procréer durant leur traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib, puis pendant au moins 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant au moins 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST. Si MEKINIST est pris pendant la grossesse ou si une grossesse survient en cours de traitement par le MEKINIST, la patiente doit être avisée 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 (oraux ou autres) et leur conseiller de recourir à un autre moyen de contraception efficace.

Fertilité : 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. Aucun effet n'a été observé touchant 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 section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale). MEKINIST pourrait nuire à la fertilité chez l'humain.

Surveillance et tests 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 tous les patients; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des 8 premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, si l'état clinique le justifie (voir la section 4 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 les sections 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE et 10.2 Pharmacodynamie).

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 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 2 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.

Chez les patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib, il convient d'évaluer la

fonction hépatique environ toutes les 4 semaines pendant 6 mois après le début du traitement. L'évaluation de la fonction hépatique peut ensuite être poursuivie selon la situation clinique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude bien conçue et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'usage de MEKINIST chez la femme enceinte. La toxicité 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 section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). On ne doit pas administrer MEKINIST à la femme enceinte (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes).

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

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. Chez les rats, des os plus courts et une dystrophie cornéenne ont été observés aux doses produisant des expositions d'à peine 0,3 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée chez les adultes, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC). De plus, un retard de la maturation sexuelle a été noté aux doses produisant des expositions d'à peine 1,6 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée chez les adultes, compte tenu de l'ASC (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile). L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique (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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Dans le cadre de l'étude clinique de phase III, MEKINIST a été administré en association avec le dabrafénib à 209 patients porteurs d'un mélanome inopérable ou métastatique, 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 % vs 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 % vs 16 %) et le groupe traité par la monothérapie (18 % vs 5 %). Il en était de même pour la diminution de l'appétit dans le groupe traité par l'association (21 % vs 9 %) et le groupe traité par la monothérapie (15 % vs 13 %).

Parmi les 435 patients qui ont reçu l'association de MEKINIST et de dabrafénib lors de l'étude de phase III portant sur le traitement adjuvant du mélanome, 85 patients (20 %) avaient au moins 65 ans et 12 patients (3 %) avaient au moins 75 ans. De façon générale, l'efficacité et l'innocuité du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib étaient comparables chez les patients âgés et les plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

L'innocuité de MEKINIST employé en monothérapie a été évaluée dans une population intégrée de 329 patients atteints de mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF qui avaient reçu cet agent par voie orale à raison de 2 mg 1 fois par jour au cours d'essais cliniques (MEK114267, MEK113583 et MEK111054) 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 \geq 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 diminution de la fraction d'éjection/le dysfonctionnement ventriculaire gauche, la pneumopathie inflammatoire et l'élévation 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 diminution de la fraction d'éjection/le dysfonctionnement ventriculaire gauche, la dermatite acnéiforme, la diarrhée et l'œdème périphérique.

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

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 inopérable 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.

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

L'innocuité de MEKINIST en association avec le dabrafénib a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu sur MEKINIST en association avec le dabrafénib comparativement à deux placebos dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène BRAF, après une résection chirurgicale. La durée médiane de l'exposition était de 11 mois pour le dabrafénib et le tramétinib et de 10 mois pour les placebos. La majorité des patients ont été exposés entre > 6 mois et 12 mois au tramétinib (72 %) et au dabrafénib (71 %).

Dans le groupe traité par 2 mg de MEKINIST une fois par jour et 150 mg de dabrafénib deux fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) étaient la pyrexie, la fatigue, les nausées, les céphalées, l'éruption cutanée, les frissons, la diarrhée, les vomissements, l'arthralgie et la myalgie. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 1 %) étaient la pyrexie, les frissons, la baisse de la fraction d'éjection, l'érysipèle, l'hypotension, la cellulite et la chorioretinopathie.

26 % des patients ont subi des effets indésirables entraînant un arrêt définitif du MEKINIST en association avec le dabrafénib. Chez 66 % des patients, les effets indésirables ont entraîné une interruption du MEKINIST en association avec le dabrafénib, et chez 38 %, les effets indésirables ont entraîné une réduction de la dose.

Chez les femmes ayant reçu le traitement d'association, la fréquence des effets indésirables liés au traitement et des effets indésirables graves liés au traitement a été plus élevée (95 % vs 88 % et 31 % vs 24 %, respectivement) que chez les hommes traités par cette même association, ce qui a entraîné plus de réductions de la dose (45 % vs 33 %), d'interruptions du traitement (70 % vs 64 %) et d'abandons du traitement motivés par des effets indésirables (32 % vs 22 %). Aucune différence n'a toutefois été observée entre les sexes en ce qui a trait aux types d'effets indésirables et à leur fréquence générale (femmes : 98 % vs hommes : 96 %).

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

L'innocuité de l'association de MEKINIST et du dabrafénib a également été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire, auprès de plusieurs cohortes de patients atteints d'un CPNPC métastatique exprimant la mutation V600E du gène BRAF. Les patients (N = 93) ont été exposés à MEKINIST durant une

période médiane de 8,5 mois (extrêmes : 0,3 et 31,6 mois), 62 % des patients ayant reçu l'association de MEKINIST et de dabrafénib pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment (≥ 20 %) chez les patients atteints de CPNPC qui recevaient un traitement par MEKINIST en association avec le dabrafénib ont été la pyrexie, l'asthénie, les nausées, les vomissements, l'œdème périphérique, la diarrhée, la sécheresse de la peau, l'éruption cutanée, une baisse de l'appétit, l'hémorragie et les frissons.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment (≥ 2 %) signalés chez les patients atteints d'un CPNPC qui ont reçu le dabrafénib en association avec le tramétinib étaient : pyrexie, baisse de la fraction d'éjection, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'alanine aminotransférase, hypotension, vomissements, anémie, nausées, douleur abdominale, asthénie, dorsalgie, augmentation de la concentration sanguine de phosphatases alcalines, frissons, confusion mentale, diminution de l'appétit, déshydratation, diarrhée, dyspnée, hémoptysie, hypercalcémie, infection pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, détresse respiratoire, carcinome épidermoïde cutané et néphrite tubulo-interstitielle.

Vingt pour cent (20 %) des patients atteints d'un CPNPC traités par le dabrafénib et le tramétinib en association ont présenté des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement à l'étude. Le pourcentage de patients ayant eu des effets indésirables ayant entraîné une interruption de traitement ou une réduction de la dose était de 67 % et de 35 %, respectivement.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été observés au cours d'une étude ouverte et avec répartition aléatoire (MEK114267) 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 chercheurs, 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 4.

Tableau 4 Effets indésirables (%) survenus chez ≥ 10 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie – Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique

	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
Effets indésirables (EI), par organe ou système/appareil et terme privilégié				
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 troubles 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
Investigations	31	11	19	8
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	10	2	1	0
Affections du système nerveux	33	4	38	3
Mal de tête	14	1	15	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	29	7	20	0
Toux	11	0	6	0
Troubles cutanés et sous-cutanés	92	13	36	0
Éruption cutanée	59	7	10	0
Dermatite acnéiforme	19	<1	2	0

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
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

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

^b Regroupant les patients qui ont reçu 1000 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 (âgés de moins de 65 ans) : œdème périphérique, prurit, diminution de l'appétit, éruption pustuleuse, paresthésie, lymphome, douleur dans les membres, vision trouble, élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, élévation du taux de lactate déshydrogénase, érythème, œdème, syncope, perte de poids et œdème périorbitaire. Les patients âgés ont également présenté une plus grande fréquence des effets indésirables de grade 3 (57 % vs 37 % des sujets plus jeunes) et des effets indésirables graves (26 % vs 16 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients âgés par rapport aux patients plus jeunes a présenté 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, alopécie, 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.

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les Tableau 5 et Tableau 9 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 section 14 ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant au Tableau 5 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 5 Effets indésirables (%) survenus chez $\geq 10\%$ (tous grades) ou chez $\geq 2\%$ (grades 3 et 4) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib au cours de l'Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique 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)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique				
Neutropénie	10	3	2	<1
Anémie	6	3	9	4
Troubles cardiaques				
Diminution de la fraction d'éjection	6	1	3	2
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 généraux et troubles au point d'administration				
Pyrexie	57	7	33	2
Fatigue	39	2	37	1
Frissons	31	0	17	<1
Œdème périphérique	21	<1	9	<1
Asthénie	12	1	14	<1
Troubles hépatobiliaires				
Élévation de l'ALT	13	2	6	<1
Élévation de l'ASAT	13	3	4	<1
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	12	0	10	0
Infection des voies urinaires	11	2	3	<1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	12	<1	13	<1
Hyperglycémie ^a	7	3	3	<1
Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif				
Arthralgie	26	<1	31	0
Douleur aux extrémités	15	1	17	<1
Myalgie	13	<1	13	0
Néoplasmes bénins et malins (incluant kystes et polypes)				
CEC ^{b,c}	3	3	10	10
Affections du système nerveux				
Mal de tête	33	<1	30	1

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 (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)
Étourdissements	14	0	7	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	21	0	21	0
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 vasculaires				
Hypertension	25	6	16	6
Hémorragie ^d	19	2	15	2
Hypotension	6	2	3	<1

^a Inclut hyperglycémie, diabète de type 2, diabète sucré et hausse de la glycémie

^b Inclut CEC, carcinome épidermoïde in situ (maladie de Bowen) et kérato-acanthome

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

^d Inclut hémorragie de siège intracrânien et gastrique

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les Tableaux 6 et 10 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome (BRF115532) durant laquelle MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour a été administré en association avec le dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 6 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 du groupe traité par l'association.

Tableau 6 Effets indésirables (%) survenus chez ≥ 10 % (tous grades) ou chez ≥ 2 % (grades 3 et 4) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib au cours de l'étude sur le traitement adjuvant du mélanome (BRF115532)

Étude BRF115532				
	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 435)		Placebo (N = 432)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et Grades 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et Grades 4 (%)

Troubles du sang et du système lymphatique				
Neutropénie ¹	10	5	<1	NR
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	40	<1	20	NR
Diarrhée	33	<1	15	<1
Vomissements	28	<1	10	NR
Douleur abdominale ²	16	<1	11	<1
Constipation	12	NR	6	NR
Troubles généraux et réactions au point d'administration				
Pyrexie ³	63	5	11	<1
Fatigue ⁴	59	5	37	<1
Frissons	37	1	4	NR
Œdème périphérique ⁵	16	<1	6	NR
Syndrome pseudogrippal	15	<1	7	NR
Infections et infestations				
Rhinopharyngite ⁶	12	<1	12	NR
Investigations				
Élévation du taux d'alanine aminotransférase ⁷	17	4	2	<1
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase ⁸	16	4	2	<1
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	11	<1	6	NR
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	28	<1	14	NR
Myalgie ⁹	20	<1	14	NR
Douleur aux extrémités	14	<1	9	NR
Spasmes musculaires ¹⁰	11	NR	4	NR
Affections du système nerveux				
Maux de tête ¹¹	39	1	24	NR
Étourdissements ¹²	11	<1	10	NR
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux ¹³	17	NR	8	NR
Troubles cutanés et sous-cutanés				
Éruption cutanée ¹⁴	37	<1	16	<1
Sécheresse de la peau ¹⁵	14	NR	9	NR
Dermatite acnéiforme	12	<1	2	NR
Érythème ¹⁶	12	NR	3	NR
Prurit ¹⁷	11	<1	10	NR
Troubles vasculaires				

Hémorragie ¹⁸	15	<1	4	<1
Hypertension ¹⁹	11	6	8	2

- ¹ Le terme « neutropénie » comprend également la neutropénie fébrile et les cas de diminution de la numération des neutrophiles répondant aux critères de neutropénie
- ² Le terme « douleur abdominale » comprend également la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse
- ³ Le terme « pyrexie » comprend également l'hyperpyrexie
- ⁴ Le terme « fatigue » comprend également l'asthénie et le malaise
- ⁵ Le terme « œdème périphérique » comprend également l'enflure périphérique
- ⁶ Le terme « rhinopharyngite » comprend également la pharyngite
- ⁷ Le terme « élévation du taux d'alanine aminotransférase » comprend également l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, l'augmentation des valeurs des épreuves de la fonction hépatique, les anomalies des épreuves de la fonction hépatique et l'hypertransaminasémie
- ⁸ Le terme « élévation du taux d'aspartate aminotransférase » comprend également l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, l'augmentation des valeurs des épreuves de la fonction hépatique, les anomalies des épreuves de la fonction hépatique et l'hypertransaminasémie
- ⁹ Le terme « myalgie » comprend également des douleurs musculo-squelettiques et des douleurs thoraciques musculo-squelettiques
- ¹⁰ Le terme « spasmes musculaires » comprend également la raideur musculosquelettique
- ¹¹ Le terme « maux de tête » comprend également les céphalées de tension
- ¹² Le terme « étourdissement » comprend également le vertige
- ¹³ Le terme « toux » comprend également la toux productive
- ¹⁴ Le terme « éruption cutanée » comprend également l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée papuleuse, l'éruption cutanée prurigineuse, l'éruption cutanée nodulaire, l'éruption cutanée vésiculaire et l'éruption cutanée pustuleuse
- ¹⁵ Le terme « sécheresse de la peau » comprend également le xérosis et la xérodermie
- ¹⁶ Le terme « érythème » comprend également l'érythème généralisé
- ¹⁷ Le terme « prurit » comprend également le prurit généralisé et le prurit génital
- ¹⁸ Le terme « hémorragie » comprend une liste exhaustive de centaines de termes qui indiquent des manifestations hémorragiques
- ¹⁹ Le terme « hypertension » comprend également la crise hypertensive
- NR : non rapporté

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les Tableaux 7 et 11 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase II sur le CPNPC durant laquelle MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour a été administré en association avec le dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 7 ont été signalés chez ≥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 du groupe traité par l'association.

Tableau 7 Effets indésirables survenus chez au moins 10 % (tous grades confondus) ou au moins 2 % (grades 3 et 4) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude BRF113928 sur le CPNPC

Étude BRF113928		
	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)	
	Tous grades confondus (%)	Effet indésirable de grade 3 ou 4 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Anémie	16	4
Neutropénie ¹	15	8
Leucopénie	6	2
Troubles cardiaques		
Diminution de la fraction d'éjection	9	4
Troubles gastro-intestinaux		
Nausées	46	0
Vomissements	37	3
Diarrhée	33	2
Diminution de l'appétit	28	0
Constipation	16	0
Troubles généraux et troubles au point d'administration		
Pyrexie	55	5
Asthénie ²	47	6
Œdème périphérique	34	0
Frissons	24	1
Investigations		
Perte de poids	13	1
Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	12	0
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	11	2
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	10	4
Gain de poids	10	3
Élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase	2	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyponatrémie	14	9
Déshydratation	8	3
Hypercalcémie	3	2
Système musculosquelettique et tissu conjonctif		
Arthralgie	16	0
Myalgie	13	0
Spasmes musculaires	10	0
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)		
Carcinome épidermoïde cutané	3	2

Étude BRF113928		
MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)		
	Tous grades confondus (%)	Effet indésirable de grade 3 ou 4 (%)
Affections du système nerveux		
Mal de tête	16	0
Étourdissements	14	0
Troubles rénaux et urinaires		
Néphrite tubulo-interstitielle	2	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	23	0
Dyspnée	15	2
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Sécheresse de la peau	32	1
Éruption cutanée ³	31	3
Prurit ⁴	15	2
Hyperkératose ⁵	13	1
Érythème	10	0
Troubles vasculaires		
Hémorragie ⁶	26	3
Hypotension	15	2
Hypertension	8	6
Embolie pulmonaire	4	2
¹ La neutropénie comprend la neutropénie et la baisse de la numération des neutrophiles. La baisse de la numération des neutrophiles est qualifiée comme une manifestation de la neutropénie. ² L'asthénie comprend également la fatigue et le malaise. ³ L'éruption cutanée comprend l'éruption cutanée, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée papuleuse, l'éruption cutanée maculaire, l'éruption cutanée maculo-papuleuse et l'éruption cutanée pustuleuse. ⁴ Le prurit comprend le prurit, le prurit généralisé et le prurit oculaire. ⁵ L'hyperkératose comprend l'hyperkératose, la kératose actinique, la kératose séborrhéique et la kératose pileaire. ⁶ L'hémorragie comprend des cas d'hémoptysie, d'hématome, d'épistaxis, de purpura, d'hématurie, d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'hémorragie de siège gastrique, d'hémorragie de la vessie, de contusion, d'hématochézie, d'hémorragie au point d'injection, de melæna, d'hémorragie pulmonaire et d'hémorragie rétropéritonéale.		

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Mélanome inopérable ou métastatique – 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 4.

Troubles du sang et du système 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 gastro-intestinaux : douleurs abdominales (13 %), xérostomie (10 %), stomatite (7 %), dysphagie (2 %)

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

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

Affections du système immunitaire : hypersensibilité (2 %), 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 métaboliques et nutritionnels : hypoalbuminémie (6 %), déshydratation (4 %)

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

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

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux (11 %), dyspnée (11 %), épistaxis (8 %), pneumopathie inflammatoire (2 %), pneumopathie interstitielle (<1 %)

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

Troubles vasculaires : lymphoœdème (7 %)

Mélanome inopérable ou métastatique – 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 importants sur le plan clinique qui sont spécifiques ou plus courants, ou plus graves durant l'emploi de MEKINIST en association avec

le dabrafénib, 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 du sang et du système lymphatique : Thrombocytopénie (4 %), leucopénie (4 %)

Troubles cardiaques : Bradycardie (<1 %)

Troubles oculaires : vision trouble (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 : élévation du taux de phosphatase alcaline (8 %), élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (2 %)

Système immunitaire : Hypersensibilité (<1 %)

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyponatrémie (2 %), déshydratation (1 %), hypophosphatémie (4 %)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasme musculaire (9 %), élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (3 %)

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes) : kératose séborrhéique (4 %), papillome cutané (2 %), acrochordon (1 %), nouveau mélanome primitif (<1 %)

Système rénal : insuffisance rénale (<1 %), néphrite granulomateuse/néphrite tubulo-interstitielle (<1 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée (6 %), pneumopathie inflammatoire (<1 %)

Troubles cutanés et sous-cutanés : érythème (9 %), alopécie (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 %), photosensibilité (2 %)

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

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents rapportés chez <10 % des patients ou qui étaient de grade 3 ou 4 chez <2 % des patients pendant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib dans la population ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité dans le cadre de l'étude clinique de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome sont énumérés ci-dessous :

Troubles oculaires : vision trouble (6 %), uvéite (1 %), chorio-rétinopathie* (1 %), décollement de la rétine** (1 %)

Investigations : élévation du taux de phosphatase alcaline (7 %), diminution de la fraction d'éjection (5 %)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Rhabdomyolyse (<1 %)

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale (< 1 %)

Troubles cutanés et sous-cutanés : érythrodysesthésie palmo-plantaire (6 %)

* Le terme « chorio-rétinopathie » comprend également le trouble chorio-rétinien.

** Le terme « décollement de rétine » comprend également le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire et le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents liés à MEKINIST rapportés chez moins de 10 % des patients ou qui étaient de grade 3 ou 4 chez moins de 2 % des patients pendant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib dans la population ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité dans le cadre de l'essai clinique de phase II sur le CPNPC sont présentés ci-dessous.

Troubles oculaires : décollement de la rétine ou de l'épithélium pigmentaire rétinien (2 %)

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë (1 %)

Troubles rénaux et urinaires : Insuffisance rénale (3 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

Le Tableau 8 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 8 Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques (%) survenues chez ≥ 1 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie – Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique

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
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	10	2	1	0
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	9	3	3	0
Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	6	1	1	0
Élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	4	<1	0	0
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	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 de classification commune des effets indésirables du National Cancer Institute

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

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Tableau 9 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique MEK115306

Terme privilégié	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 (%)
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
Élévation du taux de phosphatase alcaline	50	<1	25	<1

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Tableau 10 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome BRF115532

Épreuve	MEKINIST+ dabrafénib N = 435		Placebo N = 432	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hématologie^a				
Neutropénie	47	6	12	<1
Leucopénie	43	3	10	<1
Lymphopénie	26	5	6	<1
Anémie	25	<1	6	<1
Analyses de la fonction hépatique				
Élévation de l'ASAT ^b	57	6	11	<1
Élévation de l'ALAT ^c	48	5	18	<1
Élévation du taux sanguin de phosphatase alcaline ^a	38	1	6	<1
Biochimie				
Hyperglycémie ^d	63	3	47	<1
Hypophosphatémie ^e	42	7	10	<1
Hypoalbuminémie ^a	25	<1	<1	0
Hyponatrémie ^a	16	3	3	<1

^a Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 431 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 428 pour le placebo.

^b Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 430 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 426 pour le placebo.

^c Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 429 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 428 pour le placebo.

^d Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 430 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et de 427 pour le placebo.

^e Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 431 l'association MEKINIST-dabrafénib et de 427 pour le placebo.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Tableau 11 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase II BRF113928

Terme privilégié	Étude BRF113928	
	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93) ¹	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ² (%)
Hyperglycémie	71	9
Hyponatrémie	57	17
Hypophosphatémie	36	7
Créatinine	21	1
Élévation du taux de phosphatase alcaline	64	0
Élévation du taux d'ASAT	61	4
Anémie	46	10
Leucocytopénie	48	8
Neutropénie	44	8
Lymphocytopénie	42	14
Thrombocytopénie	16	1

¹ Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de n = 90, sauf pour l'anémie, la leucocytopénie, la neutropénie, la lymphocytopénie et la thrombocytopénie (n = 91)

² L'élévation du taux d'ASAT (n = 1), la lymphocytopénie (n = 1), la neutropénie (n = 1), l'hypophosphatémie (n = 1) et l'hyponatrémie (n = 1) ont été les seuls effets indésirables de grade 4.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés 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 chercheurs, d'études de pharmacologie clinique et d'études exploratoires sur des indications non approuvées.

Gastro-intestinal : Colite et perforation gastro-intestinale

Troubles du système immunitaire : Sarcoïdose

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Rhabdomyolyse

Troubles vasculaires : Thromboembolie veineuse (y compris embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, embolie et thrombose veineuse)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 %).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 12 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe médicamenteuse	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Les 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	T	Interaction pharmacodynamique	MEKINIST peut être associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 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.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

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 fois supérieures (de 9 à > 100) 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. Des 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MEKINIST en monothérapie : Le tramétinib est une petite molécule qui inhibe les kinases 1 et 2 (MEK1 et MEK2) qui sont régulées par un signal extracellulaire et activées par les mitogènes. Les protéines MEK1 et MEK2 font partie de la voie MAPK (protéines kinases activées par les mitogènes). 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 protéines mutagènes 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 est un inhibiteur allostérique réversible et sélectif de l'activation de MEK1 et MEK2 et de l'activité des kinases, ne présentant aucune affinité pour les autres kinases jusqu'à une concentration de 10 µM. 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 et de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) contenant la mutation V600E de BRAF, in vitro, 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 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 de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant une mutation V600E et retarde l'apparition d'une résistance des xénogreffes de mélanome contenant la mutation V600 du gène BRAF.

10.2 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 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 significatifs 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.

10.3 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.

Tableau 13 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 (7,2 et 11,6)	415 (359 et 479)	127 (113 et 143)
Doses multiples (jour 15) ^{c, d} (n = 13)	1,8 (1,0 et 3,0)	22,2 (18,7 et 26,4)	370 (320 et 427)	s.o.

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

^a ASC : aire sous la courbe des concentrations calculées jusqu'à l'infini ASC_(0-∞) pour la dose unique et calculées jusqu'à la dose suivante ASC_(0-τ) 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 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 chez l'humain

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 13). 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 13) 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 4 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 glucuronoconjugaison. 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 13), 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, correspondant à une diminution de l'ASC du tramétinib de 12 % (estimation à partir d'une analyse démographique des paramètres pharmacocinétiques).

Populations et états pathologiques particuliers

- **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.
- **Origine ethnique** : 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 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 ASAT > LSN, ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 fois la LSN, sans égard au taux d'ASAT) et les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du tramétinib pris par voie orale. On ne dispose pas de données chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- **Insuffisance rénale** : Il n'a pas été réalisé d'étude clinique pharmacocinétique chez les patients souffrant 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. 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 chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans le contenant d'origine. Protéger de la lumière et l'humidité. Garder le flacon fermé hermétiquement. Ne pas enlever le sachet contenant l'agent dessiccateur. Éliminer dans le flacon d'origine.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

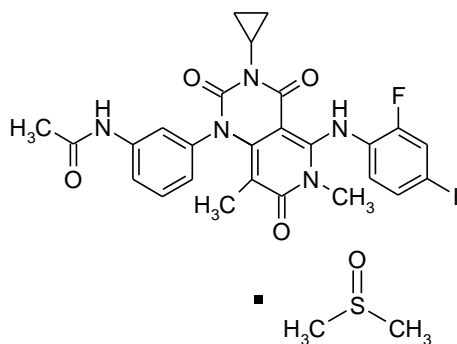
Substance pharmaceutique

Nom propre : 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 et masse moléculaire : $C_{26}H_{23}FIN_5O_4.C_2H_6OS$
693,53 (molécule mère solvatée au diméthylsulfoxyde)
615,39 (molécule mère non solvatée)

Formule de structure :



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. Le diméthylsulfoxyde de tramétinib est peu soluble (0,2 à 0,3 µg/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.
pKa (base) = 0,25.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

Étude déterminante de phase III MEK114267

Conception de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique et multinationale ouverte de phase III, avec répartition aléatoire, destinée à comparer MEKINIST à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un mélanome cutané inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600E ou V600K du gène BRAF.

La population était formée de patients qui pouvaient avoir reçu au plus une chimiothérapie contre un cancer inopérable ou métastatique. 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 (1000 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 inopérable ou métastatique 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 inopérable ou métastatique exprimant la mutation V600E du gène BRAF, mais exempts de métastases cérébrales. Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (SSP). Les paramètres secondaires d'évaluation incluaient la SSP dans la population en 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 en IDT.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Aux fins de l'analyse d'efficacité principale et de l'analyse en IDT, les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement (Tableau 14).

Tableau 14 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales – essai clinique déterminant portant sur MEKINIST (population en IDT) – Étude MEK114267

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

Non			
Oui	9 (4)	2 (2)	11 (3)

Abréviations : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SP = Statut de performance; LSN = limite supérieure de la normale

- ^a Regroupant les patients qui ont reçu 1000 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 inopérable ou métastatique.

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase III MEK115306

Conception 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.

La sélection des candidats admissibles a comporté la recherche des mutations V600 du gène BRAF dans un laboratoire central sur l'échantillon tumoral le plus récent, provenant de la tumeur primitive ou d'une métastase.

Les patients ne pouvaient pas avoir déjà reçu un traitement anticancéreux général visant un cancer inopérable ou métastatique, mais pouvaient avoir déjà reçu un traitement adjuvant général. Le paramètre d'évaluation 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 d'évaluation secondaires du TRG et de la durée de la réponse ont été rapportés au moment de l'analyse primaire de la SSP. L'analyse du paramètre d'évaluation secondaire de la survie globale devait être effectuée après la survenue de 220 manifestations (décès) (analyse finale de la SG).

Les patients ont été stratifiés en fonction du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) (au-dessus de la limite supérieure de la normale [LSN] vs égal ou inférieur à la LSN) et du 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 des participants

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 15).

Tableau 15 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude MEK115306

	MEKINIST + dabrafénib (N = 211)	Placebo + dabrafénib (N = 212)
Âge (ans) Médiane (extrêmes)	55,1 (de 22 à 89)	56,5 (de 22 à 86)
Groupe d'âge, n (%)		
<65	154 (73)	151 (71)
≥65	57 (27)	61 (29)
Sexe, n (%)		
Féminin	100 (47)	98 (46)
Masculin	111 (53)	114 (54)
Indice fonctionnel ECOG SP initial, n (%)		
0	155 (73)	150 (71)
1	55 (26)	61 (29)
Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%)		
≤ à la LSN	133 (63)	140 (66)
> 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 BRAF, 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.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SP = statut de performance

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase III BRF115532

Conception de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène BRAF à la suite d'une résection ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (BRF115532). Le processus de sélection des sujets de l'étude a comporté la recherche de mutations du gène BRAF (V600E ou V600K) dans un laboratoire central à l'aide d'une épreuve réalisée au début de l'étude.

Les patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 1:1 pour recevoir du dabrafénib et du tramétinib en association (2 mg de MEKINIST une fois par jour et 150 mg de dabrafénib deux fois par jour) ou deux placebos pendant une période de 12 mois. Pour être inscrits à l'étude, les patients devaient avoir subi une résection complète du mélanome et une lymphadénectomie complète dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire. Aucun traitement anticancéreux à action générale antérieur, y compris la radiothérapie, n'était autorisé. Les patients ayant des antécédents d'atteinte maligne étaient admissibles s'ils étaient exempts de maladie depuis au moins 5 ans. Les patients ayant une atteinte maligne accompagnée d'une mutation activatrice de RAS confirmée n'étaient pas admissibles. Les patients ont été stratifiés selon le statut mutationnel de BRAF (V600E ou V600K) et le stade de la maladie avant l'intervention chirurgicale (selon le sous-stade III, indiquant le degré d'atteinte ganglionnaire ainsi que la taille et le degré d'ulcération de la tumeur primitive). Le paramètre d'évaluation principal était la survie sans récurrence (SSR) évaluée par le chercheur, définie comme l'intervalle entre la répartition aléatoire et la récurrence de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause. L'évaluation radiologique de la tumeur a été effectuée tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois par la suite, jusqu'à l'observation de la première récurrence. Le paramètre secondaire d'évaluation clé était la survie globale (SG). La durée médiane du suivi (intervalle entre la répartition aléatoire et le dernier contact ou le décès) était de 2,83 ans dans le groupe traité par l'association du dabrafénib et du tramétinib et de 2,75 ans dans le groupe recevant les placebos.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Les caractéristiques initiales des patients étaient équilibrées entre les deux groupes. Dans l'un et l'autre des groupes, 91 % des patients présentaient une mutation V600E du gène BRAF, et 9 %, une mutation V600K (Tableau 16).

Tableau 16 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF115532

	MEKINIST + dabrafénib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Âge (ans)		
Médiane (extrêmes)	50,0 (18,89)	51,0 (20,85)
Groupe d'âge, n (%)		
<65	353 (81 %)	359 (83 %)
≥65	85 (19 %)	73 (17 %)
Sexe, n (%)		
Féminin	195 (45 %)	193 (45 %)
Masculin	243 (55 %)	239 (55 %)
Race, n (%)		
Blanche	432 (99 %)	427 (99 %)
Asiatique	6 (1 %)	5 (1 %)
Type de tumeur primitive		
Mélanome	438 (100 %)	432 (100 %)
Temps écoulé depuis le diagnostic initial (mois)		
4	4	4
1 ^{er} quartile	5,0	6,0
Médiane	19	20
3 ^e quartile	1 - 306	0 - 351
Extrêmes		
Stade au moment de la sélection*		
IIIA	83 (19 %)	71 (16 %)
IIIB	169 (39 %)	187 (43 %)
IIIC	181 (41 %)	166 (38 %)
Inconnu	5 (1 %)	8 (2 %)
Ulcération de la tumeur primitive		
Oui	179 (41 %)	177 (41 %)
Non	253 (58 %)	249 (58 %)
Donnée manquante	6 (1 %)	6 (1 %)
Maladie en transit		
Oui	51 (12 %)	36 (8 %)
Non	387 (88 %)	395 (91 %)
Donnée manquante	0	1 (< 1 %)
Type de mutation BRAF, n (%)		
V600E	400 (91 %)	395 (91 %)
V600K	38 (9 %)	37 (9 %)

* D'après l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) – Melanoma of the Skin Staging – 7^e édition

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase II BRF113928

Conception de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une

mutation V600E du gène BRAF ont été évaluées dans le cadre de l'étude clinique multicentrique et multinationale de phase II BRF113928. La sélection des participants à l'étude a comporté la recherche des mutations V600E du gène BRAF dans un laboratoire local sur les échantillons tumoraux provenant surtout de la tumeur primitive.

L'étude BRF113928 était un essai multicentrique de phase II mené en mode ouvert, sans répartition aléatoire, auprès de patients atteints d'un CPNPC métastatique exprimant la mutation V600E du gène BRAF. L'étude a réuni 93 patients; 57 patients dont la maladie avait évolué après 1 à 3 traitements à action générale antérieurs et 36 patients qui ont reçu le médicament à l'étude comme traitement de première intention du CPNPC métastatique. Tous les patients ont reçu MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. et le dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de réponse global (TRG) mesuré par les chercheurs au moyen des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* v1.1), version 1.1. Le TRG et la durée de la réponse (DR) (paramètre secondaire) ont également été évalués par un comité d'examen indépendant (CEI) à titre d'analyse de sensibilité. Chez les patients dont la maladie avait évolué après 1 à 3 traitements à action générale antérieurs, l'hypothèse nulle voulait que le TRG soit inférieur ou égal à 30 %. L'hypothèse alternative voulait que le TRG soit supérieur ou égal à 55 %. Chez les patients qui ont reçu le médicament à l'étude comme traitement de première intention du CPNPC métastatique, l'hypothèse nulle voulait que le TRG soit inférieur ou égal à 30 %. L'hypothèse de rechange voulait que le TRG soit supérieur ou égal à 60 %.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Le Tableau 17 ci-dessous présente les caractéristiques initiales de l'étude.

Tableau 17 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF113928

	Patients déjà traités MEKINIST + dabrafénib (N = 57)	Patients jamais traités MEKINIST + dabrafénib (N = 36)
Âge (ans) Médiane (extrêmes)	64 (de 41 à 88)	67 (de 44 à 91)
Groupe d'âge, n (%) <65	29 (51)	14 (39)
≥65	28 (49)	22 (61)
Sexe, n (%) Féminin	28 (49)	22 (61)
Masculin	29 (51)	14 (39)
Race, n (%) Blanche	49 (86)	30 (83)
Asiatique	4 (7)	3 (8)
Noire ou Afro-Américaine	2 (4)	1 (3)
Autre	2 (4)	2 (6)
Indice fonctionnel ECOG SP initial, n (%) 0	17 (30)	13 (36)
1	35 (61)	22 (61)
2	5 (9)	1 (3)
Histologie, n (%) Épidermoïde	0	1 (3)*
Non épidermoïde	57 (100)	35 (37)
Antécédents de tabagisme, n (%) N'a jamais fumé	16 (28)	10 (28)
Fumeur actuel	6 (11)	5 (14)
Ancien fumeur	35 (61)	21 (58)
Traitement anticancéreux antérieur contre le cancer métastatique, n (%) 1	38 (67)	0 (0)
2	12 (21)	0 (0)
3	7 (12)	0 (0)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SP = statut de performance

*1 patient atteint d'un carcinome adénoquameux dont l'histologie mettait en évidence la prédominance de cellules squameuses. Les résultats histologiques ont tous été déterminés d'après un rapport de pathologie local.

14.2 Résultats de l'étude

Mélanome métastatique ou inopérable – MEKINIST en monothérapie

Étude déterminante de phase III MEK114267

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 18 et la 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 18.

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 18). 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).

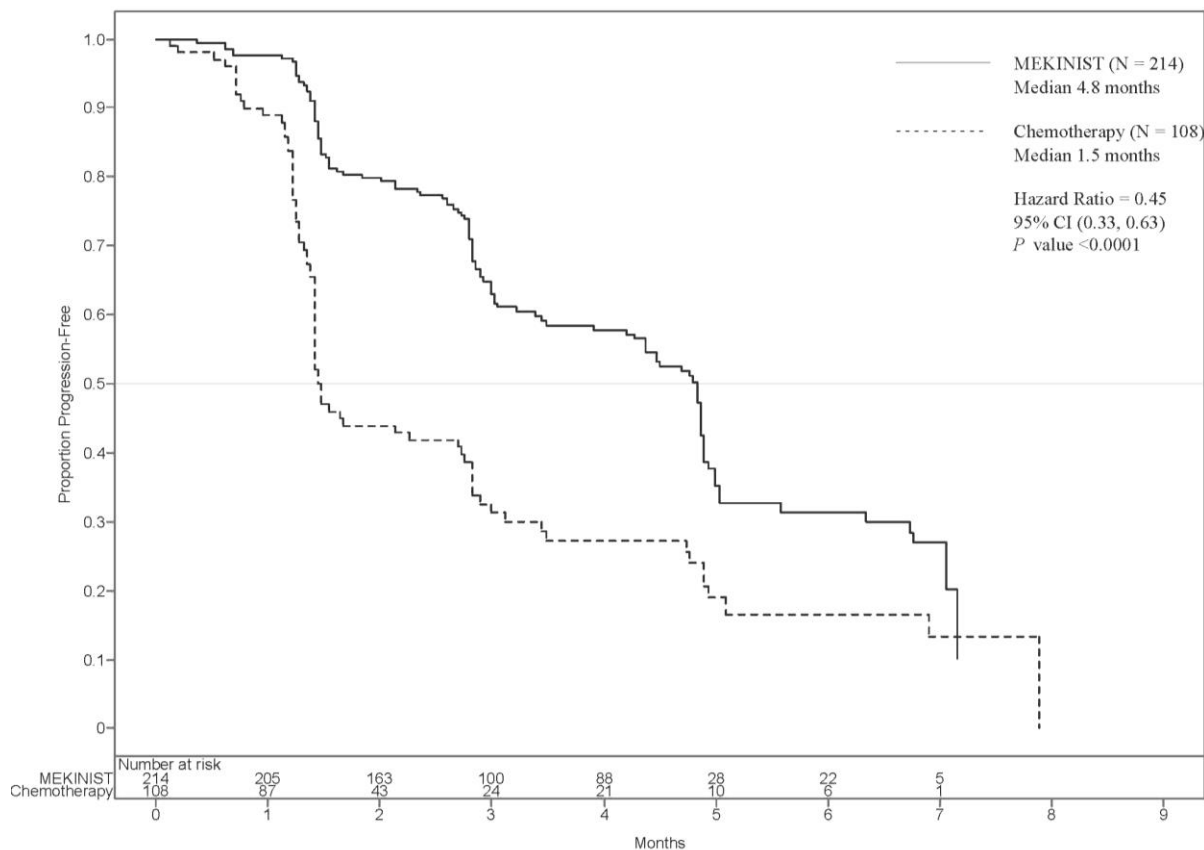
Tableau 18 Résultats relatifs à l'efficacité, suivant l'évaluation des chercheurs – Étude MEK114267

Paramètres d'évaluation	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 %)	(3,5 et 4,9)	(1,4 et 2,7)
RRI ^b	0,44	
(IC à 95 %)	(0,31 et 0,64)	
Valeur de p^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 %)	(4,3 et 4,9)	(1,4 et 2,7)
RRI ^b	0,45	
(IC à 95 %)	(0,33 et 0,63)	
Valeur de p^b	<0,0001	
SG		
Analyse primaire : SG^c		
Décès, n (%)	35 (16)	29 (27)
RRI ^b	0,54	
(IC à 95 %)	(0,32 et 0,92)	
Valeur de p^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 %)	(0,30 et 1,18)	
Valeur de p^b	0,073	
Analyse ultérieure de la SG		
Décès, n (%)	137 (64)	67 (62)
RRI ^b	0,78	
(IC à 95 %)	(0,57 et 1,06)	
Valeur de p	0,091	
Survie globale médiane (mois)	15,6	11,3
(IC à 95 %)	(5,9 et 9,2)	(7,2 et 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 %)	(16,6 et 28,1)	(3,9 et 15,2)
Durée de la réponse	(N = 47)	(N = 9)
Médiane (mois)	5,5	NA (5,0 et NA)
(IC à 95 %)	(4,1 et 5,9)	

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 1000 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 qui avaient déjà été traités par un inhibiteur 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 1 INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase III MEK115306

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 le traitement d'association 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 : 0,78; IC à 95 % : de 0,59 à 1,04). Le paramètre secondaire d'évaluation du TRG confirmé par les chercheurs favorise le traitement d'association comparativement au dabrafénib en monothérapie.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 19 ainsi qu'aux Figures 2 et 3.

Tableau 19 Résultats relatifs à l'efficacité – Étude MEK115306

	Analyse primaire*		Nouvelle analyse*	
	MEKINIST + dabrafénib	dabrafénib + Placebo	MEKINIST + dabrafénib	dabrafénib + Placebo
Paramètre principal d'évaluation				
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 (8,0, 3,9)	8,8 (de 5,9 à 9,3)
RRI (IC à 95 %) et valeur de p issue du test stratifié de Mantel-Haenzel ^a	0,75 (de 0,57 à 0,99) p = 0,035		0,67 (de 0,53 à 0,84) p < 0,001	
Paramètres secondaires d'évaluation				
TRG^d	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 (%)	140 (67)	108 (51)	144 (69)	112 (53)
(IC à 95 %)	(59,9 et 73,0)	(44,5 et 58,4)	(61,8 et 74,8)	(46,3 et 60,2)
Durée de la réponse	N = 140	N = 109	N = 144	N = 113
Médiane, mois (IC à 95 %)	9,2 (7,4, NA)	10,2 (7,5, NA)	12,9 (9,4 et 19,5)	10,6 (9,1 et 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 p 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 p = 0,011	
Médiane, mois (IC à 95 %)	NR	25,1 (19,2, NA)	18,7 (de 15,2 à 23,7)	

*Date butoir pour la collecte des données de l'analyse primaire : 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

^a 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.

^b 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.

^c IC à 95 %

^d 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

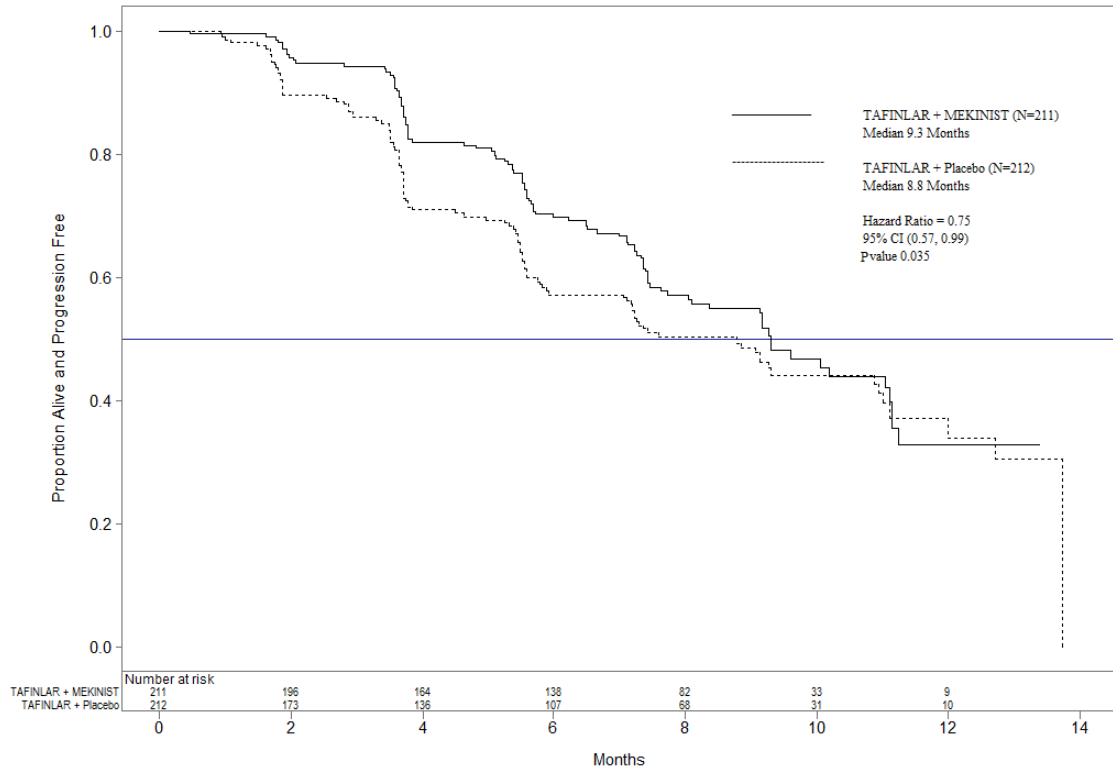
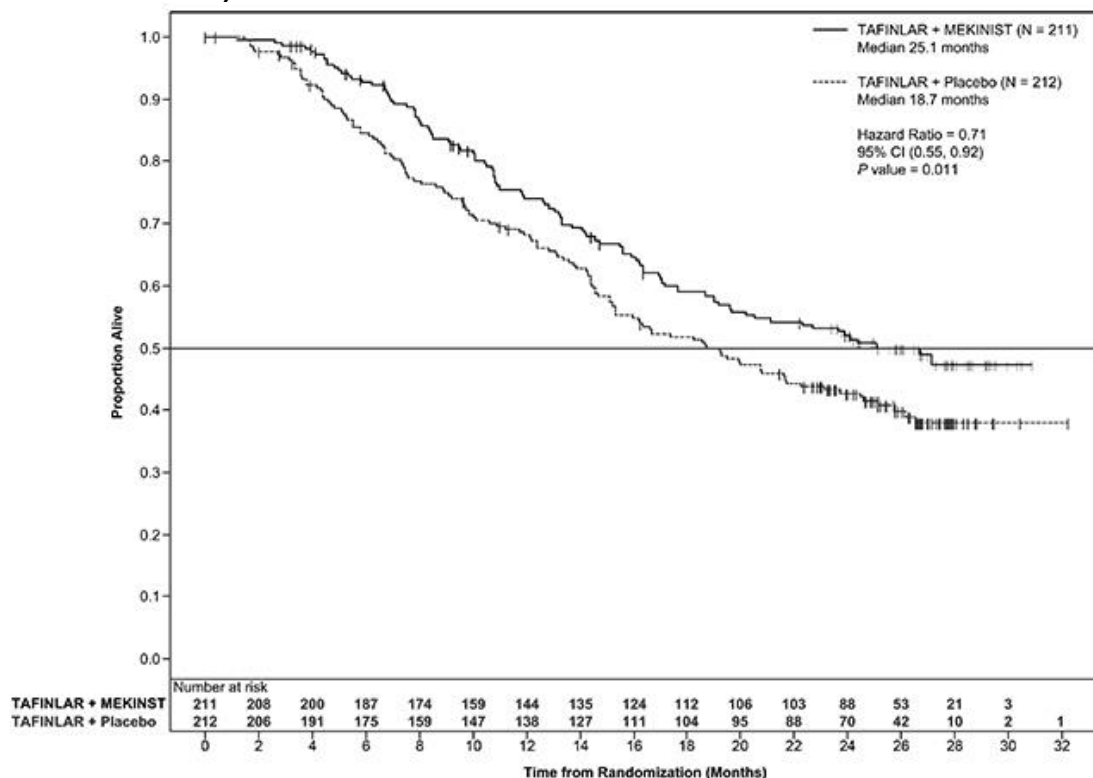


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale finale (population en intention de traiter) – Étude MEK115306



L'analyse de la SG à 5 ans montre un taux de survie estimé de 32 % pour l'association MEKINIST et dabrafénib versus 27 % pour le dabrafénib en monothérapie (HR 0,80, IC à 95 % de 0,63 à 1,01); la SG médiane pour le bras combiné était de 25,8 mois contre 18,7 mois pour le dabrafénib en monothérapie.

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase III BRF115532

Les résultats de l'analyse principale de la SSR sont présentés à la Figure 4 et au Tableau 20. Une différence statistiquement significative entre les groupes a été observée sur le plan de la SSR; la réduction du risque a été estimée à 53 % dans le groupe traité par l'association du dabrafénib et du tramétinib comparativement au groupe recevant les placebos (RRI = 0,47; IC à 95 % : 0,39 à 0,58; $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Des résultats concordants ont été observés dans tous les sous-groupes, y compris dans les sous-groupes de stade de la maladie et de type de mutation V600 du gène BRAF. La SSR médiane était de 16,6 mois dans le groupe recevant les placebos et n'a pas encore été atteinte dans le groupe traité par l'association des deux médicaments.

Tableau 20 Résultats de l'analyse de la survie sans récurrence – Étude BRF115532

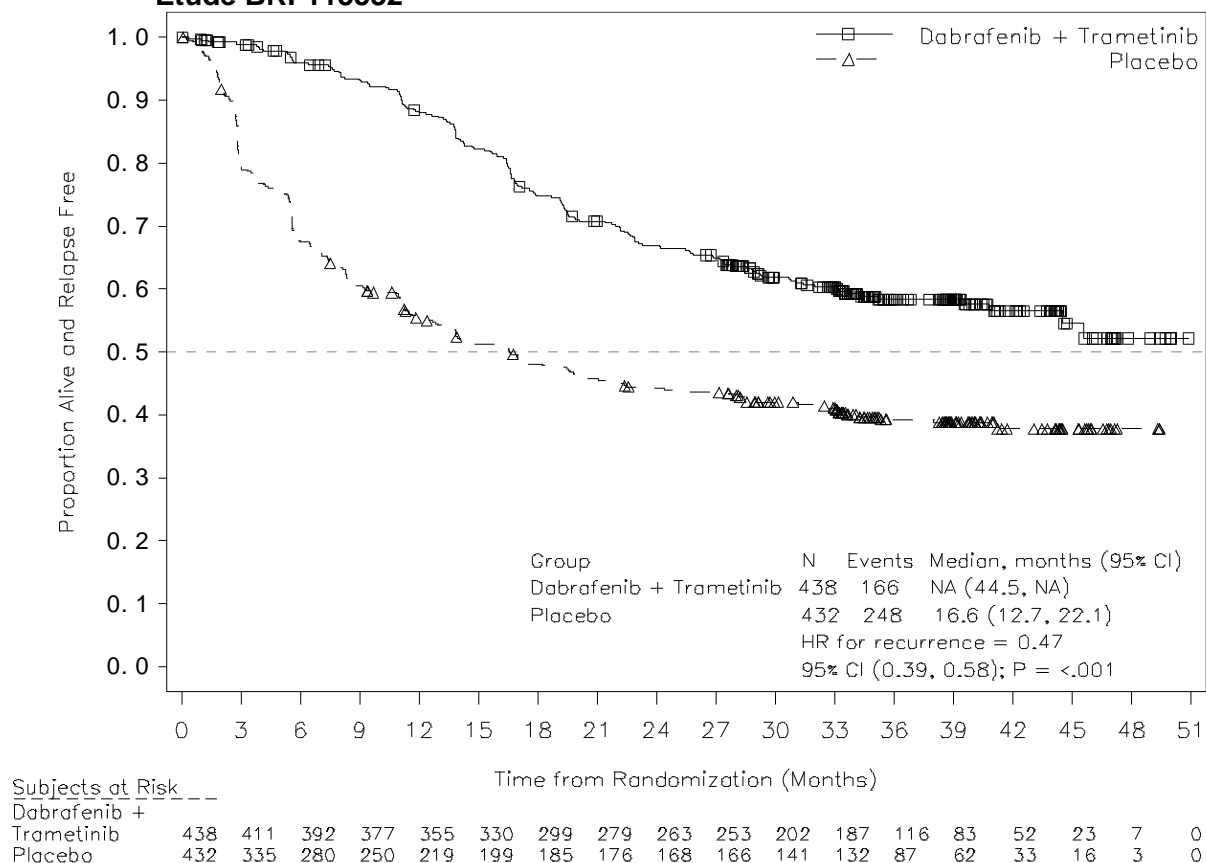
	MEKINIST + dabrafénib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Paramètre de la SSR		
Nombre de manifestations, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Récidive	163 (37 %)	247 (57 %)
Récidive accompagnée de métastases à distance	103 (24 %)	133 (31 %)
Décès	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (44,5, NE)	16,6 (12,7 et 22,1)
RRI ^[1] (IC à 95 %) Valeur de p ^[2]	0,47 (0,39 et 0,58) 1,53×10 ⁻¹⁴	
Taux à 1 an (IC à 95 %)	0,88 (de 0,85 à 0,91)	0,56 (de 0,51 à 0,61)
Taux à 2 ans (IC à 95 %)	0,67 (de 0,63 à 0,72)	0,44 (de 0,40 à 0,49)
Taux à 3 ans (IC à 95 %)	0,58 (de 0,54 à 0,64)	0,39 (de 0,35 à 0,44)
Paramètres de la SG		
RRI ^[1]	0,57	
(IC à 95 %)	(0,42 et 0,79)	

^[1] Le rapport des risques instantanés est fondé sur un modèle de Pike stratifié.

^[2] La valeur de p est fondée sur un test de Mantel-Haenszel stratifié bilatéral (les facteurs de stratification étaient le stade de la maladie – IIIA vs IIIB vs IIIC (d'après l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) – Melanoma of the Skin Staging – 7^e édition) – et le type de mutation V600 de BRAF – V600E vs V600K)

NE = non estimable

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence (population en IDT) – Étude BRF115532



D'après l'observation de 153 manifestations (60 [14 %] dans le groupe traité par l'association et 93 [22 %] dans le groupe recevant les placebos), ce qui correspond à 26 % de la cible totale de 597 manifestations liées à la SG, le rapport des risques instantanés estimé pour la SG était de 0,57 (IC à 95 % : 0,42 à 0,79), résultat qui n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Les données globales sur la SG étaient encore fragmentaires au moment de l'analyse principale de l'efficacité.

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Étude déterminante de phase II BRF113928

Chez les patients déjà traités au moyen du traitement d'association, le TRG évalué par les chercheurs a été de 63,2 % (IC à 95 % : de 49,3 à 75,6) et la DR médiane a été de 9,0 mois (IC à 95 % : de 6,9 à 18,3). La durée médiane du traitement a été de 10,6 mois. Chez les patients jamais traités, le TRG était de 61,1 % (IC à 95 % : de 43,5 à 76,9) et la DR médiane n'a pas été atteinte. La durée médiane du traitement a été de 8,21 mois. Les paramètres d'efficacité évalués par le CEI ont été comparables à ceux qui ont été évalués par les chercheurs (voir le Tableau 21).

Tableau 21 Résultats relatifs à l'efficacité – Étude BRF113928

Paramètres d'évaluation de l'efficacité [†]	Patients déjà traités* N = 57		Patients jamais traités* N = 36	
	Évaluation par les chercheurs	Évaluation par le CEI	Évaluation par les chercheurs	Évaluation par le CEI
Paramètre principal d'évaluation				
Taux de réponse globale (TRG)				
TRG, % (IC à 95 %)	63,2 (49,3 et 75,6)	63,2 (49,3 et 75,6)	61,1 (43,5 et 76,9)	61,1 (43,5 et 76,9)
RC, n (%)	2 (4)	0	2 (6)	1 (3)
RP, n (%)	34 (60)	36 (63)	20 (56)	21 (58)
Paramètres secondaires d'évaluation				
Durée de la réponse				
Médiane, mois (IC à 95 %)	9,0 (de 6,9 à 18,3)	9,0 (de 5,8 à 17,6)	NE (8,3, NE)	NE (6,9, NE)

* Date butoir pour la collecte des données de l'analyse primaire : 7 octobre 2015 (patients déjà traités), 8 août 2016 (patients jamais traités)

[†] IC = Intervalle de confiance; RC = Réponse complète; CEI = Comité d'examen indépendant; NE = non évaluée; RP = Réponse partielle

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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 et ont été plus fréquents chez le chien que chez le rat. 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 cæcale 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 glandulaire 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 élévations 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, on a observé un épaississement du cartilage de conjugaison des os longs ainsi qu'un infarctus/ une 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 sinusoidale et de l'activation des cellules de Kuppfer, 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 l'élévation du taux sérique de phosphore.

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 (CI₅₀ de 2,92 µg/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 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives, Tableau 10).

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.

Cancérogénicité

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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 (*corpora lutea*), 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. 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.

Toxicité juvénile

Au cours d'une étude sur la toxicité juvénile, le tramétinib a été administré par voie orale à des rats entre le 7^e et le 45^e jour de la période postnatale. Les principaux effets toxiques observés ont touché la croissance (gain réduit de poids corporel et os longs plus courts). Les anomalies microscopiques comprenaient des modifications des os (épaississement ou dégénérescence physaire, nécrose/résorption accrue/rétention de chondrocytes dans l'os spongieux primaire et élargissement de la région physaire) à toutes les doses ($\geq 0,3$ fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC), une minéralisation et/ou une dégénérescence dans divers organes, principalement l'estomac à toutes les doses, et dans les yeux (minéralisation/dystrophie cornéenne), les reins, la crosse de l'aorte et les cavités nasales/sinus, et des modifications de la peau (acanthose, ulcération/érosion et/ou inflammation) et du foie (nécrose) aux doses $\geq 0,025/0,17$ mg/kg ($\geq 0,8$ fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC). Une minéralisation des tissus mous a été associée à des taux accrus de phosphore sérique.

Une augmentation du poids du cœur, sans changements microscopiques, a été observée aux doses de $0,05/0,35$ mg/kg/jour (1,6 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC).

De légers retards des caractéristiques de la maturation sexuelle chez les femelles (ouverture vaginale et fréquence accrue de proéminence des bourgeons terminaux dans les glandes mammaires), accompagnés d'une réduction du poids des ovaires et d'une baisse du nombre de corps jaunes, et une légère hypertrophie de l'épithélium superficiel de l'utérus ont été observés aux doses de $0,05/0,35$ mg/kg/jour.

La majorité des anomalies ont été réversibles, sauf les modifications des os, la hausse du taux de phosphore sérique et la minéralisation des tissus mous (y compris la minéralisation et la dystrophie de la cornée), qui ont évolué/empiré pendant la période sans médicament. De plus, la basophilie tubulaire rénale et les cœurs de poids accru étaient toujours présents à la fin de la période de rétablissement.

La dystrophie cornéenne, qui est survenue aux doses $\geq 0,3$ fois la dose clinique chez l'humain adulte d'après les comparaisons de l'ASC, et l'augmentation du poids du cœur n'ont pas été observées chez les animaux adultes ayant reçu le tramétinib.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MEKINIST**^{MD}

Comprimés de tramétinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MEKINIST** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MEKINIST**.

Mises en garde et précautions importantes

MEKINIST doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux. 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)

Les autres effets secondaires graves observés lors de l'administration de MEKINIST avec le dabrafénib comprennent :

- Une forte fièvre

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

Pour quoi MEKINIST est-il utilisé?

MEKINIST peut être utilisé seul ou avec le dabrafénib. Si vous prenez MEKINIST avec le dabrafénib, lisez les deux dépliants.

MEKINIST ne doit être employé que chez les personnes dont les tumeurs contiennent un gène anormal appelé « *BRAF* ». Avant de prendre MEKINIST, vous devez passer un test de dépistage, pour confirmer que votre tumeur contient bien ce gène anormal. Votre médecin prélèvera un échantillon de votre tumeur pour vérifier si MEKINIST est le médicament qu'il vous faut.

Lorsqu'il est utilisé **seul**, MEKINIST sert :

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

Lorsqu'il est utilisé **avec le dabrafénib**, MEKINIST sert également :

- à traiter un type de cancer de la peau appelé mélanome. Ce type de mélanome ne peut être

- éliminé par chirurgie ou s'est propagé dans d'autres parties du corps.
- à aider à prévenir la réapparition d'un mélanome (lorsque le cancer cutané a déjà été complètement enlevé par chirurgie).
 - à traiter un type de cancer du poumon. Ce cancer est appelé cancer du poumon non à petites cellules. Ces médicaments sont utilisés ensemble lorsque ce cancer s'est propagé dans d'autres parties du corps.

Comment MEKINIST agit-il?

MEKINIST cible les protéines fabriquées à partir du gène *BRAF* anormal (muté). Cela ralentit ou arrête la croissance des cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients contenus dans MEKINIST?

Ingrédient-médicinal: tramétinib

Ingrédients non médicinaux : 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), polyéthylène glycol, polysorbate 80 (comprimé à 2 mg) et dioxyde de titane.

MEKINIST est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés pelliculés dosés à 0,5 mg ou à 2 mg.

Ne prenez pas MEKINIST si :

- vous êtes allergique au tramétinib ou à n'importe lequel des autres ingrédients entrant dans la composition de MEKINIST;
- votre tumeur ne présente pas une anomalie bien particulière (mutation) du gène *BRAF* ou si la nature de la mutation de ce gène n'a pas été précisée.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MEKINIST afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

Problèmes cardiaques : 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 de subir 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 d'étourdissement
- essoufflement
- enflure des jambes

Problèmes 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'une sensation d'éclairs lumineux, une perte de la vue (*décollement de la rétine*) ou un blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*). Votre médecin pourrait vous conseiller de faire examiner vos yeux avant de

commencer à prendre MEKINIST et pendant le traitement. Votre médecin vous demandera d'arrêter de prendre MEKINIST et vous dirigera vers un spécialiste si vous développez des signes et symptômes oculaires notamment :

- taches de couleur
- halo (voir un contour flou autour des objets)
- vision trouble

Lorsqu'il est utilisé avec du dabrafénib, MEKINIST peut provoquer une inflammation des yeux (*uvéïte*).

Maladie inflammatoire (sarcoïdose) : Lorsqu'il est employé avec du dabrafénib, MEKINIST peut provoquer une maladie inflammatoire touchant surtout la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques. Les symptômes fréquemment causés par cette maladie sont les suivants : toux, essoufflement, enflure des ganglions lymphatiques, troubles de la vue, fièvre, fatigue, douleur et enflure des articulations et bosses douloureuses sur la peau. **Si vous présentez le moindre de ces symptômes, informez-en votre médecin.**

Problèmes pulmonaires : MEKINIST peut causer des problèmes pulmonaires, comme une pneumopathie inflammatoire ou interstitielle (inflammation des tissus des poumons). Chez certains patients, ces problèmes pulmonaires peuvent être mortels.

Problèmes cutanés : MEKINIST peut causer une éruption cutanée, une éruption qui ressemble à de l'acné, des réactions cutanées sévères et des infections. Informez votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- éruption cutanée, rougeur, cloques (ampoules) sur les lèvres ou les yeux, ou dans la bouche, peau qui pèle, s'accompagnant ou non de fièvre (syndrome de Stevens-Johnson)
- éruption cutanée diffuse, fièvre et enflure des ganglions lymphatiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS])

Caillots sanguins : Qu'il soit utilisé seul ou avec du dabrafénib, MEKINIST peut causer des caillots sanguins dans les bras et les jambes, lesquels pourraient aller se loger dans les poumons ou d'autres parties du corps 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 : Qu'il soit utilisé seul ou avec du dabrafénib, MEKINIST peut causer des hémorragies graves, y compris dans le cerveau, l'estomac ou l'intestin, qui peuvent causer la mort. Une tumeur peut parfois se former dans le cerveau de certains patients. 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
- expectoration de sang ou de 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

Problèmes gastro-intestinaux : MEKINIST peut causer de la diarrhée, des douleurs à l'estomac et de la fièvre, qui sont des signes possibles d'une inflammation du côlon. La prise de MEKINIST peut également accroître le risque de perforation de la paroi de l'intestin ou de l'estomac. Cet effet indésirable est peu fréquent. Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez des problèmes d'estomac ou d'intestin, ou encore si vous avez des douleurs intenses à l'estomac.

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

Fièvre (température supérieure à 38,5 °C) : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib peut causer une forte fièvre. La fièvre peut être plus fréquente ou plus forte quand MEKINIST est utilisé avec du dabrafénib. Si vous faites de la fièvre pendant votre traitement par MEKINIST, consultez le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-après pour obtenir plus de renseignements.

Dans certains cas, la fièvre peut s'accompagner de frissons importants, d'une déshydratation, d'une baisse de tension, d'étourdissements et de problèmes aux reins. Si ces complications apparaissent et en cas de forte fièvre, votre médecin pourrait vous recommander de cesser de prendre MEKINIST et le dabrafénib, 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 le dabrafénib.

Baisse du nombre de globules blancs (neutropénie) : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib peut entraîner une baisse d'un certain type de globules blancs pouvant mener à une infection et aussi mettre la vie en danger. Cette baisse peut aussi provoquer des ecchymoses (bleus) ou des saignements inattendus. Votre médecin surveillera l'apparition de signes et de symptômes évoquant un faible nombre de globules blancs. Parmi les signes indiquant que le nombre de certains globules blancs est bas, on trouve les suivants :

- symptômes d'une infection (fièvre, frissons, mal de gorge)
- tendance plus marquée aux ecchymoses ou aux saignements
- rhume

Problèmes hépatiques : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib 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 en surveillera l'apparition au moyen d'examen périodiques. 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

Autres mises en garde à connaître :

AVANT d'utiliser MEKINIST seul ou avec du dabrafénib, consultez votre médecin si vous :

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace tant que vous prenez MEKINIST et durant au moins 16 semaines 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 du dabrafénib. Vous devez donc utiliser un autre moyen de contraception lorsque vous prenez les deux médicaments ensemble. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par MEKINIST mais, le cas échéant, informez-en immédiatement votre médecin. MEKINIST peut être néfaste pour l'enfant à naître.
- allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par MEKINIST.
- êtes un homme (que vous ayez subi ou non une vasectomie) dont la partenaire est enceinte ou pourrait le devenir. Vous devez utiliser un préservatif et un spermicide lorsque vous avez des relations sexuelles pendant votre traitement par MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de prendre MEKINIST. Le dabrafénib peut abaisser le nombre de spermatozoïdes chez les hommes qui prennent ce médicament avec MEKINIST. Il se peut que le nombre de spermatozoïdes ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement par le dabrafénib.
- avez ou avez déjà eu un quelconque **problème cardiaque** comme une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements du cœur irréguliers ou altération de l'activité électrique du cœur appelée *allongement de l'intervalle QT*) ou encore si vous présentez un facteur de risque de torsades de pointes (accélération rapide et dangereuse de la fréquence cardiaque). Parmi ces facteurs de risque, on trouve le diabète, un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium et des antécédents de faible fréquence cardiaque ou d'évanouissement. Votre médecin doit vérifier votre fonction cardiaque avant que vous commenciez à prendre MEKINIST et pendant le traitement.
- avez un quelconque **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 la fuite de liquide (*choriorétinopathie*). Votre médecin pourra 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 de l'acné.
- un autre type de cancer est apparu pendant votre traitement par MEKINIST et le dabrafénib.
- un **problème pulmonaire ou respiratoire**, 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**.

- avez un nombre faible de globules blancs (*neutropénie*).
- 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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec MEKINIST :

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, procaïnamide, amiodarone, sotalol, etc.);
- les bêtabloquants, qui sont utilisés pour abaisser la tension artérielle;
- les inhibiteurs de la protéase du VIH.

Comment prendre MEKINIST :

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

Comment prendre MEKINIST seul ou avec le dabrafénib :

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

Avalez le comprimé entier avec un grand verre d'eau.

Prenez MEKINIST environ à la même heure chaque jour. Ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST par jour.

Si vous prenez MEKINIST avec du dabrafénib, prenez MEKINIST avec la dose du matin ou du soir de dabrafénib. Prenez vos deux doses de dabrafénib 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 ou interrompre votre traitement pour un certain temps.

Il convient de prendre MEKINIST aussi longtemps que votre médecin vous dit de le faire.

Dose habituelle :

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

Si vous prenez MEKINIST avec du dabrafénib : la dose habituelle de MEKINIST est de 2 mg 1 fois par jour et celle du dabrafénib est de 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) 2 fois par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de MEKINIST, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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.**

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MEKINIST?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MEKINIST. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 (*douleur abdominale*)
- Sécheresse de la bouche
- Manque d'énergie, sensation de faiblesse, d'être malade ou fatigué (*asthénie y compris le malaise et la fatigue*)
- Enflure des mains ou des pieds (*œdème périphérique*)
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux (*alopécie*)
- Toux
- Essoufflement, respiration laborieuse (*dyspnée*)
- 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 pénible, une sensation de tête légère ou des étourdissements.

Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :

- Résultats anormaux d'examens du foie

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

- Inflammation des follicules de la peau
- Éruption cutanée avec des cloques remplies de pus (*éruption pustuleuse*)
- Rougeur de la peau, gerçures ou crevasses (*fissures cutanées*)
- Infection de la peau (*cellulite*)
- Anomalies des ongles comme une modification ou une douleur aux ongles, une infection ou une enflure des cuticules
- Effets touchant la peau tels qu'éruptions cutanées, excroissances semblables à des verrues ou rougeur et/ou enflure
- Desquamation possible des paumes, des doigts et de la plante des pieds qui peut être accompagnée de picotement et de brûlure (*syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*)
- Saignements de nez (*épistaxis*)
- Bouche endolorie ou ulcères de la bouche (*stomatite*)
- Inflammation des muqueuses
- Enflure du visage, enflure localisée d'autres tissus (*œdème de la face*)
- Troubles de la vue (vision trouble)
- Enflure autour des yeux (*œdème périorbitaire*)
- Fatigue, gêne thoracique, sensation de tête légère, douleur, palpitations (*diminution de la fraction d'éjection*)
- Changements dans la façon dont le cœur pompe le sang (*dysfonctionnement ventriculaire gauche*)
- Battements cardiaques lents (*bradycardie*)
- Déshydratation (manque d'eau ou de liquide dans le corps)
- Détachement de la membrane sensible à la lumière située au fond de l'œil des couches qui la soutiennent (*décollement de la rétine*)
- Enflure dans l'œil causée par la fuite d'un liquide entraînant une vision trouble (*choriorétinopathie*)

Effets secondaires fréquents détectés par des tests sanguins :

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

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

- Enflure des nerfs situés au fond de l'œil (*œdème papillaire*)

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

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

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

- Diminution de l'appétit
- Frissons

- Mal de tête
- Étourdissements
- Infection des voies urinaires
- Inflammation nasale (*rhinopharyngite*)
- Douleur aux mains ou aux pieds (*douleur aux extrémités*)
- Douleurs articulaires (*arthralgie*)
- Douleurs musculaires (*myalgie*)
- Perte de poids
- Épaississement des couches superficielles de la peau (*hyperkératose*)
- Spasmes musculaires
- Tension artérielle faible (*hypotension*)
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleur aux articulations ou aux muscles (syndrome pseudogrippal)

Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :

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

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

- Sueurs nocturnes
- Épaississement de la peau de couleur brune ou jaunâtre (*kératose séborrhéique*)
- Acrochordons
- Transpiration excessive (*hyperhidrose*)
- Plaques rugueuses et squameuses (écailleuses) sur la peau (*kératose actinique*)
- Excroissances semblables à des verrues
- Inflammation de la couche de tissus adipeux située sous la peau (*panniculite*)
- Papillome (type de cancer de la peau bénin [inoffensif])
- Lésions cutanées
- Gain de poids
- Sensibilité accrue de la peau au soleil (*photosensibilité*)

Effets secondaires fréquents détectés par des tests sanguins :

- 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 phosphore dans le sang (*hypophosphatémie*)
- Augmentation du taux de sucre (glucose) dans le sang

Effets secondaires peu fréquents touchant moins de 1 personne sur 100, mais plus de 1 personne sur 1 000 :

- 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*)
- Maladie inflammatoire touchant surtout la peau, les poumons et les yeux (*sarcoïdose*)

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
TRÈS FRÉQUENTS		
Dermatite acnéiforme : éruption cutanée, éruption semblable à de l'acné, rougeur du visage, sécheresse de la peau ou démangeaisons	✓	
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 FRÉQUENTS (quand MEKINIST est pris avec du dabrafénib)		
Fièvre (température entre 38,5 et 40 °C)	✓	
Forte fièvre (température > 40 °C) ou tout état fébrile accompagné de frissons, d'hypotension, ou de troubles rénaux		✓
Œdème : enflure généralisée		✓
Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang) : fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions		✓
FRÉQUENTS		
Thromboembolie veineuse (caillots sanguins) : douleur à la poitrine, essoufflement soudain ou difficulté à respirer, douleur dans les jambes avec ou sans enflure, enflure des bras ou des jambes, ou pâleur et froideur d'une jambe ou d'un bras		✓
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓
FRÉQUENTS (lorsque MEKINIST est pris avec du dabrafénib)		
Cancer épidermoïde de la peau, dont kérato-acanthome (lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas)	✓	
Pancréatite aiguë : douleur aiguë et intense dans le haut du ventre		✓
Néphrite tubulo-interstitielle : diminution ou augmentation de la quantité d'urine évacuée, somnolence, confusion, nausées pouvant indiquer une inflammation des reins		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
Uvéite (rougeur et enflure à l'œil) : douleur à l'œil, sensation de brûlure ou sensibilité à la lumière. Vision trouble. Céphalée.		✓
PEU FRÉQUENTS		
Problèmes cardiaques : impression que le cœur bat trop fort, trop vite ou irrégulièrement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, essoufflement et enflure des jambes	✓	
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 suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Occlusion veineuse rétinienne : Vision trouble ou baisse de la vue. Cela touche habituellement un seul œil et peut survenir soudainement. • Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) : Vision trouble ou déformée 	✓	
Complications pulmonaires (pneumopathie inflammatoire ou interstitielle – inflammation des poumons) : essoufflement et toux		✓
Complications digestives : graves maux d'estomac, frissons, fièvre, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, perforation de la paroi de l'intestin		✓
Rhabdomyolyse : douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, faiblesse généralisée (particulièrement si vous ne vous sentez pas bien), urine brunâtre ou de couleur anormale	✓	
PEU FRÉQUENTS (lorsque MEKINIST est pris avec du dabrafénib)		
Nouveau mélanome (grain de beauté de forme ou de couleur anormales, qui grossit ou qui change de forme ou de couleur, nouvelle lésion cutanée)	✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas provoquant de fortes douleurs abdominales)	✓	
Sarcoïdose (maladie inflammatoire touchant surtout la peau, les poumons et les yeux) :		

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
toux, essoufflement, enflure des ganglions lymphatiques, troubles de la vue, fièvre, fatigue, douleur et enflure des articulations, bosses douloureuses sur la peau	✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire non mentionné ici, ou en cas d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- vous rendant sur le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur la procédure de déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur 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.

Conservation :

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

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

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

Si vous souhaitez plus d'informations sur MEKINIST :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie du produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); vous pouvez aussi consulter le site Web du fabricant <https://www.novartis.ca/fr>, ou téléphoner au 1 800 363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 19 mars 2021
MEKINIST est une marque déposée.

