

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

PrTAFINLAR^{MD}

Dabrafénib (sous forme de mésylate de dabrafénib)

Capsules à 50 mg et à 75 mg, voie orale

Inhibiteur de protéine kinase

Code ATC : L01XE23

Novartis Pharmaceuticals Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :
28 août 2013

Date de révision :
19 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245834

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
4.1 Considérations posologiques	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	21
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	22
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	22
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	24
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	32
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	34
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	36
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	37
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	Error! Bookmark not defined.
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	37
9.4 Interactions médicament-médicament	37
9.5 Interactions médicament-aliment.....	41
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	41
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	41

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	41
10.1	Mode d'action	41
10.2	Pharmacodynamie	42
10.3	Pharmacocinétique	43
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	45
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	45
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		46
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	46
14	ESSAIS CLINIQUES	46
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	46
14.2	Résultats de l'étude.....	54
15	MICROBIOLOGIE	63
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	63
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		66

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Mélanome inopérable ou métastatique

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

- TAFINLAR ne doit pas être utilisé chez les porteurs d'un mélanome à gène BRAF de type sauvage (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- L'efficacité de TAFINLAR en monothérapie a été établie d'après les taux de réponse globale (TRG) et les résultats obtenus quant à la survie sans progression (SSP). L'effet de TAFINLAR sur la survie globale (SG) et la qualité de vie n'a pas été établi (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).
- Peu de données cliniques étayent l'efficacité de TAFINLAR 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 lors d'études cliniques (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES).
- On ne dispose pas de données cliniques sur l'emploi de TAFINLAR en présence d'autres mutations V600 moins courantes du gène BRAF.
- L'emploi de TAFINLAR en monothérapie n'a pas été étudié chez des patients qui avaient déjà été traités par un inhibiteur du gène BRAF.
- L'association de TAFINLAR et de tramétinib 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 TAFINLAR en monothérapie (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

Traitement adjuvant du mélanome

TAFINLAR (mésylate de dabrafénib), en association avec le tramétinib, 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 TAFINLAR administré en association avec le tramétinib 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

TAFINLAR (mésylate de dabrafénib), administré en association avec le tramétinib est indiqué

dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF.

- TAFINLAR ne doit pas être utilisé chez les porteurs d'un CPNPC à gène BRAF de type sauvage (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- 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 TAFINLAR administré en association avec le tramétinib 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 TAFINLAR est employé en association avec le tramétinib, consultez aussi la monographie du tramétinib.

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, 7.1.3 Enfants). Lors d'études chez de jeunes animaux, on a observé des effets indésirables non rapportés chez des animaux adultes, y compris des os plus courts et, chez les animaux très jeunes, des manifestations de toxicité rénale (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au cours des études cliniques sur le mélanome inopérable ou métastatique portant sur l'emploi de TAFINLAR, les effets indésirables graves ont été plus fréquents chez les patients âgés (≥ 65 ans) que chez les sujets plus jeunes (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

TAFINLAR 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

TAFINLAR (mésylate de dabrafénib) doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux.

TAFINLAR s'est révélé tératogène et embryotoxique chez l'animal (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

TAFINLAR peut nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes).

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi de TAFINLAR en présence d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatotoxicité).

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

- Tumeurs secondaires (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogénèse et mutagenèse)
- États fébriles non infectieux (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités)

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

- 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)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Emploi concomitant avec des inhibiteurs ou des inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4 : Il convient d'éviter l'administration d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4, car ils modifieront (à la hausse ou à la baisse) les concentrations de dabrafénib et pourraient entraîner des effets toxiques plus marqués ou réduire l'efficacité du médicament (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Emploi concomitant avec des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 : Le dabrafénib est un inducteur modéré ou puissant de l'isoenzyme CYP3A4 et l'emploi concomitant de substrats de la CYP3A4 sensibles peut entraîner une perte de l'efficacité. Il convient de remplacer ces médicaments par d'autres ou, s'il est absolument nécessaire d'administrer ces médicaments, il convient d'être à l'affût d'une perte de leur efficacité (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

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

Les schémas posologiques recommandés pour TAFINLAR sont les suivants :

Monothérapie : 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) de dabrafénib par voie orale 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 300 mg).

Association avec le tramétinib : 150 mg (2 capsules à 75 mg) de dabrafénib par voie orale 2 fois par jour (correspondant à une dose quotidienne totale de 300 mg) et 2 mg de tramétinib par voie orale 1 fois par jour.

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 de la maladie 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 par TAFINLAR, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir le Tableau 1 et le Tableau 2).

Il n'est pas recommandé de modifier la dose ou de suspendre le traitement en présence d'effets indésirables de carcinome épidermoïde cutané ou de nouveau mélanome primitif (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse).

Des recommandations précises relativement à la réduction de la dose et à la modification du traitement en cas de réaction fébrile ou d'autres effets indésirables non fébriles liés au médicament, classés d'après la terminologie commune des effets indésirables (CTC-AE), figurent au Tableau 1. Les paliers recommandés de diminution de la dose sont présentés au Tableau 2. Il n'est pas recommandé d'administrer une dose de TAFINLAR inférieure à 50 mg 2 fois par jour. S'il faut réduire la posologie à ce point, l'arrêt définitif du traitement par TAFINLAR s'impose.

Tableau 1 Modifications de la posologie recommandées dans le traitement par TAFINLAR en monothérapie et en association avec le tramétinib

Effets indésirables ^a	TAFINLAR
Cœur	
<ul style="list-style-type: none">Insuffisance cardiaque congestive symptomatique	<ul style="list-style-type: none">Suspendre l'administration de TAFINLAR jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite.
<ul style="list-style-type: none">Baisse absolue de la FEVG initiale supérieure à 20 % ramenant la FEVG sous la LIN	<ul style="list-style-type: none">Suspendre l'administration de TAFINLAR jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite.
Réaction fébrile au médicament	
<ul style="list-style-type: none">Température entre 38,5 et 40 °C sans complications	<ul style="list-style-type: none">Suspendre l'administration de TAFINLAR jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite.
<ul style="list-style-type: none">Forte fièvre (température > 40 °C) ou tout état	<ul style="list-style-type: none">Abandonner définitivement TAFINLAR, ou

Effets indésirables^a	TAFINLAR
fébrile compliqué de frissons, d'hypotension, de déshydratation ou d'insuffisance rénale	suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe. En cas de reprise du traitement par TAFINLAR, réduire la dose d'un palier.
Peau	
<ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade ≥ 3 	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration de TAFINLAR jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade ≥ 3 qui ne s'atténue pas dans les 3 semaines malgré l'interruption du traitement 	<ul style="list-style-type: none"> Abandonner définitivement TAFINLAR.
Yeux	
<ul style="list-style-type: none"> Uvéite qui répond au traitement oculaire local 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement par TAFINLAR peut être poursuivi sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique.
<ul style="list-style-type: none"> Uvéite qui ne s'atténue pas en dépit du traitement oculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration de TAFINLAR jusqu'à ce que l'effet indésirable disparaisse et réduire d'un palier de dose lors de la reprise du traitement
Autre	
<ul style="list-style-type: none"> Effet indésirable de grade 1 ou 2 (tolérable) 	<ul style="list-style-type: none"> Le traitement par TAFINLAR peut être poursuivi 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 TAFINLAR jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement.
<ul style="list-style-type: none"> Effet indésirable de grade 4 OU effet de grade 3 qui ne retourne pas au grade 0 ou 1 	<ul style="list-style-type: none"> Abandonner définitivement TAFINLAR OU suspendre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1. Réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement.

^a Classification de l'intensité des effets indésirables cliniques (hormis les réactions fébriles au médicament) suivant la version 4.0 de la terminologie commune des effets indésirables (CTC-AE)

Tableau 2 Paliers de réduction recommandés de la dose de TAFINLAR

Paliers de réduction de la dose de TAFINLAR	
Premier palier de réduction	100 mg 2 f.p.j. (2 x 50 mg 2 fois par jour)
Deuxième palier de réduction	75 mg 2 f.p.j. (1 x 75 mg 2 fois par jour)
Troisième palier de réduction	50 mg 2 f.p.j. (1 x 50 mg 2 fois par jour)
En cas d'intolérance à la dose de 50 mg 2 f.p.j.	Abandonner TAFINLAR

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, 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 ou modérée. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas d'effet notable sur la clairance du dabrafénib pris par voie orale ni sur les concentrations de ses métabolites (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale). En l'absence de données cliniques sur l'emploi de TAFINLAR chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère, on ignore s'il faut adapter la posologie chez ce type de patient. TAFINLAR doit donc être employé avec prudence en présence d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance hépatique légère. D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'insuffisance hépatique légère n'a pas d'effet notable sur la clairance du dabrafénib pris par voie orale ni sur les concentrations de ses métabolites (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique). En l'absence de données cliniques sur l'emploi de TAFINLAR chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, on ignore s'il faut adapter la posologie chez ce type de patient. Le dabrafénib et ses métabolites sont métabolisés et éliminés principalement par le foie et les voies biliaires. L'exposition pourrait donc être plus grande et les effets toxiques, plus marqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

4.4 Administration

TAFINLAR, seul ou en association avec le tramétinib, doit être pris sans nourriture, avec un grand verre d'eau, au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après les repas, et à intervalles d'environ 12 heures (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique). TAFINLAR doit être pris environ aux mêmes heures chaque jour.

Lorsque TAFINLAR et le tramétinib sont pris en association, la dose unique quotidienne de tramétinib doit être prise à la même heure chaque jour, avec la dose du matin ou la dose du soir de TAFINLAR.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de TAFINLAR, il ne doit pas la prendre s'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose.

5 SURDOSAGE

Signes et symptômes

On n'a pas encore d'expérience en ce qui a trait au surdosage de TAFINLAR utilisé en monothérapie ou en association avec le tramétinib.

Traitement

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

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	Capsules à 50 mg et 75 mg (dabrafénib sous forme de mésylate de dabrafénib)	Stéarate de magnésium, dioxyde de silicium colloïdal et cellulose microcristalline. L'enveloppe de la capsule contient les substances suivantes : hypromellose, oxyde de fer rouge (E172) et dioxyde de titane (E171). L'encre des inscriptions contient du tétrahydroxyde de trifer, de la gomme-laque, et du propylène glycol.

Chaque capsule dure de TAFINLAR à 50 mg, opaque et rouge foncé, porte les inscriptions « GS TEW » et « 50 mg ». Flacons de 120 capsules, contenant un dessiccant au gel de silice.

Chaque capsule dure TAFINLAR à 75 mg, opaque et rose foncé, porte les inscriptions « GS LHF » et « 75 mg ». Flacons de 120 capsules, contenant un dessiccant au gel de silice.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Lorsque TAFINLAR est utilisé en association avec le tramétinib, **consultez également la monographie du tramétinib** pour connaître les mises en garde et précautions importantes associées au tramétinib concernant le dysfonctionnement ventriculaire gauche, le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien et l'occlusion veineuse rétinienne, la pneumopathie interstitielle, les manifestations de toxicité cutanée, y compris les cas graves, l'allongement de l'intervalle PR, l'hypertension, la rhabdomyolyse et l'emploi du médicament chez les femmes, les enfants et les personnes âgées.

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 TAFINLAR.

Lors d'expériences menées *in vitro*, l'exposition à des inhibiteurs du gène BRAF a entraîné une activation paradoxale des voies de signalisation MAP kinase dans des cellules contenant le gène BRAF de type sauvage. Ce phénomène peut favoriser la formation de mélanomes ou de CPNPC à gène BRAF de type sauvage. On a fait état de l'apparition de nouveaux mélanomes primitifs chez des patients qui recevaient TAFINLAR (voir la rubrique Cancérogenèse et mutagenèse, ci-dessous). TAFINLAR ne doit pas être utilisé chez les porteurs d'un mélanome à

gène BRAF de type sauvage ou de CPNPC BRAF de type sauvage ou chez les patients dont le statut mutationnel BRAF n'est pas connu.

Traitement antérieur par un inhibiteur du gène BRAF : L'emploi de TAFINLAR en monothérapie n'a pas été étudié chez des patients qui avaient déjà été traités par un inhibiteur du gène BRAF.

L'association de TAFINLAR et de tramétinib a entraîné une activité clinique limitée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur par TAFINLAR 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 traitement par TAFINLAR en monothérapie au traitement par TAFINLAR en association avec le tramétinib 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).

Interactions mettant en jeu les enzymes du cytochrome P450 (CYP) : Le dabrafénib est un inducteur *in vivo* modéré ou puissant de l'isoenzyme CYP3A4, un faible inducteur *in vivo* de l'activité de l'isoenzyme CYP2C9, et probablement un inducteur des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C19. Dans la mesure du possible, on doit éviter d'administrer le dabrafénib avec des produits médicaux qui sont des substrats de ces isoenzymes, surtout s'ils sont particulièrement sensibles à l'induction de ces dernières. Il est probable que le dabrafénib augmente le métabolisme de ces produits, ce qui entraîne généralement une diminution de l'efficacité clinique. Dans les cas où l'activité de ces produits médicaux est attribuable à des métabolites, les effets toxiques peuvent être accentués.

Le dabrafénib est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2C8. Le risque d'effets liés au médicament est accru lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants de la CYP3A4 et de la CYP2C8, qui peuvent augmenter l'exposition générale au dabrafénib et à ses métabolites actifs. Il existe un risque de perte d'efficacité suivant l'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4 et de la CYP2C8, car ceux-ci peuvent réduire l'exposition générale au dabrafénib et à ses métabolites actifs (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Pyrexie et états fébriles non infectieux graves : Des cas de pyrexie ont été rapportés durant les études cliniques sur TAFINLAR, et ils sont généralement apparus au cours des 2 mois qui suivaient le début du traitement. La fréquence et la gravité de la pyrexie étaient accrues lorsque TAFINLAR était administré en concomitance avec le tramétinib (voir ci-dessous ainsi que la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). On a signalé de graves réactions fébriles au médicament (forte fièvre ou fièvre de tout grade s'accompagnant de grands frissons, de déshydratation, d'hypotension ou d'insuffisance rénale en l'absence d'une autre cause [p. ex., infection]) chez des patients sous TAFINLAR.

Dans l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique ayant comparé la monothérapie par TAFINLAR à la dacarbazine, de graves réactions fébriles au médicament sont survenues chez 4,8 % (9/187) des patients sous monothérapie par TAFINLAR; aucune manifestation de ce type n'a été signalée dans le groupe témoin (dacarbazine). Durant cette étude, on a interrompu le traitement et réduit la dose chez 12 % (22/187) et 9 % (17/187) des patients, respectivement, en raison d'états fébriles. Le temps médian écoulé avant l'apparition de toute manifestation fébrile a été de 3 semaines (variation de 0 à 54 semaines).

Dans le cadre de l'étude de phase III ayant comparé l'association de TAFINLAR et de tramétinib à TAFINLAR en monothérapie dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, une pyrexie est survenue chez 57 % (119/209; grade 3 : 7 %) des patients qui avaient reçu l'association par rapport à 33 % (69/211; grade 3 : 2 %) des patients qui avaient reçu la monothérapie. Des réactions fébriles graves aux médicaments sont survenues chez 17 % (35/209) des patients qui recevaient l'association et chez 7 % (15/211) des patients qui recevaient la monothérapie. Le temps médian écoulé avant l'apparition de toute manifestation fébrile (grave ou non) était de 38 jours (valeurs extrêmes de 1 et 716 jours) chez les patients qui avaient reçu l'association et de 20 jours (valeurs extrêmes de 1 et 698 jours) chez les patients qui avaient reçu la monothérapie. Trente et un pour cent (64/209) des patients traités par l'association ont présenté au moins 3 épisodes de pyrexie (tous grades) par comparaison à 7 % (14/211) des patients qui avaient reçu la monothérapie. Un arrêt permanent du traitement en raison de la pyrexie a été signalé chez 2 % (4/209) des patients qui recevaient l'association et <1 % (2/211) des patients qui recevaient la monothérapie. Les cas de pyrexie ont nécessité une hospitalisation chez 14 % des patients traités par l'association et 5 % des patients traités par la monothérapie. Dans le cadre de cette étude, la majorité des patients du groupe traité par l'association qui ont présenté une pyrexie ont eu besoin d'une modification de la dose de TAFINLAR pour que la pyrexie puisse être prise en charge (suspension du traitement, réduction de la dose ou arrêt permanent du traitement). Comparativement à ce qui a été observé avec le tramétinib, environ 2 fois plus de patients ont eu besoin d'une suspension du traitement par TAFINLAR, et environ 5 fois plus de patients ont eu besoin d'une réduction de la dose de TAFINLAR pour que les manifestations de pyrexie puissent être prises en charge dans le groupe recevant l'association.

Un pourcentage plus élevé de patients traités par l'association (41 %, 86/209) que de patients traités par la monothérapie (24 %, 51/211) ont reçu une médication pour traiter la pyrexie. Plus de patients qui prenaient l'association (22 %, 46/209) que de patients qui prenaient la monothérapie (9 %, 19/211) recevaient aussi des médicaments pour le traitement prophylactique secondaire de la pyrexie. Des corticostéroïdes ont été utilisés pour traiter la pyrexie chez 29 % (61/209) des patients traités par l'association de médicaments et 22 % (47/211) des patients traités par TAFINLAR en monothérapie. La durée médiane de la corticothérapie était environ deux fois plus longue chez les patients traités par l'association que chez les patients traités par la monothérapie (29 vs 12 jours).

Au cours d'une étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, la fréquence et la gravité de la pyrexie (y compris le syndrome pseudogrippal, l'augmentation de la température corporelle, l'hyperpyrexie et le syndrome de réponse inflammatoire généralisée) ont été plus élevées dans le groupe traité par TAFINLAR en association avec le tramétinib (67 % [292/435]; 6 % de grade 3/4) que dans le groupe recevant le placebo (15 % [66/432]; <1 % de grade 3). L'intervalle médian avant l'apparition de la première manifestation de pyrexie chez les patients recevant le traitement d'association a été de 23 jours, et la durée médiane de la pyrexie, de 3 jours.

Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, une pyrexie est survenue chez 57 % (53/93; grade 3 : 5 %) des patients. Le temps médian écoulé avant l'apparition de la première manifestation de fièvre a été de 22 jours (extrêmes : 3 jours et 416 jours), et la durée médiane de la fièvre a été de 3,5 jours (extrêmes : 1 et 33 jours).

Il convient de surveiller la créatininémie et d'autres indices de la fonction rénale durant et après les épisodes de pyrexie sévère. L'administration de TAFINLAR doit être suspendue en

présence d'une température corporelle égale ou supérieure à 38,5 °C ou de grave réaction fébrile au médicament. Il convient d'instaurer le traitement par un antipyrétique et de vérifier la présence de signes et de symptômes d'infection. Selon la gravité et la durée de la fièvre, on peut reprendre le traitement par TAFINLAR une fois la fièvre tombée; le cas échéant, l'administration prophylactique d'un antipyrétique pourrait se révéler nécessaire lors de la reprise du traitement par TAFINLAR. Une corticothérapie orale doit être envisagée dans les cas où les antipyrétiques sont insuffisants. S'il s'agissait d'une fièvre de grade 1 ou 2 (38,5-40,0 °C), le traitement peut être repris à la dose quotidienne recommandée (150 mg 2 f.p.j.). Si elle était > 40,0 °C ou s'accompagnait d'autres signes ou symptômes sévères, le traitement par TAFINLAR, s'il est repris, doit l'être à plus faible dose, d'après les ajustements posologiques recommandés (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Chez les patients traités par l'association, le traitement par le tramétinib doit être poursuivi à la même dose en présence d'une fièvre de grade 1 ou 2 (38,5-40,0 °C). En cas de fièvre de > 40 °C ou de toute réaction fébrile grave au médicament, le traitement par le tramétinib doit également être interrompu jusqu'à ce qu'il y ait disparition de l'effet indésirable, puis il peut être repris à la même dose qu'avant ou à une dose réduite (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Métastases cérébrales : L'innocuité et l'efficacité de l'association de TAFINLAR et de tramétinib n'ont pas été évaluées chez les patients porteurs d'un mélanome ou d'un CPNPC 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 TAFINLAR et de tramétinib dans le cadre d'essais de phase III sur le mélanome ont présenté des hémorragies cérébrales mortelles (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique).

Cancérogénèse et mutagenèse

Tumeurs cutanées

Carcinome épidermoïde cutané (CEC) : Des cas de CEC (incluant les cas de kérato-acanthome ou de kérato-acanthome mixte) ont été rapportés chez des patients traités par TAFINLAR (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Des cas de CEC sont survenus chez 11 % (86/797) de l'ensemble des patients qui recevaient¹ TAFINLAR en monothérapie. Dans le cadre d'une étude déterminante de phase III sur la monothérapie dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, 9 % des patients traités par TAFINLAR et aucun patient traité par la dacarbazine ont présenté un CEC (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Dans l'étude de phase III portant sur l'association dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, des cas de CEC sont survenus chez 3 % (6/209) des patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib comparativement à 10 % (22/211) des patients

¹ L'ensemble des patients en monothérapie comprend la population intégrée de 586 patients atteints de mélanome inopérable ou métastatique ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité ainsi que les patients du groupe traité par la monothérapie (N = 211) de l'étude de phase III qui portait sur le traitement d'association du mélanome inopérable ou métastatique.

traités par TAFINLAR en monothérapie. Dans cette étude, le temps médian écoulé avant l'apparition d'un premier CEC était de 223 jours chez les patients qui recevaient l'association et de 60 jours chez les patients qui recevaient la monothérapie. Tous les patients traités par la monothérapie ou l'association avec le tramétinib qui ont présenté un CEC ont poursuivi leur traitement sans modification de la dose. Parmi les patients ayant présenté un CEC, 67 % (4/6) de ceux qui recevaient l'association avec le tramétinib et 32 % (7/22) de ceux qui recevaient TAFINLAR en monothérapie ont présenté de nouvelles lésions.

Au cours d'une étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, 1 % (6/435) des patients traités par TAFINLAR en association avec le tramétinib ont vu apparaître un CEC, comparativement à 1 % (5/432) des patients recevant un placebo. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'un premier CEC était de 18 semaines environ chez les patients qui recevaient l'association.

Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, 3 % (3/93) des patients qui avaient reçu TAFINLAR en association avec le tramétinib ont présenté un CEC.

Un examen de la peau doit être mené avant la mise en route du traitement par TAFINLAR, puis tous les 2 mois pendant celui-ci. Les examens de suivi doivent se poursuivre tous les 2 à 3 mois pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement par TAFINLAR.

Le CEC doit être excisé par un dermatologue, et le traitement par TAFINLAR peut se poursuivre sans modification de la dose. Il convient d'aviser le patient d'informer immédiatement son médecin si de nouvelles lésions apparaissent.

Nouveau mélanome primitif : On a fait état de l'apparition de nouveaux mélanomes primitifs chez 1 % (11/797) de l'ensemble des patients traités par TAFINLAR en monothérapie. Dans le cadre de l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique qui visait à comparer TAFINLAR à la dacarbazine, de nouveaux mélanomes primitifs ont été signalés chez 2 % (4/187) des patients traités par TAFINLAR en monothérapie et aucun patient traité par la dacarbazine (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Dans l'étude de phase III qui portait sur l'association dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, de nouveaux mélanomes primitifs ont été signalés chez <1 % (1/209) des patients qui recevaient l'association de TAFINLAR et de tramétinib et 2 % (4/211) des patients qui recevaient TAFINLAR en monothérapie. Dans l'étude clinique de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, de nouveaux mélanomes primitifs sont apparus chez <1 % (1/435) des patients recevant l'association de TAFINLAR et de tramétinib, comparativement à 1 % (6/432) des patients qui recevaient un placebo.

Il convient de mener des examens de la peau selon le calendrier de suivi recommandé en cas de CEC (énoncé plus haut).

Tumeurs non cutanées

L'exposition à des inhibiteurs de BRAF entraîne une activation paradoxale des voies de signalisation MAP kinase dans les cellules contenant le gène BRAF de type sauvage, ce qui peut accroître le risque de formation de tumeurs non cutanées, y compris de tumeurs contenant des mutations du gène RAS, chez le patient traité par TAFINLAR. Des tumeurs porteuses de mutations du gène RAS (adénocarcinomes colorectal, pancréatique et des voies biliaires, entre autres) sont survenues dans des essais cliniques et ont entraîné l'abandon du traitement par TAFINLAR.

Des tumeurs non cutanées ont été rapportées chez 2 % (4/187) des patients qui recevaient TAFINLAR en monothérapie dans l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique qui visait à comparer TAFINLAR à la dacarbazine. Dans l'étude de phase III sur le mélanome portant sur l'association dans le traitement d'un mélanome inopérable ou métastatique, des tumeurs non cutanées ont été rapportées chez 1 % (3/209) et 3 % (6/211) des patients qui recevaient l'association de TAFINLAR et de tramétinib et la monothérapie, respectivement. Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des tumeurs non cutanées ont été rapportées chez 1 % (1/93) des patients qui recevaient l'association avec le tramétinib. Dans l'essai de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome comparant l'association de TAFINLAR et de tramétinib à un placebo, des tumeurs malignes secondaires non cutanées ou récurrentes ont été observées chez 1 % (5/435) des patients recevant un traitement actif contre 1 % (3/432) des patients recevant un placebo.

Il convient de rechercher la présence de symptômes ou de signes cliniques de tumeurs non cutanées avant la mise en route du traitement et à intervalles périodiques pendant celui-ci, ou selon l'état clinique. On doit évaluer les risques et les bienfaits éventuels du traitement par TAFINLAR avant de le poursuivre chez des patients atteints de tumeurs non cutanées contenant des mutations du gène RAS. Aucune modification posologique du tramétinib n'est requise lorsque ce médicament est administré en association avec TAFINLAR.

Après l'arrêt du traitement par TAFINLAR, on doit poursuivre ces évaluations pendant une période pouvant atteindre 6 mois. Toute anomalie doit être prise en charge selon les pratiques cliniques en vigueur.

Cardiovasculaire

Anomalies valvulaires : Les patients qui présentaient une anomalie de la morphologie valvulaire de grade 2 ou supérieur ont été exclus des études cliniques portant sur l'emploi de TAFINLAR. Des défauts de la valvule tricuspide ont été signalés chez l'un de 10 chiens ayant reçu 50 mg/kg/jour de dabrafénib (exposition d'au moins 5 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'humain) (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie générale).

L'aggravation d'une valvulopathie présente au départ a mené à l'abandon définitif du traitement chez <1 % (1/797) de l'ensemble des patients traités par TAFINLAR en monothérapie.

Allongement de l'intervalle QTc : Les patients dont l'intervalle QTc était ≥ 480 ms au départ ont été exclus des études cliniques portant sur l'emploi de TAFINLAR. On doit être particulièrement prudent lorsqu'on administre TAFINLAR à des patients que l'on soupçonne exposés à un risque accru de torsades de pointes (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque).

Thromboembolie veineuse : Des cas mortels de thromboembolie veineuse (TEV), y compris de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP), sont survenus chez des patients ayant reçu TAFINLAR en association avec le tramétinib.

Dans le cadre d'une étude de phase I/II sur le mélanome inopérable ou métastatique, des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) se sont produites chez 6 % (12/204) des patients traités par TAFINLAR en association avec le tramétinib; deux d'entre elles ont causé la mort (1 %). Dans le cadre de l'étude de phase III portant sur l'association dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des cas de TVP ou

d'EP sont survenus chez 3 % (6/209) des patients qui recevaient l'association et chez <1 % (2/211) des patients qui recevaient TAFINLAR en monothérapie. Dans l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, des TVP et des EP se sont produites chez 2 % (7/435) des patients qui recevaient l'association de TAFINLAR et de tramétinib, comparativement à 1 % (5/432) des patients sous placebo. Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, des embolies pulmonaires (EP)s ont été rapportées chez 4 % (4/93) des patients qui recevaient TAFINLAR en association avec le tramétinib.

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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée afin de vérifier les effets de TAFINLAR sur la conduite ou sur les capacités d'utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil de TAFINLAR en matière d'effets indésirables doivent être pris en considération lors de l'évaluation des capacités du patient à accomplir des tâches nécessitant de la réflexion ou des compétences motrices ou cognitives. Il convient d'avertir le patient des possibles problèmes oculaires ou de fatigue pouvant le gêner dans l'accomplissement de telles tâches.

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie : Des épisodes d'hyperglycémie de grade 3 (d'après les valeurs mesurées en laboratoire) ont été signalés chez 5 % (39/797) des patients recevant TAFINLAR en monothérapie; de plus, un sujet a signalé une hyperglycémie de grade 4. Dans une étude de phase III qui portait sur l'association dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des pourcentages plus élevés de patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib (7 %, 15/209) que de patients traités par la monothérapie (3 %, 7/211) ont présenté de l'hyperglycémie comme effet indésirable. Dans cette étude, 2 % (5/209) des patients du groupe traité par l'association et <1 % (1/211) des patients du groupe traité par la monothérapie ont présenté des effets indésirables de grade 3. De plus, 1 sujet du groupe traité par l'association a présenté une hyperglycémie de grade 4, alors qu'aucun sujet du groupe traité par la monothérapie n'a présenté d'hyperglycémie de grade 4. Tous les sujets ayant présenté des manifestations d'hyperglycémie dans les deux groupes ont continué de recevoir leur traitement. Quatre des 15 patients qui avaient des antécédents de diabète et qui recevaient TAFINLAR en association avec le tramétinib et 2 des 16 patients qui avaient des antécédents de diabète et qui recevaient la monothérapie ont eu besoin d'un traitement intensif de l'hypoglycémie dans le cadre de cette étude.

Il convient de mesurer régulièrement la glycémie en présence de diabète ou d'hyperglycémie et de modifier le traitement antidiabétique en conséquence. Il convient de demander aux patients de signaler tout symptôme d'hyperglycémie sévère comme une soif excessive ou l'augmentation du volume ou de la fréquence des mictions.

Hématologique

Hémorragie : Une fréquence accrue de manifestations hémorragiques, y compris des manifestations hémorragiques majeures (saignement symptomatique dans une partie importante du corps ou hémorragie intracrânienne mortelle), a été signalée chez des patients ayant reçu TAFINLAR en association avec le tramétinib.

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 par rapport à 6 % (3/53) des patients traités seulement par TAFINLAR. Des hémorragies intracrâniennes sont survenues chez 5 % (3/55) des patients du groupe traité par l'association, qui se sont révélées mortelles chez 2 patients (4 %). Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 7 % (4/55) des patients du groupe traité par l'association, et aucune n'a été mortelle. Aucune hémorragie intracrânienne ou gastro-intestinale n'a été signalée dans le groupe recevant la monothérapie. Dans le cadre d'une étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique, des manifestations hémorragiques (tous grades confondus) ont été signalées chez 19 % (40/209) des patients traités par l'association, par rapport à 15 % (32/211) des patients recevant TAFINLAR en monothérapie. Des hémorragies intracrâniennes ont été mortelles chez 1 % (3/209) des patients du groupe traité par l'association. Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 6 % (12/209) des patients du groupe traité par l'association, et aucune n'a été mortelle. Des hémorragies gastro-intestinales sont survenues chez 3 % (6/211) des patients du groupe traité par TAFINLAR en monothérapie, et aucune n'a été mortelle. Aucune hémorragie intracrânienne n'a été signalée dans le groupe recevant la monothérapie.

Dans le cadre de l'essai de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique, 6 patients (1 %) prenant TAFINLAR en association avec le tramétinib 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.

Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, l'incidence des événements hémorragiques chez les patients recevant TAFINLAR en association avec le tramétinib était de 26 % (24/93). Des événements hémorragiques mortels sont survenus chez 2 % (2/93) des patients recevant TAFINLAR en association avec le tramétinib, dont l'un a eu une hémorragie rétropéritonéale et l'autre a eu une 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 TAFINLAR en association avec le tramétinib ont été signalées dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit.

Neutropénie : Des cas de neutropénie en tant qu'effets indésirables, y compris des cas de grade 3 ou 4 (14 %, 30/209), ont été liés au traitement par TAFINLAR en association avec le tramétinib. 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 signalés chez des patients ayant reçu TAFINLAR en association avec le tramétinib. Dans l'étude de phase III portant sur l'association dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, un pourcentage plus élevé de patients ont eu des effets indésirables hépatiques dans le groupe traité par l'association (39 patients, 19 %), y compris des effets indésirables de grade 3 (7 %), que dans le groupe traité par TAFINLAR en monothérapie (25 patients : 12 %; grade 3 : 1 %; grade 4 : <1 %). Dans le groupe traité par l'association, les effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose étaient causés par TAFINLAR chez 3 patients (1 %) et par le tramétinib chez 4 patients (2 %); aucun cas n'a été rapporté dans le bras monothérapie; les effets indésirables ayant entraîné une suspension du traitement étaient causés par TAFINLAR chez 8 patients (4 %) et par le tramétinib chez 9 patients (4 %) en comparaison à 4 patients (2 %) dans le bras monothérapie; les effets indésirables ayant entraîné l'abandon du traitement étaient causés par TAFINLAR chez 2 patients (<1 %) et par le tramétinib chez 1 patient (<1 %); aucun cas n'a été rapporté dans le bras monothérapie. Deux patients qui recevaient l'association ont arrêté définitivement de prendre TAFINLAR et le tramétinib ou TAFINLAR seulement en raison d'élévations des taux d'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 TAFINLAR et le tramétinib (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 TAFINLAR en association avec le tramétinib.

Pancréatite : Des cas de pancréatite ont été signalés chez <1 % de l'ensemble des patients atteints d'un mélanome traités par TAFINLAR en monothérapie (3/797 patients) ainsi qu'après la commercialisation de TAFINLAR. La plupart des cas sont survenus peu de temps après la mise en route du traitement par TAFINLAR. Dans l'un des cas, la pancréatite s'est déclarée le premier jour du traitement et a récidivé lors de la reprise de celui-ci à dose réduite. Dans le cadre des études de phase I/II et de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique, des cas de pancréatite ont été rapportés respectivement chez 2 % (4/204) et <1 % (1/209) des patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib. Dans l'étude sur le traitement adjuvant du mélanome, une pancréatite a été signalée chez 1 % (6/435) des patients traités par TAFINLAR en association avec le tramétinib, et chez <1 % (1/432) des patients recevant un placebo.

Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, une pancréatite aiguë a été signalée chez 1 % (1/93) des patients qui recevaient TAFINLAR en association avec le tramétinib.

En cas de douleur abdominale inexpliquée, on doit procéder sans délai à une investigation comportant le dosage des taux sériques d'amylase et de lipase. Si la présence de pancréatite est objectivée, on doit interrompre le traitement par TAFINLAR. Celui-ci peut être repris sous étroite surveillance, une fois l'épisode résolu.

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 TAFINLAR en association avec le tramétinib. Dans la majorité des cas, le traitement d'association TAFINLAR-tramétinib 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.

Ophtalmologique

Uvéite : Des troubles ophtalmiques, principalement l'uvéite (y compris l'iritis), sont survenus chez des patients traités par TAFINLAR. La gravité de l'uvéite a été plus importante lorsque TAFINLAR a été utilisé en association avec le tramétinib (voir ci-dessous et la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques). Des cas d'uvéite ont été observés chez 1 % (11/797) de l'ensemble des patients recevant TAFINLAR en monothérapie. Tous les cas signalés étaient de grade 1 ou 2. Des cas d'uvéite ont été signalés chez 2 % (9/559) des patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib dans un essai clinique de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique mené dans une vaste population. Ces 9 patients ont présenté en tout 10 cas d'effets indésirables; quatre étaient de grade 3. Quatre de ces 10 cas ont été pris en charge sans interruption du traitement par TAFINLAR (ou par tramétinib). Cinq de ces 10 cas ont entraîné l'interruption (4 cas) et l'abandon (1 cas) du traitement par TAFINLAR et par le tramétinib. Dans le cas restant, seul le traitement par le tramétinib a été interrompu, et les doses de TAFINLAR et de tramétinib ont été réduites. Tous les cas de grade 3, sauf un, se sont soldés par une interruption du traitement par TAFINLAR et par le tramétinib (2 cas), ou par l'abandon de ces deux médicaments (1 cas), alors que le cas restant n'a donné lieu à aucune modification de la posologie du traitement en raison de l'uvéite.

Il convient de surveiller l'apparition de signes et de symptômes touchant les yeux (atteinte visuelle, photophobie et douleur oculaire) durant le traitement et d'interrompre le traitement par TAFINLAR (et par le tramétinib lorsqu'il est employé en association) chez les patients atteints d'uvéite dont les symptômes ne s'atténuent pas en dépit d'un traitement oculaire local (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique).

Peau

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 TAFINLAR en association avec le tramétinib. 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 TAFINLAR et du tramétinib.

Rénal

Insuffisance rénale : Une insuffisance rénale a été observée chez 1,5 % de l'ensemble des patients recevant TAFINLAR en monothérapie (12/797). L'insuffisance rénale s'accompagnait de pyrexie et/ou de déshydratation dans 4 des 12 cas. Dans le cadre d'une étude de phase I/II

sur le mélanome inopérable ou métastatique, une insuffisance rénale a été signalée chez 7 % (4/55) des patients traités par TAFINLAR en association avec le tramétinib par rapport à 4 % (2/53) des patients traités par TAFINLAR en monothérapie; toutes les manifestations étaient de grade 3/grade 4 (association) ou de grade 2 (monothérapie). Dans un essai de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique, une insuffisance rénale a été signalée chez 4 % (8/209) des patients traités par TAFINLAR en association avec le tramétinib et 2 % (5/211) des patients traités par TAFINLAR en monothérapie. Dans le groupe traité par l'association, 5 des 8 cas d'insuffisance rénale étaient associés à de la pyrexie et/ou de la déshydratation. Dans le cadre de cette étude, 2 des patients du groupe traité par l'association et aucun patient du groupe traité par TAFINLAR en monothérapie ont signalé des manifestations de grade 3 de hausse de la créatininémie ou de néphrite (y compris 1 cas [0,5 %; 1/209] de néphrite granulomateuse/néphrite interstitielle). Dans le cadre de l'étude de phase II sur le CPNPC, une insuffisance rénale de grade 3 a été signalée chez 1 patient, une élévation de la créatininémie de grade 3 a été signalée chez 1 patient et une néphrite tubulo-interstitielle de grade 3 a été signalée chez 2 % (2/93) des patients. Une néphrite granulomateuse/néphrite tubulo-interstitielle a également été signalée chez 1 patient (<1 %) d'une étude clinique portant sur l'emploi de TAFINLAR en monothérapie. De plus, des cas de néphrite granulomateuse/néphrite tubulo-interstitielle ont été signalés après la commercialisation de TAFINLAR en monothérapie et en association avec le tramétinib (voir la section 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Il convient de surveiller régulièrement la créatininémie et d'autres indices de la fonction rénale durant le traitement et en présence d'une pyrexie sévère.

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 lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme enceinte ou apte à procréer durant leur traitement par TAFINLAR et pendant au moins 2 semaines suivant l'arrêt de celui-ci ainsi qu'au moins 16 semaines après la dernière dose de tramétinib lorsque ce médicament est pris en association avec TAFINLAR.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement (c'est-à-dire associée à un taux de grossesse inférieur à 1 %) et pendant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par TAFINLAR ainsi qu'au moins 16 semaines après la dernière dose de tramétinib lorsque ce médicament est pris en association avec TAFINLAR. Comme le dabrafénib risque fort de nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux ou autres), il convient de recourir à un autre moyen de contraception efficace (voir la section 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Effet du dabrafénib sur d'autres médicaments).

Si TAFINLAR est pris pendant la grossesse ou si une grossesse survient en cours de traitement par le TAFINLAR, la patiente doit être avisée des risques possibles pour le fœtus.

Fertilité : Les effets de TAFINLAR sur la fertilité humaine ne sont pas documentés. Des effets indésirables du dabrafénib touchant les organes reproducteurs d'animaux mâles ont été observés (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement). On doit informer les patients de sexe masculin du risque d'altération de la spermatogénèse, qui peut être permanente.

Surveillance et tests de laboratoire

Avant d'amorcer le traitement par TAFINLAR, il faut confirmer la présence de la mutation V600 du gène BRAF dans un échantillon tumoral au moyen d'un test validé.

De même, un examen de la peau visant le dépistage du CEC et de nouveaux mélanomes primitifs doit être mené avant le début du traitement par TAFINLAR, tous les 2 mois pendant celui-ci, puis tous les 2 à 3 mois pendant les 6 mois suivant le traitement. On doit également effectuer le dépistage des tumeurs non cutanées si l'état clinique le justifie.

On doit demeurer à l'affût de l'uvéïte, y compris des troubles visuels, pendant le traitement.

Il convient de procéder au dosage sanguin des électrolytes (y compris le phosphate) et du glucose avant le traitement par TAFINLAR et à intervalles ponctuels pendant celui-ci. Les mesures de la glycémie doivent être plus fréquentes en présence de diabète ou d'hyperglycémie.

Il convient de mesurer la tension artérielle avant le traitement et périodiquement durant celui-ci (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie).

Il convient de surveiller régulièrement la créatininémie et d'autres indices de la fonction rénale durant le traitement et en présence d'une pyrexie sévère.

Les patients qui reçoivent TAFINLAR en association avec le tramétinib doivent faire l'objet d'une surveillance attentive visant à détecter l'apparition de saignements et de symptômes neurologiques.

Chez les patients traités par l'association, un hémogramme doit être réalisé avant le traitement et périodiquement durant celui-ci.

Chez les patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib, 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

On ne doit pas administrer TAFINLAR aux femmes enceintes. Le dabrafénib peut nuire au fœtus en altérant le fonctionnement du gène BRAF, qui est essentiel au développement de l'embryon. Aucune étude bien conçue et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'usage de TAFINLAR chez la femme enceinte (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes). La tératogénicité et la toxicité du dabrafénib pour la fonction de reproduction ont été mises au jour dans le cadre d'études menées chez le rat (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Allaitement

L'emploi de TAFINLAR n'a fait l'objet d'aucune étude chez la mère qui allaite. TAFINLAR ne doit pas être utilisé par des femmes qui allaitent. On ignore si le dabrafénib passe dans le lait maternel humain. Comme bon nombre de médicaments passent dans le lait maternel humain et que le dabrafénib pourrait entraîner des effets indésirables graves chez le nourrisson, on doit

choisir entre l'allaitement et l'administration de TAFINLAR, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 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. Lors d'études chez de jeunes animaux, on a observé des effets indésirables (effets néfastes sur la croissance et le rein, entre autres) non rapportés chez des animaux adultes (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Durant les études cliniques portant sur TAFINLAR en monothérapie (n = 797), 23 et 6 % des participants étaient âgés d'au moins 65 ans et 75 ans, respectivement. Par rapport aux patients plus jeunes (<65 ans), davantage de patients âgés de 65 ans et plus ont présenté des événements indésirables qui ont conduit à des réductions de la dose de dabrafénib (23 % contre 14 %) ou à l'interruption du traitement (46 % contre 30 %). Les effets indésirables graves ont aussi été plus fréquents chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (46 % vs 27 %).

Parmi les patients de l'étude clinique de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique qui avaient reçu TAFINLAR en association avec le tramétinib (N = 209), 56 patients (27 %) avaient au moins 65 ans et 11 patients (5 %) avaient au moins 75 ans. Les effets indésirables ayant mené à la réduction de la dose ou à la suspension du traitement par TAFINLAR ou le tramétinib ont été plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans et plus que chez ceux de moins de 65 ans (43 % vs 23 % et 66 % vs 53 %, respectivement). 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 TAFINLAR et de tramétinib 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 TAFINLAR et le tramétinib étaient comparables chez les patients âgés et les plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en monothérapie

L'innocuité de TAFINLAR employé seul a été évaluée dans une population intégrée de 586 patients atteints de mélanome exprimant une mutation V600 du gène BRAF inopérable ou métastatique, qui ont reçu cet agent durant une période médiane de 5,5 mois (extrêmes : 0 et 23 mois). Environ 46 % des patients ont reçu TAFINLAR durant plus de 6 mois.

Les effets indésirables (tous grades confondus) signalés le plus souvent (à une fréquence $\geq 15\%$), tant chez l'ensemble des patients qui ont reçu TAFINLAR en monothérapie ayant fait l'objet de l'analyse de l'innocuité que chez les participants de l'étude déterminante de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique qui visait à comparer TAFINLAR à la dacarbazine, comprenaient les suivants : hyperkératose, céphalées, pyrexie, érythrodysesthésie palmoplantaire, arthralgie, fatigue, nausées, papillome cutané, alopecie et éruptions cutanées.

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en association avec le tramétinib

L'innocuité de TAFINLAR employé en association avec le tramétinib 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 par TAFINLAR et le tramétinib pendant plus de 6 mois. Les durées médianes du traitement dans les groupes traités par l'association et la monothérapie étaient respectivement de 11 et 8 mois.

Dans le cadre de l'étude MEK115306, un pourcentage plus élevé de patients du groupe traité par l'association (11 %) que de patients du groupe traité par la monothérapie (7 %) ont eu des effets indésirables ayant provoqué 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 également plus élevé dans le bras de traitement d'association qu'avec TAFINLAR 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 la monothérapie.

Traitement adjuvant du mélanome – TAFINLAR en association avec le tramétinib

L'innocuité de TAFINLAR en association avec le tramétinib a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu sur TAFINLAR en association avec le tramétinib 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 dabrafénib (71 %) et au tramétinib (72 %).

Dans le groupe traité par 150 mg de TAFINLAR deux fois par jour et 2 mg de tramétinib une fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 1\%$) étaient la pyrexie, les frissons, la baisse de la fraction d'éjection, l'érysipèle, l'hypotension, la cellulite et la chorioretinopathie.

Parmi les patients recevant l'association de TAFINLAR et de tramétinib, 26 % ont subi des effets indésirables entraînant un arrêt définitif du traitement. Les effets indésirables entraînant des interruptions du traitement ou des réductions de la posologie du TAFINLAR en association avec le tramétinib sont survenus chez 66 % et 38 % des patients, respectivement.

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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

L'innocuité de l'association de TAFINLAR et du tramétinib 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 TAFINLAR durant une période médiane de 8,5 mois (extrêmes : 0,3 et 31,6 mois), 62 % des patients ayant reçu l'association de TAFINLAR et de tramétinib pendant plus de 6 mois.

Les effets indésirables survenus le plus fréquemment (≥ 20 %) chez les patients atteints de CPNPC qui recevaient un traitement par TAFINLAR en association avec le tramétinib 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 TAFINLAR en association avec le tramétinib étaient : pyrexie, baisse de la fraction d'éjection, élévation du taux d'alanine aminotransférase, élévation du taux d'aspartate 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 TAFINLAR 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 – TAFINLAR en monothérapie

Les effets indésirables décrits dans le Tableau 4 ont été observés au cours de l'étude déterminante de phase III visant à comparer TAFINLAR en monothérapie à la dacarbazine (DTIC) chez des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique jamais traité auparavant (étude BRF113683) et d'une étude non comparative de phase II réunissant des patients atteints de mélanome disséminé au cerveau (étude BRF113929; voir la section 14

ESSAIS CLINIQUES). Les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire présentées dans le Tableau 8 ont été relevées durant l'étude déterminante de phase III. Durant l'étude BRF113683 avec répartition aléatoire, les patients ont reçu 150 mg de TAFINLAR par voie orale 2 fois par jour ou 1000 mg/m² de dacarbazine par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. L'étude BRF113929 ouverte comportait l'administration de TAFINLAR par voie orale, à raison de 150 mg 2 fois par jour.

Durant l'étude de phase III, 28 % des patients du groupe TAFINLAR et 24 % des patients du groupe dacarbazine ont éprouvé des effets indésirables graves. Sous TAFINLAR, les effets indésirables graves liés au traitement les plus fréquents ont été le CEC et la pyrexie. Parmi les 187 patients traités par TAFINLAR, on a dénombré 10 cas graves (5 %) de pyrexie. Des cas graves de CEC sont survenus chez 12 des 187 patients (6 %).

Durant l'étude BRF113683, les effets indésirables ont entraîné l'abandon définitif du médicament à l'étude chez 3 % des patients sous TAFINLAR et 2 % des patients sous DTIC. Dans l'étude BRF113929, l'incidence des événements indésirables entraînant l'arrêt définitif du médicament à l'étude pour TAFINLAR était de 2 %. La durée médiane du traitement de l'étude était de 7,5 mois pour TAFINLAR et de 2,8 mois pour le DTIC dans l'étude BRF113683, et de 3,9 mois pour TAFINLAR dans l'étude BRF113929. La fréquence des effets indésirables menant à la réduction de la dose a été de 20 % avec TAFINLAR et de 17 % avec le DTIC durant l'étude BRF113683, et de 14 % avec TAFINLAR durant l'étude BRF113929. La fréquence des effets indésirables menant à l'interruption du traitement a été de 32 % avec TAFINLAR et de 27 % avec le DTIC durant l'étude BRF113683, et de 32 % avec TAFINLAR durant l'étude BRF113929.

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % (tous grades confondus) ou ≥ 2 % (grades 3 et 4) des patients participant à 2 essais cliniques sur TAFINLAR en monothérapie – Études sur le mélanome inopérable ou métastatique

	BRF113683 : Patients sans antécédents de traitement				BRF113929 : Patients avec métastases cérébrales	
	TAFINLAR N = 187		Dacarbazine N = 59		TAFINLAR N = 172	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	27	<1	53	0	26	2
Vomissements	18	1	25	0	20	1
Diarrhée	14	<1	12	0	13	<1
Constipation	13	2	15	0	8	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration						
Pyrexie	31	3	14	0	26	<1
Fatigue	22	1	24	0	25	1
Asthénie	19	<1	15	2	5	0
Frissons	12	0	2	0	11	<1
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	16	0	7	0	6	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	12	0	8	3	12	2
Hyperglycémie	7	3	7	0	5	1

	BRF113683 : Patients sans antécédents de traitement				BRF113929 : Patients avec métastases cérébrales	
	TAFINLAR N = 187		Dacarbazine N = 59		TAFINLAR N = 172	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)
Hypophosphatémie	5	2	0	0	5	2
Troubles musculosquelettiques, osseux et du tissu conjonctif						
Arthralgie	32	2	2	0	17	0
Myalgie	13	0	0	0	15	0
Douleur aux extrémités	13	<1	10	0	12	0
Néoplasmes bénins et malins (incluant kystes et polypes)						
Papillome cutané	25	0	2	0	15	0
CEC ^{a, b}	9	7	0	0	6	4
Affections du système nerveux						
Mal de tête	34	0	8	0	28	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	14	0	7	0	10	0
Troubles cutanés et sous-cutanés						
Hyperkératose	39	2	2	0	26	<1
Alopécie	29	<1	3	0	15	0
EPP ^c	20	2	2	0	15	2
Éruption cutanée	18	0	0	0	17	0
Sécheresse de la peau	10	0	0	0	8	0

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

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

^c EPP = érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main-pied)

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en association avec le tramétinib

Le Tableau 5 et le Tableau 9 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase III durant laquelle l'association de TAFINLAR à 150 mg 2 fois par jour et de tramétinib à 2 mg 1 fois par jour a été comparée à la monothérapie par TAFINLAR (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 5 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients traités par l'association.

Tableau 5 Effets indésirables (%) survenus chez ≥ 10 % (tous grades) ou chez ≥ 2 % (grades 3 et 4) des patients traités par TAFINLAR en association avec le tramétinib au cours de l'étude sur le traitement du mélanome inopérable ou métastatique MEK115306

	MEK115306			
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		TAFINLAR 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 (%)

	MEK115306			
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		TAFINLAR 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
Étourdissements	14	0	7	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
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

	MEK115306			
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		TAFINLAR 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 (%)
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 Hémorragie de siège intracrânien et gastrique

Traitement adjuvant du mélanome – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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 (BRF115532) sur l'association de TAFINLAR à 150 mg 2 fois par jour et de tramétinib à 2 mg 1 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 TAFINLAR et de tramétinib 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 TAFINLAR en association avec le tramétinib au cours de l'étude sur le traitement adjuvant du mélanome BRF115532

	Étude BRF115532			
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 435)		Placebo (N = 432)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 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
<p>¹ Le terme « neutropénie » comprend également la neutropénie fébrile et les cas de diminution de la numération des neutrophiles répondant aux critères de neutropénie</p> <p>² Le terme « douleur abdominale » comprend également la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse</p> <p>³ Le terme « pyrexie » comprend également l'hyperpyrexie</p> <p>⁴ Le terme « fatigue » comprend également l'asthénie et le malaise</p> <p>⁵ Le terme « œdème périphérique » comprend également l'enflure périphérique</p> <p>⁶ Le terme « rhinopharyngite » comprend également la pharyngite</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>⁹ Le terme « myalgie » comprend également des douleurs musculo-squelettiques et des douleurs thoraciques musculo-squelettiques</p> <p>¹⁰ Le terme « spasmes musculaires » comprend également la raideur musculo-squelettique</p> <p>¹¹ Le terme « maux de tête » comprend également les céphalées de tension</p> <p>¹² Le terme « étourdissement » comprend également le vertige</p> <p>¹³ Le terme « toux » comprend également la toux productive</p> <p>¹⁴ Le terme « éruption cutanée » comprend également l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée</p>				

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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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 sur le CPNPC de phase II sur l'association de TAFINLAR à 150 mg 2 fois par jour et de tramétinib à 2 mg 1 fois par jour (voir la section 14 ESSAIS CLINIQUES). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 7 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de TAFINLAR et de tramétinib 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 ≥ 10 % (tous grades confondus) ou ≥ 2 % (grades 3 et 4) des patients qui recevaient TAFINLAR en association avec le tramétinib dans le cadre de l'étude BRF113928 sur le CPNPC

	Étude BRF113928	
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 93)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 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		

	Étude BRF113928	
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 93)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
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
Affections musculosquelettiques et du 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
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

	Étude BRF113928	
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 93)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
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 – TAFINLAR en monothérapie

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents rapportés chez moins de 10 % des patients ou qui étaient de grade 3 ou 4 chez < 2 % des patients pendant l'emploi de TAFINLAR en monothérapie dans la population intégrée ayant fait l'objet de l'analyse d'innocuité sont présentés ci-dessous.

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire (2 %), hypotension (<1 %)

Troubles oculaires : uvéite (1 %)

Gastro-intestinal : Pancréatite (<1 %)

Système immunitaire : syndrome pseudogrippal (4 %), hypersensibilité (1 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyponatrémie (3 %)

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

Troubles cutanés et sous-cutanés : kératose actinique (9 %), kératose séborrhéique (8 %), érythème (6 %), acrochordon (5 %), lésion cutanée (5 %), prurit (7 %), photosensibilité (3 %), panniculite, y compris érythème noueux (1 %), nouveau mélanome primitif (1 %)

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en association avec le tramétinib

En plus des effets indésirables observés dans les études qui portaient sur la monothérapie, d'autres effets indésirables, importants sur le plan clinique, sont survenus chez moins de 10 % des patients ou ont été de grade 3 ou 4 chez moins de 2 % des patients traités par TAFINLAR à 150 mg 2 fois par jour en association avec le tramétinib à 2 mg 1 fois par jour dans la population de l'étude clinique de phase III ayant fait l'objet de l'analyse de l'innocuité, et comprennent :

Troubles du sang et du système lymphatique : thrombocytopénie (4 %), leucopénie (4 %)

Troubles cardiaques : Bradycardie (<1 %)

Troubles oculaires : Vision trouble (3 %), déficience visuelle (2 %), œdème périorbitaire (<1 %), chorioretinopathie (<1 %), uvéite (<1 %), décollement de la rétine (<1 %)

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

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

Troubles hépatobiliaires : élévation du taux sanguin de gamma-glutamyl-transférase (2 %), augmentation de la concentration sanguine de phosphatases alcalines (8 %)

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 (9 %), 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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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 TAFINLAR en association avec le tramétinib 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-après :

Troubles oculaires : vision trouble (6 %), uvéite (1 %), chorioretinopathie* (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 « chorioretinopathie » comprend également le trouble chorioretinien.

** 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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

Les autres effets indésirables cliniquement pertinents liés à TAFINLAR 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 TAFINLAR en association avec le tramétinib 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 – TAFINLAR en monothérapie

Tableau 8 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 du mélanome inopérable ou métastatique BRF113683*

	TAFINLAR N = 187		Dacarbazine N = 59	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous Grades (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hyperglycémie	56	8	45	0
Hypophosphatémie	41	6	18	2
Hyponatrémie	8	2	3	0
Élévation du taux de	23	0	16	2

phosphatase alcaline				
----------------------	--	--	--	--

*Aucune anomalie de grade 4 n'a été relevée, ni sous dabrafénib, ni sous dacarbazine

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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 traitement du mélanome inopérable ou métastatique MEK115306

Terme privilégié	MEK115306			
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		TAFINLAR 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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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	TAFINLAR plus tramétinib N = 435		Placebo N = 432	
	Tous Grades (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous Grades (%)	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'ALT ^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 TAFINLAR-tramétinib et de 428 pour le placebo

- ^b Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 430 pour l'association TAFINLAR-tramétinib et de 426 pour le placebo
- ^c Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 429 pour l'association TAFINLAR-tramétinib et de 428 pour le placebo
- ^d Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 430 pour l'association TAFINLAR-tramétinib et de 427 pour le placebo
- ^e Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de 431 pour l'association TAFINLAR-tramétinib et de 427 pour le placebo

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

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	
	TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. + tramétinib à 2 mg 1 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
Leucocytopenie	48	8
Neutropénie	44	8
Lymphocytopenie	42	14
Thrombocytopenie	16	1

¹ Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de n = 90, sauf pour la leucocytopenie, la neutropénie, la lymphocytopenie et la thrombocytopenie (n = 91)

² L'élévation du taux d'ASAT (n = 1), la lymphocytopenie (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 TAFINLAR en association avec le tramétinib. 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 : 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

Interactions médicamenteuses graves

Le dabrafénib s'est révélé tératogène et embryotoxique chez l'animal et risque fort de réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Les femmes aptes à procréer doivent envisager d'utiliser une autre méthode de contraception pendant le traitement par TAFINLAR (voir la section 9.4 Interactions médicament-médicament).

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le dabrafénib est un inducteur *in vivo* modéré ou puissant de l'isoenzyme CYP3A4, un faible inducteur *in vivo* de l'activité de l'isoenzyme CYP2C9, et probablement un inducteur d'autres enzymes ou transporteurs, notamment des CYP supplémentaires (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19), des glucuronosyltransférases UDP (UGT) et de la P-glycoprotéine (P-gp). Le dabrafénib est principalement métabolisé par les isoenzymes CYP2C8 et CYP3A4. Étant donné que le dabrafénib induit des CYP impliqués dans son propre métabolisme, l'exposition au dabrafénib, une fois l'état d'équilibre atteint, est inférieure à celle que l'on obtient après l'administration d'une dose quotidienne unique (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Certains médicaments peuvent altérer les taux circulants de dabrafénib et de ses 3 principaux métabolites (hydroxylé, carboxylé et déméthylé). L'exposition aux métabolites hydroxylé et déméthylé, de même que l'activité inhibitrice de ces produits sur le gène BRAF, se comparent à celles de la molécule mère. Le métabolite carboxy est moins actif mais a une exposition > 10 fois plus élevée que la molécule mère et les deux autres métabolites (voir la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

Dans la mesure du possible, on doit éviter d'administrer TAFINLAR avec des produits médicinaux connus pour allonger l'intervalle QTc ou capables de provoquer des torsades de pointes. Les médicaments généralement acceptés comme allongeant l'intervalle QT ou capables de provoquer des torsades de pointes sont les suivants : produits antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, disopyramide, procaïnamide), de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide) ou de classe IC (p. ex., flécaïnide), antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, halopéridol, pimozide), opiacés (p. ex., méthadone), antibiotiques macrolides (p. ex., érythromycine), clarithromycine, antibiotiques de la classe des quinolones (p. ex., moxifloxacine), antipaludéens (p. ex., chloroquine), agents agissant sur l'appareil gastro-intestinal (stimulants et autres; p. ex., dompéridone, dropéridol).

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments figurant dans le tableau ci-dessous provient soit de cas d'interactions médicamenteuses signalés ou d'études sur les interactions médicamenteuses, soit d'interactions potentielles en raison de l'amplitude prévisible et de la gravité de l'interaction (il s'agit donc des médicaments dont l'utilisation concomitante avec le dabrafénib est contre-indiquée).

Tableau 12 Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

[Nom propre/dénomination commune]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Midazolam	EC	Midazolam : ASC ↓74 %, C _{max} ↓61 %	Le dabrafénib est considéré comme un inducteur modéré à puissant de la CYP3A4.
Warfarine	EC	S-warfarine : ASC ↓37 % et C _{max} ↑18 % R-warfarine : ASC ↓33 % et C _{max} ↑19 %	Le dabrafénib est considéré comme un faible inducteur de la CYP2C9. Perte potentielle d'efficacité. Envisager une substitution. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, surveiller une éventuelle perte d'efficacité du traitement chez le patient.
Substrats de la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C19; UGT et P-gp	T	Diminution de la concentration de substrat	Le dabrafénib peut être un inducteur de l'activité d'autres enzymes ou protéines de transport comme la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C19, les UGT et la P-gp.
Contraceptifs hormonaux	T	Diminution de la concentration de substrat	Perte potentielle d'efficacité. Envisager une substitution. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, surveiller une éventuelle perte d'efficacité du traitement chez la patiente (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).
Dexaméthasone	T	Diminution de la concentration de substrat	Perte potentielle d'efficacité. Envisager une substitution. Si l'administration concomitante de ces deux médicaments est nécessaire, surveiller une éventuelle perte d'efficacité du traitement chez le patient.
Substrats de l'OATB1B1 ou l'OATP1B3 comme les statines	T	Inhibition des protéines de transport	La prudence est de mise.

[Nom propre/dénomination commune]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Kétoconazole	EC	Dabrafénib : ASC ↑71 %, C _{max} ↑33 %	Éviter si possible l'utilisation d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (kétoconazole, néfazodone, clarithromycine, ritonavir notamment) et envisager de remplacer ces agents par d'autres durant l'administration de TAFINLAR.
Gemfibrozil	EC	Dabrafénib : ASC ↑47 %	Éviter si possible l'utilisation d'inhibiteurs puissants de la CYP2C8 (gemfibrozil notamment) et envisager de remplacer ces agents par d'autres durant l'administration de TAFINLAR.
Rifampine	EC	Dabrafénib : ASC ↓34 %, C _{max} ↓27 %	Éviter l'administration concomitante de dabrafénib avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 ou de la CYP2C8 (rifampine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis notamment), vu le risque d'exposition à des concentrations infrathérapeutiques de dabrafénib. Surveiller une éventuelle perte d'efficacité du traitement chez le patient ou envisager le recours à d'autres produits médicinaux.

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

Effet du dabrafénib sur d'autres médicaments : Dans les hépatocytes humains exposés au dabrafénib, on a observé une augmentation liée à la dose des taux d'ARN messager codant pour les isoenzymes CYP2B6 et CYP3A4; ces taux étaient jusqu'à 32 fois plus élevés que dans les hépatocytes témoins. Au cours d'une étude clinique réunissant 12 patients, l'administration d'une dose unique de midazolam, un substrat de la CYP3A4, et de doses multiples de dabrafénib s'est traduite par des réductions respectives de 61 et de 74 % de la C_{max} et de l'ASC du midazolam. Dans un autre essai mené auprès de 14 sujets, l'administration de plusieurs doses de dabrafénib a entraîné les effets suivants sur la S-warfarine (substrat de la CYP2C9) et la R-warfarine (substrat des CYP3A4 ou CYP1A2) administrées en doses uniques : baisse de 37 % de l'ASC de la S-warfarine, baisse de 33 % de l'ASC de la R-warfarine et légère hausse de la C_{max} (18 et 19 %, respectivement). Administré à la dose thérapeutique recommandée, le dabrafénib est donc considéré comme un inducteur modéré ou puissant du métabolisme régi par l'isoenzyme CYP3A4 et un faible inducteur de la CYP2C9, et pourrait en être un pour d'autres isoenzymes ou protéines de transport comme les CYP2B6, CYP2C8 et CYP2C19, les UGT et la P-gp.

L'administration simultanée de TAFINLAR et de médicaments comme les contraceptifs hormonaux (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes), la warfarine ou la dexaméthasone peut se traduire par une baisse de la concentration et une perte d'efficacité de ces médicaments. Envisagez la substitution de ces médicaments. S'il est nécessaire d'administrer l'un ou l'autre de ces médicaments avec TAFINLAR, il conviendra d'être à l'affût d'une perte de leur efficacité thérapeutique.

In vitro, le dabrafénib inhibe les polypeptides humains de transport d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. On ne peut écarter l'éventuelle portée clinique de cette inhibition. La prudence est donc de mise lors de l'administration concomitante de dabrafénib et de substrats des polypeptides OATP1B1 ou OATP1B3 comme les statines.

Même si le dabrafénib et ses métabolites hydroxylé, carboxylé et déméthylé sont des inhibiteurs des transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3 dans des conditions *in vitro*, le risque d'interaction médicamenteuse est minime compte tenu de l'exposition clinique. Le dabrafénib et son métabolite déméthylé sont également des inhibiteurs modérément puissants de la protéine BCRP de résistance au cancer du sein humain; toutefois, le risque d'interaction médicamenteuse est minime compte tenu de l'exposition clinique.

Effet d'autres médicaments sur le dabrafénib : D'après les résultats d'études *in vitro*, les principales isoenzymes du CYP responsables du métabolisme oxydatif du dabrafénib sont la CYP2C8 et la CYP3A4, tandis que le dabrafénib hydroxylé et le dabrafénib déméthylé seraient en majeure partie métabolisés par la CYP3A4. Par conséquent, les inhibiteurs ou les inducteurs de ces enzymes peuvent avoir un effet sur la pharmacocinétique du dabrafénib ou de ses métabolites.

L'administration de dabrafénib avec du kétoconazole, un inhibiteur de la CYP3A4, a fait augmenter la C_{max} (33 %) et l'ASC (71 %) du dabrafénib à l'état d'équilibre, ainsi que les ASC des métabolites hydroxylé et déméthylé du dabrafénib (de 82 et de 68 %, respectivement). Enfin, l'exposition au métabolite carboxylé, qui est moins actif, a diminué (baisse de l'ASC de 16 %). L'administration concomitante du dabrafénib et du gemfibrozil (inhibiteur de la CYP2C8) a donné lieu à une augmentation de l'ASC du dabrafénib à l'état d'équilibre (47 %) sans modification significative des concentrations des métabolites. Dans la mesure du possible, on doit éviter l'administration concomitante de dabrafénib et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, néfazodone, clarithromycine, ritonavir) ou d'inhibiteurs de la CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil), et envisager de remplacer ces agents par d'autres durant l'administration de TAFINLAR.

Les données pharmacocinétiques ont révélé une diminution de la C_{max} (27 %) et de l'ASC (34 %) du dabrafénib à la suite de l'administration de doses multiples en concomitance avec la rifampine (inducteur de la CYP3A4 et de la CYP2C8). Une augmentation de la C_{max} (85 %) et de l'ASC (73 %) du dabrafénib carboxylé, ainsi qu'une diminution de la C_{max} (39 %) et de l'ASC (30 %) du dabrafénib déméthylé ont également été observées; aucune modification significative de l'ASC n'a été notée quant au dabrafénib hydroxylé. On doit également éviter d'administrer le dabrafénib avec des inducteurs puissants de la CYP3A4 ou de la CYP2C8 (p. ex., rifampine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et millepertuis), vu le risque d'exposition à des concentrations infrathérapeutiques de dabrafénib. Mieux vaut envisager le recours à d'autres produits médicinaux. Sinon, il convient de surveiller les patients pour détecter toute perte d'efficacité.

L'administration concomitante de doses multiples de dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour et d'un agent augmentant le pH, le rabéprazole à 40 mg 1 fois par jour, a entraîné une augmentation de 3 % de l'ASC du dabrafénib et une diminution de 12 % de sa C_{max}. Ces changements dans l'ASC et la C_{max} du dabrafénib sont jugés non significatifs sur le plan clinique. Les produits médicaux qui modifient le pH dans les voies digestives supérieures (p. ex., inhibiteurs de la pompe à protons [IPP], antagonistes des récepteurs H2, antiacides) ne devraient pas réduire la biodisponibilité du dabrafénib.

Le dabrafénib est un substrat de la P-gp humaine et de la protéine BCRP1 *in vitro*. Toutefois, ces transporteurs ont un effet négligeable sur la biodisponibilité et l'élimination du dabrafénib pris par voie orale, de sorte que le risque d'interaction médicamenteuse est minime.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments riches en matières grasses réduisent l'exposition au dabrafénib (voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique).

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

TAFINLAR en monothérapie : Le dabrafénib est une petite molécule qui inhibe les kinases RAF, notamment BRAF.

Des variantes oncogéniques des acides aminés du gène BRAF mènent à une activation constitutive de la voie MAPK (kinases activées par les mitogènes) mettant également en jeu RAS/RAF/MEK/ERK, ce qui peut favoriser la prolifération des cellules tumorales. Isolées dans certains types de tumeurs cancéreuses, les mutations du gène BRAF sont présentes dans environ 50 % des mélanomes. Dans 95 % des cas, les oncogènes BRAF isolés dans les mélanomes sont issus des mutations V600E (la plus fréquente) et V600K (deuxième en fréquence). Parmi les autres types de substitutions, moins courants, figurent les mutations V600D, V600G et V600R.

Lors d'essais d'inhibition des kinases *in vitro*, on a constaté que le dabrafénib entraînait une plus forte inhibition des mutations 600E et d'autres mutations V600 du gène BRAF que le gène BRAF de type sauvage. Les concentrations de dabrafénib nécessaires pour inhiber 50 % de l'activité enzymatique (CI50) de chacune des protéines BRAF sont indiquées au Tableau 13. L'activité inhibitrice du dabrafénib n'a pas été déterminée pour les mutations V600R, V600G et V600M du gène BRAF.

Tableau 13 Inhibition de différentes mutations du gène BRAF par le dabrafénib

Kinase	CI ₅₀ (nM)
BRAF_de type sauvage	3,2
BRAF_V600E	0,65
BRAF_V600D	1,84
BRAF_V600K	0,5

Les résultats obtenus lors des essais *in vitro* concordent avec l'inhibition de la prolifération des lignées cellulaires de mélanome. De plus, le dabrafénib a inhibé la prolifération de la lignée cellulaire d'un CPNPC présentant une mutation V600E du gène BRAF avec une valeur d'IC₅₀ du même ordre de grandeur que les valeurs observées pour les lignées cellulaires de mélanome avec mutation du gène BRAF.

Lorsque TAFINLAR est pris avec le tramétinib : Le tramétinib est une petite molécule qui inhibe les protéines MEK1 et MEK2 (des kinases dont l'activation dépend d'un signal extracellulaire, appartenant à la superfamille MAPK des kinases activées par les mitogènes). Les protéines MEK1 et MEK2 font partie intégrante de la voie MAPK mettant également en jeu RAS/RAF/MEK/ERK. 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

Électrophysiologie cardiaque : Durant une étude de phase I menée en mode ouvert comportant l'administration de doses croissantes, la première du genre à évaluer l'emploi du dabrafénib chez des humains porteurs de tumeurs solides, on a recueilli une série de données électrocardiographiques avant l'administration de la dose, puis 1, 2, 4, 6 et 8 heures après celle-ci les 1^{er}, 8^e et 15^e jours du 1^{er} cycle de la période d'échantillonnage des données pharmacocinétiques. On a relevé une corrélation positive et statistiquement significative entre les concentrations des trois principaux métabolites du dabrafénib et l'intervalle QTc. À la mesure prise 4 heures après la dose, l'intervalle QTc initial s'était allongé de 4,8 ms le 1^{er} jour, de 10,5 ms le 8^e jour et de 6,6 ms le 15^e jour (moyenne pour l'ensemble des patients; n = 110). Chez les patients recevant la dose de 150 mg 2 f.p.j. (n = 20), l'allongement moyen de l'intervalle QTc initial s'est établi à 5,2 ms le 1^{er} jour, à 7,3 ms le 8^e jour et à 12,2 ms le 15^e jour.

Au cours d'une étude d'évaluation électrocardiographique menée à simple insu chez des sujets présentant des tumeurs porteuses de la mutation V600 du gène BRAF (n = 30), un placebo a été administré au jour -1, suivi d'une dose unique de 300 mg de dabrafénib le 1^{er} jour. Puis, une dose de 300 mg de dabrafénib a été administrée 2 f.p.j. (2 fois la dose recommandée) du 2^e au 7^e jour et enfin, une dose unique de 300 mg de dabrafénib a été administrée le 8^e jour. Les évaluations électrocardiographiques réalisées le 1^{er} et le 8^e jour ont révélé une augmentation de la fréquence cardiaque ayant donné lieu à des variations moyennes par rapport au début de l'étude corrigées en fonction du placebo statistiquement significatives se situant entre 3 et 12 bpm. Aucune variation marquée (c'est-à-dire > 20 ms) de l'intervalle QTc moyen n'a été relevée.

Tension artérielle : Au cours de l'étude déterminante de phase III menée auprès de porteurs d'un mélanome exprimant une mutation du gène BRAF, l'administration de TAFINLAR à

150 mg 2 f.p.j. a été liée à des réductions de la tension artérielle systolique (TAS) et diastolique (TAD). Lors des 18 premières semaines du traitement, la baisse moyenne de la TAS s'est inscrite entre -4,0 et -7,5 mm Hg et celle de la TAD, entre -2,0 et -3,6 mm Hg.

10.3 Pharmacocinétique

Le comportement pharmacocinétique du dabrafénib a été caractérisé chez des patients atteints de mélanome métastatique positif pour la mutation du gène BRAF, après l'administration de doses uniques et de doses multiples (150 mg 2 f.p.j.) prises à intervalles d'environ 12 heures.

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques du dabrafénib après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre

	T_{max} (h) Médiane (Extrêmes)	C_{max} (ng/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %)	ASC^a (ng*hr/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %)	t_{1/2} (h) Moyenne géométrique (IC à 95 %)
Dose unique^b (150 mg) N = 13 ou 14	2,0 ^d (1,0 et 4,0)	2160 ^d (1601 et 2914)	12120 ^e (9138 et 16075)	8,4 ^e (4,8 et 14,5)
Doses multiples^c (150 mg 2 f.p.j.) Sem. 6, n = 17	1,9 (0,9 et 6,0)	1478 (1229 et 1777)	4341 (3599 et 5235)	s.o.

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

a. ASC : aire sous la courbe des concentrations calculée jusqu'à l'infini (0-∞) à la suite de l'administration d'une dose unique et calculée (0-τ) à la suite de l'administration de doses multiples; b. Données tirées de l'étude de phase I portant sur les effets de la nourriture (prise du médicament à jeun); c. Données de l'étude de phase III à l'état d'équilibre (sous-groupe PK); N = 14; e. N = 13

Absorption : La biodisponibilité moyenne absolue du dabrafénib pris par voie orale est de 95 % (limite inférieure de l'IC à 90 % : 81 %). Lorsque le médicament est pris à jeun, le temps médian écoulé avant l'obtention de la C_{max} est de 2 heures. On a observé, par suite de l'administration répétée, 2 f.p.j., d'un éventail de doses, une hausse moins que proportionnelle à la dose de l'exposition au dabrafénib. L'exposition au dabrafénib diminue après l'administration répétée, parce que le médicament induit son propre métabolisme. Les rapports des valeurs de l'ASC_(0-τ) et de la C_{max} mesurées à l'état d'équilibre comparativement à la suite de l'administration d'une dose unique sont de 0,73 et de 1,0, respectivement. Lors de l'étude de phase III, la variabilité entre patients (CV %) quant aux valeurs de la C_{max} et de l'ASC, mesurées à l'état d'équilibre chez 14 sujets, s'est établie à 37,1 % et à 37,7 %, respectivement. Les paramètres pharmacocinétiques du dabrafénib après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre sont présentés au Tableau 14.

La C_{max} et l'ASC (biodisponibilité) observées après la prise à jeun des capsules de dabrafénib baissent de 51 % et de 31 %, respectivement lorsque le médicament est pris avec des aliments, tandis que l'absorption est retardée (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le dabrafénib et ses métabolites hydroxylé, carboxylé et déméthylé se lient fortement aux protéines plasmatiques (dans une proportion de 99,7 %, de 96,3, de 99,5 et de 99,9 %, respectivement). Le volume de distribution apparent (V/F) du dabrafénib est de 70,3 L.

Métabolisme : Le métabolisme du dabrafénib dépend principalement des isoenzymes CYP2C8

et CYP3A4 qui en assurent l'hydroxylation, puis l'oxydation du composé hydroxylé se poursuit par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4 pour donner lieu à un composé carboxylé. Le dabrafénib carboxylé peut être décarboxylé grâce à un processus non enzymatique donnant lieu à la formation de dabrafénib déméthylé. Le dabrafénib carboxylé est excrété dans la bile et l'urine. Le dabrafénib déméthylé pourrait aussi se former dans l'intestin, où il est réabsorbé. Le dabrafénib déméthylé subit un métabolisme oxydatif par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. La demi-vie terminale du dabrafénib hydroxylé est égale à celle de la molécule mère, de 10 heures, tandis que les demi-vies des métabolites carboxylé et déméthylé sont plus longues (de 21 à 22 heures). Après administration répétée du dabrafénib, les rapports moyens entre les ASC des métabolites hydroxylé, carboxylé et déméthylé et de la molécule mère sont de 0,9, de 11 et de 0,7, respectivement. Compte tenu de l'exposition aux métabolites hydroxylé et déméthylé, de leur pouvoir relatif et de leurs caractéristiques pharmacocinétiques, il est probable que ces deux métabolites contribuent à l'activité clinique du dabrafénib.

Élimination : La demi-vie terminale du dabrafénib est de 8 heures après administration orale. La clairance apparente a été estimée à 34,6 L/h lorsque le schéma posologique recommandé de 150 mg deux fois par jour est employé. Le dabrafénib pris par voie orale est principalement excrété par voie fécale; 71 et 23 % de la radioactivité d'une dose radiomarquée sont récupérés respectivement dans les fèces et les urines.

Association avec le tramétinib : L'administration concomitante de TAFINLAR à 150 mg 2 fois par jour et de tramétinib à 2 mg 1 fois par jour a entraîné des augmentations de 16 % de la C_{max} et de 25 % 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 dabrafénib n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (<18 ans).
- **Personnes âgées** : D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge du patient n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du dabrafénib.
- **Sexe/poids** : D'après les résultats de l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe et le poids du patient ont une incidence sur la clairance du dabrafénib pris par voie orale (variation <20 %); le poids corporel a également eu une incidence sur le volume de distribution et l'élimination selon la distribution du médicament pris par voie orale.
- **Origine ethnique** : D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, la clairance orale (Cl/F) du dabrafénib est similaire chez les patients cancéreux asiatiques et de race blanche ayant une fonction hépatique comparable. On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'éventuel effet de l'appartenance à d'autres races ou ethnies sur la pharmacocinétique du dabrafénib.
- **Insuffisance hépatique** : La pharmacocinétique du dabrafénib a été caractérisée dans le cadre d'une analyse de population portant sur 65 des patients admis aux études cliniques qui étaient atteints d'insuffisance hépatique légère (suivant la classification du National Cancer Institute). On n'a pas observé d'écart significatif entre ces patients et

les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du dabrafénib pris par voie orale (écart de 4 %). De plus, l'insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'incidence significative sur les concentrations plasmatiques des métabolites du dabrafénib. TAFINLAR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'exposition au dabrafénib et à ses métabolites pourrait être plus grande chez ces patients, ce qui risque d'accroître la possibilité d'effets toxiques (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

- **Insuffisance rénale** : Dans le cadre d'une analyse de population, la pharmacocinétique du dabrafénib a été caractérisée chez 233 des patients admis aux études cliniques qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) et 30 patients atteints d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire de 30 à 59 mL/min/1,73 m²). L'insuffisance rénale légère ou modérée a eu un effet minime et sans portée clinique sur la clairance du dabrafénib pris par voie orale (<6 % pour les deux groupes de patients). De plus, l'insuffisance rénale légère ou modérée n'a pas eu d'incidence significative sur les concentrations plasmatiques des métabolites hydroxylé, carboxylé et déméthylé du dabrafénib. On ne dispose pas de données sur l'emploi du dabrafénib chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (voir la section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 15 à 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

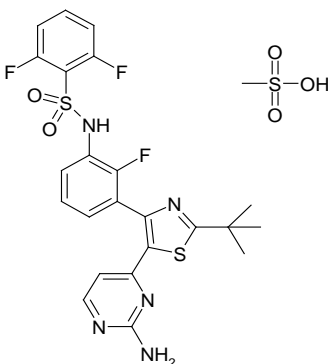
Substance médicamenteuse

Nom propre : Mésylate de dabrafénib.

Nom chimique : méthanesulfonate de N-{3-[5-(2-Amino-4-pyrimidinyl)-2-(1,1-diméthyléthyl)-1,3-thiazol-4-yl]-2-fluorophényl}-2,6-difluorobenzène sulfonamide.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$.
519,57 g/mol (dabrafénib sous forme de base libre).
615,6 g/mol (mésylate de dabrafénib).

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le mésylate de dabrafénib est un solide blanc ou légèrement coloré. Il est très légèrement soluble dans les solutions aqueuses ayant un pH de 1 et pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses de pH supérieur à 4.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en monothérapie

L'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR (mésylate de dabrafénib) en monothérapie dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène BRAF ont été évaluées dans le cadre de trois études cliniques multicentriques et internationales.

- Étude BRF113683 : étude ouverte de phase III avec répartition aléatoire, regroupant 250 porteurs de la mutation V600E du gène BRAF sans antécédents de traitement;
- Étude BRF113929 : étude ouverte de phase II sur 172 patients porteurs de la mutation V600E ou V600K du gène BRAF et souffrant d'un mélanome métastatique du cerveau. Les patients étaient répartis dans deux cohortes selon que leurs métastases cérébrales avaient ou non fait l'objet d'un traitement local.

- Étude BRF113710 : étude ouverte de phase II réunissant 92 porteurs de la mutation V600E ou V600K du gène BRAF sans antécédents de traitement ou chez qui au moins un traitement par voie générale avait échoué.

Étude déterminante de phase III (BRF113683) : Patients sans antécédents de traitement

Conception de l'essai

Dans le cadre de l'étude BRF113683, on a comparé l'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR et de la dacarbazine chez des patients atteints de mélanome cutané avancé (stade III inopérable) ou métastatique (stade IV), porteurs de la mutation V600E du gène BRAF et sans antécédents de traitement.

Les patients pouvaient toutefois avoir reçu de l'interleukine-2, un traitement chirurgical et/ou une radiothérapie. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de TAFINLAR par rapport à la dacarbazine en ce qui concerne la survie sans progression (SSP) suivant l'évaluation du chercheur. Les paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité comportaient la survie globale (SG), le taux de réponse globale (TRG), la durée de la réponse et la qualité de vie liée à l'état de santé.

Suivant une répartition aléatoire de 3 pour 1, les patients ont reçu 150 mg de TAFINLAR par voie orale 2 fois par jour ou 1 000 mg/m² de dacarbazine par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. La randomisation a été stratifiée selon le stade de la maladie. Les patients qui recevaient la dacarbazine avaient la possibilité de passer à TAFINLAR dès que leur maladie évoluait.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement (voir Tableau 15).

Tableau 15 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF113683

	TAFINLAR (N = 187)	Dacarbazine (N = 63)
Âge (ans) Médiane (extrêmes)	53,0 (22 et 93)	50,0 (21 et 82)
Groupe d'âge, n (%) <65	146 (78)	51 (81)
≥ 65	41 (22)	12 (19)
Sexe, n (%) Féminin	75 (40)	26 (41)
Masculin	112 (60)	37 (59)
Indice fonctionnel ECOG SP initial, n (%) ECOG SP = 0	124 (66)	44 (70)
ECOG SP ≥ 1	62 (33)	16 (25)
Inconnu	1 (<1)	3 (5)
Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%) ≤ LSN	119 (64)	43 (68)
> LSN	67 (36)	19 (30)
Inconnu	1 (<1)	1 (2)
Présence de métastases à distance à la sélection, suivant la classification TNM, n (%) M0	6 (3)	1 (2)
M1a	23 (12)	10 (16)
M1b	34 (18)	12 (19)
M1c	124 (66)	40 (63)

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

Étude BRF113929 : Porteurs de métastases cérébrales avec ou sans antécédents de traitement local

Conception de l'essai

On a évalué l'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR pris à raison de 150 mg 2 fois par jour dans le cadre d'une étude (BRF113929) de phase II à deux cohortes menée auprès de porteurs de mélanome exprimant une mutation du gène BRAF (V600E ou V600K) de stade IV (disséminé au cerveau) confirmé par analyse histologique. Les patients ont été répartis dans deux cohortes selon qu'ils avaient reçu un traitement local contre les métastases cérébrales (cohorte B) ou pas (cohorte A). Les traitements reçus antérieurement par les patients de la cohorte B comprenaient une intervention chirurgicale au cerveau, l'irradiation cérébrale totale et la radiochirurgie stéréotaxique. L'étude était fondée sur les critères RECIST modifiés. Les évaluations, qui pouvaient porter sur des lésions de petite taille (≥ 5 mm), visaient un maximum de 5 lésions cérébrales.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Les patients des deux cohortes étaient pour la plupart (70 %) des hommes, et tous étaient de race blanche. L'âge médian des participants était de 52,5 ans. Tous les patients avaient un indice fonctionnel ECOG de 0 ou 1 ainsi que des masses intracrâniennes mesurables au début de l'étude (M1c dans tous les cas), et 89 % d'entre eux avaient également des tumeurs extra-crâniennes mesurables.

Étude BRF113710 : Patients sans antécédents de traitement ou chez qui au moins un traitement par voie générale a échoué

Conception de l'essai, caractéristiques démographiques et cliniques initiales

L'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR ont été évaluées dans une étude de phase II (BRF113710) chez des patients atteints d'un mélanome métastatique (stade IV) exprimant une mutation du gène BRAF (V600E ou V600K). La majorité (80 %) des participants avaient déjà fait l'objet d'une chimiothérapie (cytotoxique ou autre) contre le cancer inopérable ou métastatique. Les 20 % restants étaient considérés comme n'ayant jamais reçu de traitement général. La population à l'étude se composait d'hommes dans une proportion de 53 %; 99 % des patients étaient de race blanche; l'âge médian était de 55,5 ans. L'indice fonctionnel ECOG était de 0 chez 55 % des sujets et de 1 chez les 45 % restants. Le cancer était de stade M1c dans 63 % des cas, et le taux initial de lactico-déshydrogénase (LDH) était égal ou inférieur à la LSN chez 62 % des participants.

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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 TAFINLAR et du tramétinib à l'association de TAFINLAR 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 SSP évaluée par les chercheurs après l'observation de 193 manifestations (progression ou décès) (analyse primaire de la SSP); après la déclaration officielle de l'arrêt de la collecte des données (une fois les 193 manifestations signalées), 18 autres cas de progression ont été découverts durant le processus de récupération et d'épuration des données. Les paramètres secondaires d'évaluation 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 secondaire d'évaluation 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.

TAFINLAR et le tramétinib ont été administrés aux doses recommandées en monothérapie de 150 mg 2 fois par jour et de 2 mg 1 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 TAFINLAR en monothérapie (voir le Tableau 16).

Tableau 16 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude MEK115306

	TAFINLAR + tramétinib (N = 211)	TAFINLAR + Placebo (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 (%) ≤LSN	133 (63)	140 (66)
> 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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

Étude déterminante de phase III BRF115532

Conception de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR administré en association avec le tramétinib 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 évaluées 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 (150 mg de TAFINLAR deux fois par jour et 2 mg de tramétinib une 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 principal d'évaluation 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 17).

Tableau 17 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF115532

	TAFINLAR + tramétinib (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)		
1 ^{er} quartile	4	4
Médiane	5,0	6,0
3 ^e quartile	19	20
Extrêmes	1 - 306	0 - 351
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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

Étude déterminante de phase II BRF113928

Conception de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de TAFINLAR administré en association avec le tramétinib 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 TAFINLAR à 150 mg 2 f.p.j. et le tramétinib à 2 mg 1 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 alternative voulait que le TRG soit supérieur ou égal à 60 %.

Caractéristiques démographiques et cliniques initiales des participants

Le Tableau 18 ci-dessous présente les caractéristiques initiales de l'étude.

Tableau 18 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF113928

	Patients déjà traités TAFINLAR + tramétinib (N = 57)	Patients jamais traités TAFINLAR + tramétinib (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 inopérable ou métastatique – TAFINLAR en monothérapie

Étude déterminante de phase III (BRF113683) : Patients sans antécédents de traitement

La monothérapie par TAFINLAR s'est révélée significativement supérieure à la dacarbazine sur le plan statistique quant à l'amélioration du paramètre principal d'évaluation, la SSP évaluée par les chercheurs (RRI de 0,30; IC à 95 % de 0,18 à 0,51; $p < 0,0001$). Le risque d'évolution tumorale ou de mortalité est de 70 % moins élevé chez les patients qui avaient reçu TAFINLAR plutôt que la dacarbazine. L'effet bénéfique sur la SSP observé chez l'ensemble des participants était comparable dans tous les sous-groupes de patients. Les résultats d'un examen indépendant des données relatives à la SSP rejoignent ceux qu'avaient obtenus les chercheurs.

Le meilleur taux de réponse globale confirmé par les chercheurs (paramètres secondaires d'évaluation) a été plus élevé avec le dabrafénib qu'avec la dacarbazine (voir Tableau 19). Les données sur la survie globale étaient encore fragmentaires au moment de l'analyse principale.

On n'a pas noté de différence statistiquement significative entre les groupes TAFINLAR et dacarbazine quant à la qualité de vie liée à l'état de santé, évaluée au moyen du QLQ-C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC).

Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 19 et dans la Figure 1.

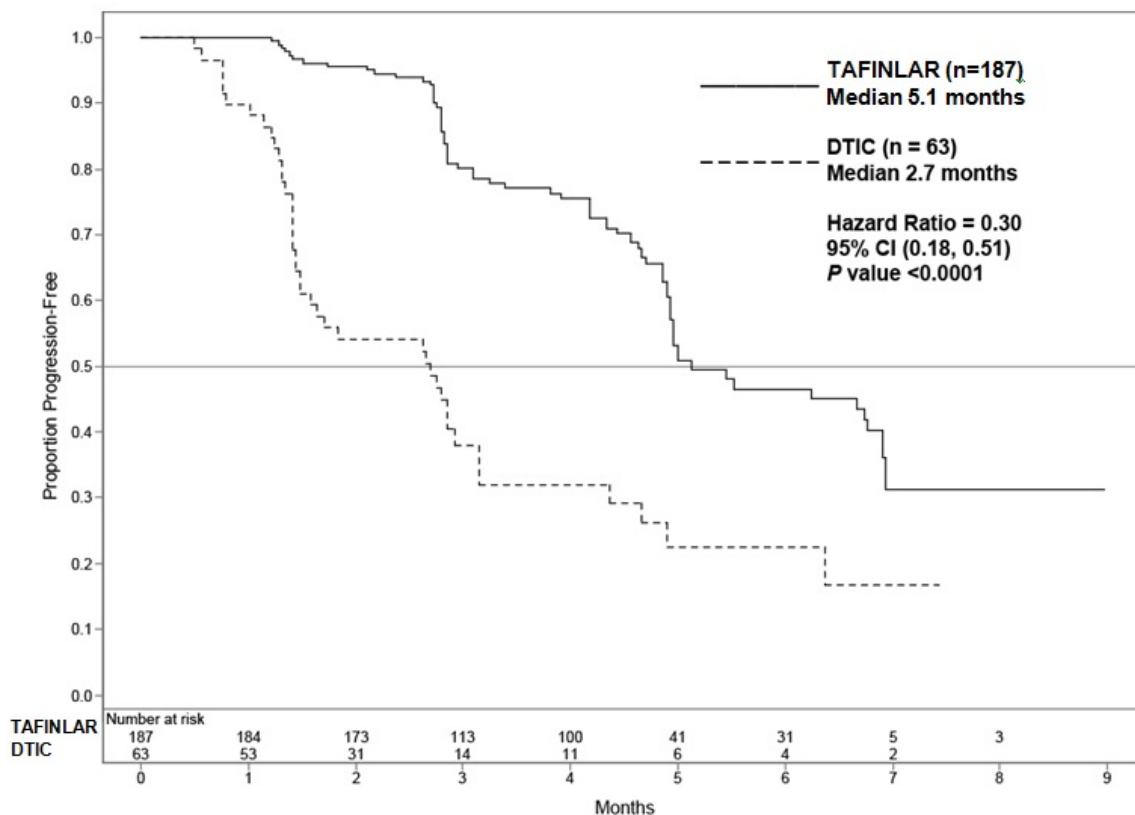
Tableau 19 Résultats relatifs à l'efficacité – Étude BRF113683

Paramètres d'évaluation	TAFINLAR (N = 187)	Dacarbazine (N = 63)
SSP		
Médiane, mois (IC à 95 %)	5,1 (de 4,9 à 6,9)	2,7 (de 1,5 à 3,2)
RRI (IC à 95 %)	0,30 (de 0,18 à 0,51) p <0,0001	
SG^a		
% à 6 mois (IC à 95 %)	87 (de 79,2 à 91,9)	79 (59,7, 89,5)
RRI (IC à 95 %)	0,61 (de 0,25 à 1,48)	
TRG		
RC, n (%)	6 (3)	0
RP, n (%)	93 (50)	12 (19)
TRG (RC + RP), n (%) (IC à 95 %)	99 (53) (45,5 et 60,3)	12 (19) (10,2 et 30,9)
Durée de la réponse		
Médiane, mois (IC à 95 %)	N = 99 5,6 (4,8, NA)	N = 12 NA (5,0, NA)

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

^a Incluant les patients qui sont passés de la dacarbazine (44 %) à TAFINLAR à la reprise de l'évolution tumorale

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récidence (population en IDT) – Étude BRF113683



Étude BRF113929 : Porteurs de métastases cérébrales avec ou sans antécédents de traitement local

Les taux de réponse intracrânienne globale (TRIG) observés dans les cohortes A et B ont été évalués par les chercheurs et un radiologiste indépendant. Ils sont exposés au Tableau 20 selon le type de mutation du gène BRAF (V600E et V600K) en cause.

Dans les deux cohortes, les taux de réponse intracrânienne globale ont été meilleurs chez les patients dont le mélanome exprimait la mutation V600E que chez les porteurs de la mutation V600K. Ces taux ont par ailleurs été plus élevés lors des évaluations effectuées par les chercheurs que lors de celles du radiologiste indépendant.

Tableau 20 Résultats relatifs à l'efficacité chez les porteurs de métastases cérébrales – Étude BRF113929

Paramètres d'évaluation	Tous les patients traités			
	BRAF V600E		BRAF V600K	
	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
TRIG – Évaluation des chercheurs				
%	39	31	7	22
(IC à 95 %)	(28,0, 51,2) ^a	(19,9, 43,4) ^a	(0,2 et 31,9)	(6,4 et 47,6)
RC	3	0	0	0

Paramètres d'évaluation	Tous les patients traités			
	BRAF V600E		BRAF V600K	
	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
RP	36	31	7	22
TRIG – Évaluation du radiologiste indépendant				
% (IC à 95 %)	20 (11,8 et 31,2)	18 (9,9 et 30,0)	0 (0,0 et 21,8)	11 (1,4 et 34,7)
RC	1	0	0	0
RP	19	18	0	11

Cohorte A : patients sans antécédents de traitement local des métastases cérébrales

Cohorte B : patients ayant des antécédents de traitement local des métastases cérébrales

IC : intervalle de confiance; RC : réponse complète; RP : réponse partielle

^a p <0,001. Étude visant à confirmer ou à infirmer l'hypothèse nulle d'un TRIG égal ou inférieur à 10 % (fondé sur des résultats historiques) en faveur de l'hypothèse alternative d'un TRIG égal ou supérieur à 30 % chez les porteurs de la mutation V600E du gène BRAF.

Étude BRF113710 : Patients sans antécédents de traitement ou chez qui au moins un traitement par voie générale a échoué

Le taux de réponse globale (TRG) confirmée chez les patients atteints de mélanome métastatique contenant la mutation V600E (n = 76) et V600K (n = 16) du gène BRAF ont été évalués par les chercheurs et par un radiologiste indépendant. Les TRG ont été plus élevés chez les porteurs de la mutation V600E (59 % selon l'évaluation des chercheurs et 41 % selon celle du radiologiste indépendant) que chez les porteurs de la mutation V600K (13 et 25 % selon l'évaluation des chercheurs et du radiologiste indépendant, respectivement). Des réponses complètes (RC) ont été rapportées seulement chez les porteurs de la mutation V600E (7 et 3 % selon l'évaluation des chercheurs et celle du radiologiste indépendant, respectivement).

Mélanome inopérable ou métastatique – TAFINLAR en association avec le tramétinib

Étude déterminante de phase III MEK115306

Le traitement par l'association médicamenteuse a entraîné une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) évaluée par les chercheurs comparativement au traitement par TAFINLAR en monothérapie (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,75; IC à 95 % : de 0,57 à 0,99; p = 0,035). Cela représente une réduction de 25 % du risque d'évolution tumorale ou de décès avec l'association comparativement à TAFINLAR en monothérapie. La durée médiane de la SSP a été de 9,3 mois dans le groupe traité par l'association et de 8,8 mois dans le groupe traité par TAFINLAR 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 21, à la Figure 2 et à la Figure 3.

Tableau 21 Résultats relatifs à l'efficacité – Étude MEK115306

	Analyse primaire*		Nouvelle analyse*	
	TAFINLAR + Tramétinib	TAFINLAR + Placebo	TAFINLAR + tramétinib	TAFINLAR + 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 (de 8,0 à 13,9)	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 (%) (IC à 95 %)	140 (67) (59,9 et 73,0)	108 (51) (44,5 et 58,4)	144 (69) (61,8 et 74,8)	112 (53) (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 à la sélection.

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

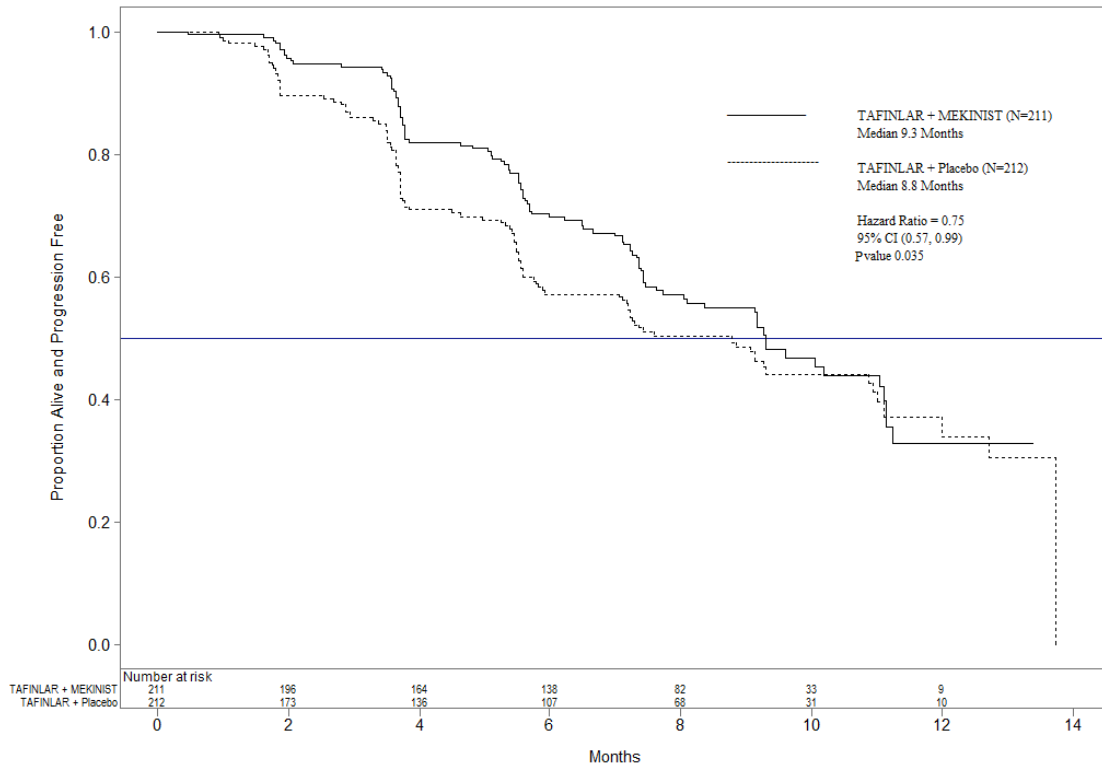
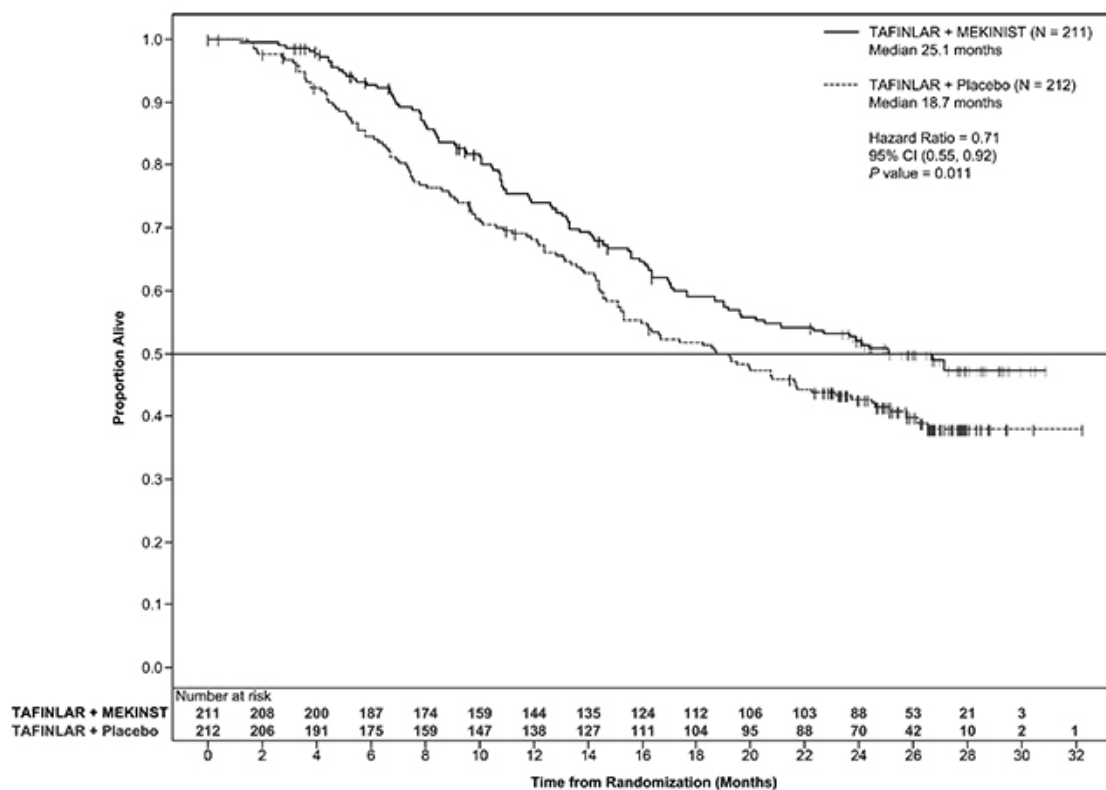


Figure 3 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence (SSR)(population en IDT) – Étude MEK115306



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

Traitement adjuvant du mélanome – TAFINLAR en association avec le tramétinib

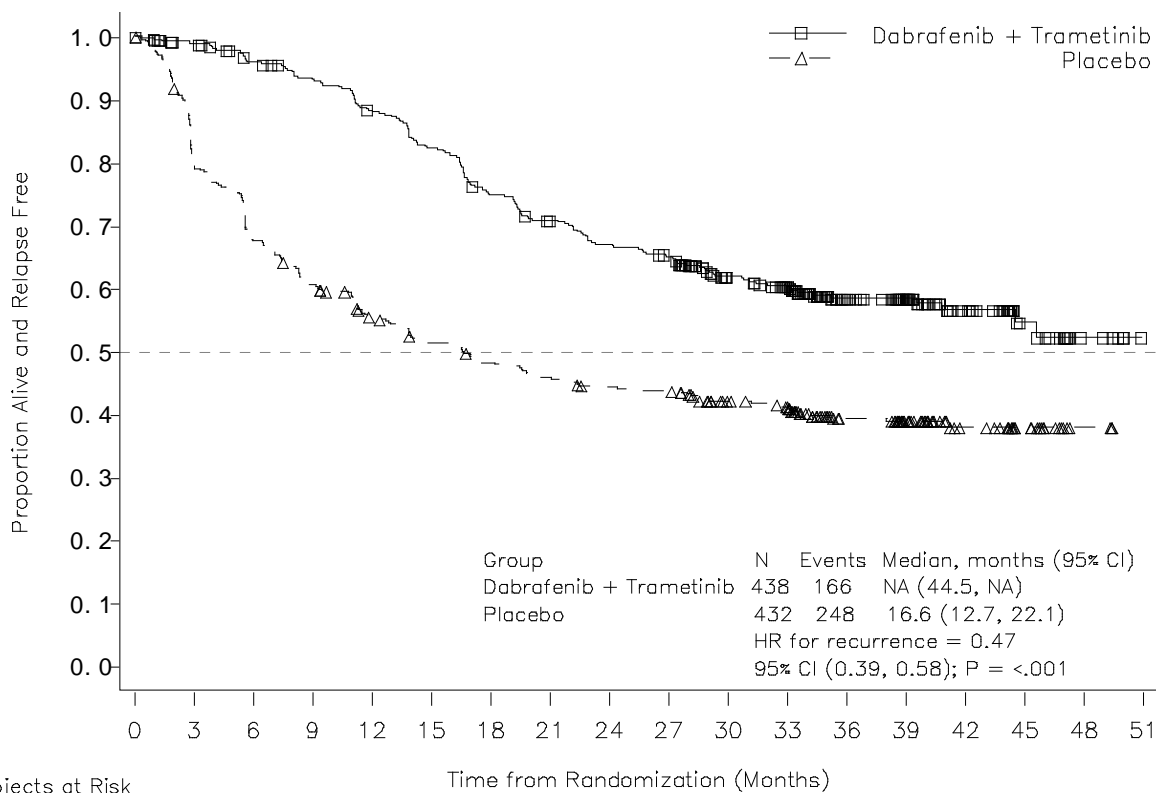
Étude déterminante de phase III BRF115532

Les résultats de l'analyse principale de la SSR sont présentés à la Figure 4 et au Tableau 22. 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 22 Résultats de l'analyse de la survie sans récurrence – Étude BRF115532

	TAFINLAR + tramétinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Paramètre de la SSR		
Nombre de manifestations, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Récurrence	163 (37 %)	247 (57 %)
Récurrence 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)	
<p>^[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 – et le type de mutation V600 de BRAF – V600E vs V600K). NE = non estimable</p>		

Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans récidence (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 – TAFINLAR en association avec le tramétinib

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 23).

Tableau 23 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 évaluable
RP = Réponse partielle

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Chez des chiens ayant reçu des doses de dabrafénib donnant lieu à une exposition égale ou supérieure à 2 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC, on a observé des effets indésirables cardiovasculaires, dont une dégénérescence ou une nécrose coronarienne et/ou une hémorragie coronarienne, une hypertrophie ou une hémorragie valvulaire auriculo-ventriculaire et une prolifération fibrovasculaire de siège auriculaire. Chez des rats et des souris exposés à des doses de dabrafénib correspondant à $\geq 0,5$ et $0,6$ fois l'exposition clinique chez l'humain, respectivement, on a observé, chez les rats, une élévation de la fréquence de dégénérescence de l'artère hépatique et de dégénérescence cardiomyocytaire spontanée accompagnée d'inflammation (myocardiopathie spontanée) et, chez les souris, une inflammation focale artérielle ou périvasculaire de divers tissus. Des effets hépatiques, y compris des cas de nécrose hépatocellulaire et d'inflammation, ont été observés chez des souris ($\geq 0,6$ fois l'exposition clinique chez l'humain). Une inflammation broncho-alvéolaire associée à une respiration superficielle et/ou laborieuse a été observée chez plusieurs chiens exposés à des doses d'au moins 20 mg/kg/jour (exposition au moins 9 fois plus élevée que l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC).

Des effets hématologiques réversibles ont été observés chez des chiens et des rats exposés au dabrafénib. Dans le cadre d'études d'une durée atteignant 13 semaines, une baisse de la

numération réticulocytaire et/ou de la masse érythrocytaire a été observée chez des chiens et des rats respectivement exposés à des doses de dabrafénib correspondant à ≥ 10 et à 1,4 fois l'exposition clinique chez l'humain.

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 9).

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 dabrafénib. Le dabrafénib s'est révélé dépourvu de pouvoir mutagène ou clastogène à l'issue de tests *in vitro* portant sur des cellules bactériennes et mammaliennes, et du test *in vivo* du micronoyau de rongeur.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez l'animal, le dabrafénib s'est révélé tératogène et embryotoxique à des doses donnant lieu à une exposition semblable à l'exposition clinique chez l'humain. Au cours d'études sur la fertilité maternelle, le développement embryonnaire et le développement embryofœtal menées sur des rates, on a constaté une réduction de la fécondité à la dose de 300 mg/kg/jour (environ 3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC). Par ailleurs, l'exposition à des doses d'au moins 20 mg/kg/jour (au moins 0,5 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC) a causé un retard de l'ossification et une baisse du poids des fœtus. On a également observé une baisse du nombre de corps jaunes chez les rates gravides exposées à une dose de dabrafénib de 300 mg/kg/jour. Cette dose a par ailleurs entraîné des manifestations de toxicité développementale, dont des cas de mortalité embryonnaire et de communication interventriculaire observés à 300 mg/kg/jour.

L'effet du dabrafénib sur la fécondité des mâles n'a pas été étudié. Cependant, on a observé une dégénérescence ou une déplétion testiculaire chez des rats et des chiens exposés répétitivement à des doses de dabrafénib correspondant à $\geq 0,2$ fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC. Les altérations testiculaires observées chez le rat et le chien n'avaient pas cédé à la fin d'une période de récupération de 4 semaines (voir la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Reproduction).

Toxicologie particulière

Phototoxicité : Le dabrafénib s'est révélé phototoxique lors d'une épreuve *in vitro* de fixation du rouge neutre sur fibroblastes murins 3T3 et à la suite de l'administration *in vivo* de doses uniques de ≥ 100 mg/kg (plus de 44 fois l'exposition clinique compte tenu de la C_{max}) dans le

cadre d'une étude de phototoxicité orale menée sur des souris nues.

Toxicité juvénile

Lors d'études chez des rats, on a observé des effets indésirables sur la croissance (os longs plus courts) et le rein (dépôts tubulaires, fréquence accrue de kystes corticaux et de basophilie tubulaire, augmentations réversibles des taux d'urée et/ou de créatinine), ainsi que des manifestations de toxicité testiculaire (dégénérescence et dilatation tubulaire) (au moins 0,2 fois l'exposition clinique chez l'humain adulte compte tenu de l'ASC). Les manifestations de toxicité rénale, non rapportées chez des animaux adultes, ont surtout été observées chez les rats qui avaient reçu le dabrafénib avant le sevrage (avant l'âge de 22 jours).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

P^rTAFINLAR^{MD}

Capsules de dabrafénib (sous forme de mésylate de dabrafénib)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TAFINLAR** 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 **TAFINLAR**.

Mises en garde et précautions importantes

TAFINLAR doit être prescrit et pris en charge uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents anticancéreux. Les effets secondaires graves comprennent les suivants :

- L'emploi de TAFINLAR peut causer une fièvre sévère.
- TAFINLAR peut être néfaste pour l'enfant à naître.
- Les contraceptifs hormonaux (comprimés, injections ou timbres) peuvent être moins efficaces pendant le traitement par TAFINLAR
- Le TAFINLAR n'a pas fait l'objet d'études chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- On a rapporté la formation de tumeurs secondaires durant l'emploi de TAFINLAR.

Les autres effets secondaires graves observés lors de l'administration de TAFINLAR avec le tramétinib comprennent :

- des saignements graves
- des caillots sanguins

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

Pourquoi TAFINLAR est-il utilisé?

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

TAFINLAR ne doit être employé que chez les personnes dont les tumeurs contiennent un gène anormal appelé « *BRAF* ». Avant de prendre TAFINLAR, 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 TAFINLAR est le médicament qu'il vous faut.

Lorsqu'il est utilisé **seul**, TAFINLAR 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 tramétinib**, TAFINLAR 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 TAFINLAR agit-il?

TAFINLAR 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 TAFINLAR?

Ingrédient médicamenteux : Mésylate de dabrafénib.

Ingrédients non médicamenteux : Silice colloïdale, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. *Enrobage de la capsule* : hypromellose, oxyde de fer rouge et dioxyde de titane. *Encre des inscriptions* : tétrahydroxyde de trifer, gomme-laque et propylène glycol.

TAFINLAR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules dures contenant 50 mg ou 75 mg de dabrafénib.

Ne prenez pas TAFINLAR si :

- vous êtes allergique au mésylate de dabrafénib ou à n'importe lequel des autres ingrédients entrant dans la composition du TAFINLAR.
- 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 TAFINLAR afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

Fièvre (température > 38,5 °C) : L'emploi de TAFINLAR peut causer de la fièvre. La fièvre peut survenir plus souvent ou peut être plus sévère lorsque TAFINLAR est pris avec le tramétinib. Si vous avez une fièvre durant l'emploi de TAFINLAR, cessez de prendre ce médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin. 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. En cas de forte fièvre, votre médecin pourrait vous recommander de cesser de prendre TAFINLAR et vous prescrire d'autres médicaments pour traiter la fièvre. Une fois la fièvre tombée, votre médecin pourra vous conseiller de recommencer à prendre TAFINLAR.

Hémorragies : TAFINLAR, lorsqu'il est pris avec le tramétinib, peut provoquer 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

Caillots sanguins : Lorsqu'il est pris avec le tramétinib, TAFINLAR peut causer des caillots de sang dans vos bras ou vos jambes. Ces caillots peuvent se déplacer jusqu'aux poumons ou dans 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

Anomalies de la peau : Si vous remarquez l'apparition de lésions sur votre peau ou présentez des réactions cutanées sévères pendant que vous prenez ce médicament, consultez votre médecin dès que possible.

Un autre type de cancer de la peau appelé *carcinome épidermoïde cutané* peut apparaître. D'habitude, il s'agit d'une lésion localisée qui peut être enlevée par chirurgie et qui ne nécessite pas l'arrêt du traitement.

Chez certaines personnes qui prennent TAFINLAR, de nouveaux mélanomes peuvent également apparaître. D'habitude, ces lésions s'enlèvent par chirurgie sans nécessiter l'arrêt du traitement.

Votre médecin examinera votre peau pour dépister toute nouvelle lésion cancéreuse avant que vous ne commenciez à prendre TAFINLAR, puis tous les 2 mois pendant le traitement par TAFINLAR. Votre médecin examinera votre peau à nouveau tous les 2 ou 3 mois pendant 6 mois après l'arrêt du traitement par TAFINLAR.

Tant que vous prenez TAFINLAR, vous devriez examiner votre peau régulièrement pour dépister :

- toute nouvelle verrue
- une lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas
- tout nouveau grain de beauté ou tout grain de beauté existant qui grossit ou qui change de couleur

Consultez votre médecin dès que possible si n'importe laquelle de ces anomalies apparaît pour la première fois ou s'aggrave, ou 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 (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS])

Maladie inflammatoire (sarcoïdose) : Lorsqu'il est employé avec du tramétinib, TAFINLAR 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 oculaires : TAFINLAR peut causer un problème appelé uvéite qui peut affecter votre vision s'il n'est pas traité. L'uvéite peut s'installer rapidement; en voici quelques symptômes :

- rougeur et irritation de l'œil
- vision trouble
- douleur aux yeux
- plus grande sensibilité à la lumière
- taches qui flottent devant les yeux

Communiquez immédiatement avec votre médecin si l'un de ces symptômes se manifeste. **Il est très important de consulter votre médecin immédiatement si ces symptômes apparaissent**, surtout en cas de rougeur et de douleur dans un œil qui ne cèdent pas rapidement. Le médecin peut vous envoyer chez un spécialiste des maladies de l'œil pour qu'il mène un examen complet de vos yeux.

Problèmes hépatiques : TAFINLAR, lorsqu'il est pris avec le tramétinib, 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

Baisse du nombre de globules blancs (neutropénie) : TAFINLAR, lorsqu'il est pris avec le tramétinib, peut entraîner une baisse d'un certain type de globules blancs pouvant mener à une infection et aussi mettre la vie en danger, ou à des ecchymoses (bleus) ou des saignements inattendus. Votre médecin surveillera l'apparition de signes évoquant une baisse du nombre de vos globules blancs au moyen d'examen périodiques. 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)
- formation d'ecchymoses ou saignements faciles
- rhume

Cancers non cutanés : Ce type de cancer peut apparaître pendant un traitement par TAFINLAR. Votre médecin surveillera l'apparition de signes évoquant ce type de cancer.

Problèmes cardiaques : TAFINLAR allonge l'intervalle QT, soit l'un des paramètres de l'activité électrique du cœur.

Taux de sucre élevé dans le sang (diabète) : TAFINLAR peut faire augmenter le taux de sucre dans le sang (glycémie) ou aggraver le diabète. Si vous êtes diabétique, votre médecin voudra peut-être vérifier votre glycémie plus souvent pendant le traitement par TAFINLAR.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Certains des effets secondaires de

TAFINLAR peuvent amoindrir votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous avez des troubles de la vue, si vous vous sentez fatigué ou faible, ou si vous manquez d'énergie.

S'il y a quoi que ce soit qui vous inquiète, parlez-en à votre médecin, au pharmacien ou à l'infirmière. Votre maladie, vos symptômes et votre traitement peuvent tous nuire à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Autres mises en garde à connaître :

AVANT d'utiliser TAFINLAR seul ou avec le tramétinib, consultez votre médecin si vous :

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale fiable tant que vous prenez TAFINLAR et durant au moins 2 semaines après avoir cessé de prendre TAFINLAR seul ou durant au moins 16 semaines après avoir cessé de prendre TAFINLAR en association avec le tramétinib. 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 TAFINLAR; vous devez donc utiliser une autre méthode de contraception efficace. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par TAFINLAR mais, le cas échéant, informez-en immédiatement votre médecin. TAFINLAR peut être néfaste pour l'enfant à naître.
- allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par TAFINLAR. Si vous souhaitez reprendre l'allaitement après votre traitement par TAFINLAR, il vous faut d'abord consulter votre médecin, qui vous dira à quel moment vous pourrez le faire sans danger.
- 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 TAFINLAR et durant au moins 2 semaines après avoir cessé de prendre TAFINLAR seul ou durant au moins 16 semaines après avoir cessé de prendre TAFINLAR en association avec le tramétinib.
- êtes un homme. Le nombre de spermatozoïdes peut baisser durant la prise de TAFINLAR, et risque de ne pas revenir à la normale après l'arrêt du traitement par TAFINLAR.
- présentez ou avez présenté un trouble du rythme cardiaque, comme des battements cardiaques irréguliers ou un allongement de l'intervalle QT, ou un facteur de risque de torsades de pointes (accélération rapide et dangereuse de la fréquence cardiaque) tel que le diabète, un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium et des antécédents de faible fréquence cardiaque ou d'évanouissement.
- avez des problèmes touchant les valvules cardiaques.
- avez un taux élevé de sucre dans votre sang (diabète).
- avez des problèmes au foie. Votre médecin peut vous faire des prises de sang pour surveiller le fonctionnement de votre foie pendant que vous prenez TAFINLAR.
- avez ou avez déjà eu une maladie des reins.
- prévoyez de vous faire opérer, ou recevoir des soins dentaires ou d'autres types de soins médicaux.
- êtes atteint d'une autre maladie.

AVANT d'utiliser TAFINLAR avec le tramétinib parlez à votre médecin si vous avez :

- des saignements ou des caillots sanguins.
- un problème cardiaque comme l'insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements du cœur).

- une douleur inexplicquée à l'abdomen (*pancréatite*).
- un problème oculaire comme le blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*) ou une enflure dans l'œil qui peut être due à la fuite de liquide.
- un problème de peau comme une éruption cutanée ou une éruption semblable à l'acné.
- une tension artérielle élevée (*hypertension*).
- un nombre faible de globules blancs (*neutropénie*).
- un problème pulmonaire ou respiratoire, y compris de la difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'essoufflement et de fatigue (*pneumopathie inflammatoire*).

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.

Comme TAFINLAR peut amoindrir l'effet des contraceptifs hormonaux, vous pourriez tomber enceinte même si vous prenez ces médicaments. Pendant votre traitement par TAFINLAR, vous devez utiliser un moyen contraceptif différent ou en ajouter un autre, non hormonal celui-là, à vos contraceptifs hormonaux.

Ne changez rien aux médicaments que vous prenez, ne cessez pas de les prendre et n'en prenez pas de nouveaux sans d'abord consulter votre médecin, l'infirmière ou votre pharmacien.

Certains médicaments peuvent interagir avec TAFINLAR ou accroître la probabilité d'effets secondaires.

Les produits suivants peuvent interagir avec TAFINLAR :

- les contraceptifs hormonaux comme la pilule, les contraceptifs injectables et les timbres;
- la warfarine (médicament qui sert à éclaircir le sang);
- les médicaments contre les infections fongiques, comme le kétoconazole;
- certains antibiotiques comme la clarithromycine et la rifampine;
- la dexaméthasone;
- certains médicaments contre l'infection par le VIH comme le ritonavir;
- les médicaments contre l'épilepsie (les convulsions) comme la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine;
- l'antidépresseur appelé néfazodone;
- les médicaments appelés « statines », utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol;
- le gemfibrozil, utilisé pour faire baisser les taux de lipides;
- certains médicaments (appelés « inhibiteurs de la pompe à protons ») qui réduisent la sécrétion d'acide gastrique comme l'ésoméprazole;
- le millepertuis, un produit naturel;
- tout médicament pouvant altérer le rythme cardiaque.

Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez-en votre médecin. Votre médecin pourra décider de modifier la dose de votre traitement. Gardez sur vous une liste de tous les médicaments que vous prenez, pour la montrer à votre médecin quand il vous prescrit un nouveau médicament.

Comment prendre TAFINLAR :

Prenez toujours TAFINLAR en suivant exactement les directives de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Comment prendre TAFINLAR seul ou avec le tramétinib :

Prenez TAFINLAR à jeun au moins 1 heure avant de manger ou au moins 2 heures après un repas.

Avalez les capsules TAFINLAR entières avec un grand verre d'eau, une à la fois.

Prenez TAFINLAR deux fois par jour, environ aux mêmes heures chaque jour. Ne prenez pas les doses du matin et du soir de TAFINLAR en même temps.

Si vous prenez TAFINLAR avec le tramétinib, prenez le tramétinib avec la dose du matin ou du soir de TAFINLAR. Prenez le tramétinib à peu près à la même heure chaque jour et ne prenez pas plus d'une dose de ce médicament par jour.

Prenez toujours TAFINLAR en suivant exactement les directives de votre médecin. Ce dernier pourra 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 TAFINLAR aussi longtemps que votre médecin vous dit de le faire.

Dose habituelle :

Si vous prenez TAFINLAR seul : La dose habituelle de TAFINLAR est de 2 capsules à 75 mg (150 mg en tout), 2 fois par jour.

Si vous prenez TAFINLAR avec le tramétinib : La dose habituelle de TAFINLAR est de 2 capsules à 75 mg (150 mg en tout), 2 fois par jour, et celle du tramétinib est de 2 mg 1 fois par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de TAFINLAR, 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 et que vous auriez dû la prendre moins de 6 heures auparavant, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Si la dose oubliée a plus de 6 heures de retard, sautez cette dose et prenez votre dose suivante à l'heure habituelle. Continuez ensuite de prendre vos capsules aux heures habituelles. **Ne doublez pas la dose pour compenser votre oubli.**

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TAFINLAR. 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 TAFINLAR sont

présentés ci-dessous :

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

- Épaississement des couches superficielles de la peau (*hyperkératose*)
- Effets touchant la peau tels que plaques rugueuses et squameuses (*kératose actinique*), épaississement de couleur brune ou jaunâtre à rougeâtre (*kératose séborrhéique*), tétines de la peau (*acrochordon*), rougeur de la peau (*érythème*)
- Effets touchant la peau tels qu'éruptions cutanées, sécheresse de la peau, excroissances semblables à des verrues ou rougeur et/ou enflure
- Desquamation possible des paumes, des doigts et de la plante des pieds qui peuvent être accompagnés de picotement et d'une sensation de brûlure (*syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire*)
- Papillome (type de cancer de la peau bénin [inoffensif])
- Mal de tête
- Nausées, vomissements ou diarrhée
- Diminution de l'appétit
- Frissons
- Sensation de faiblesse, d'être malade ou fatigué (*asthénie y compris le malaise et la fatigue*)
- Manque d'énergie (*fatigue*)
- Fièvre (*pyrexie*)
- Douleur articulaire (*arthralgie*), douleur musculaire (*myalgie*), ou douleurs aux mains ou aux pieds (*douleur aux extrémités*)
- Toux
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux (*alopécie*)
- Démangeaisons (*prurit*)
- Constipation
- Inflammation nasale (*rhinopharyngite*)
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleur aux articulations ou aux muscles (syndrome pseudogrippal)

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

- Inflammation de la couche de tissus adipeux située sous la peau (*panniculite*)
- Sensibilité accrue de la peau au soleil (*photosensibilité*)
- Trouble rénal qui peut entraîner une baisse de la production d'urine (*insuffisance rénale*)
- Inflammation du rein (*néphrite*)

Effets secondaires fréquents détectés par des tests sanguins :

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

Consultez les renseignements pour le consommateur sur le tramétinib pour connaître les effets secondaires possibles lorsque TAFINLAR est pris avec le tramétinib, y compris les problèmes cardiaques, les problèmes aux yeux et les éruptions cutanées.

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

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

- Enflure des mains, des chevilles ou des pieds (*œdème périphérique*)

- Mal d'estomac (*douleur abdominale*)
- Tension artérielle élevée (*hypertension*)
- Infection des voies urinaires
- Éruption cutanée, sécheresse de la peau, démangeaisons, problème de peau ressemblant à l'acné (*dermatite acnéiforme*)
- Étourdissements
- Saignements (*hémorragies*)
- Perte de poids
- Spasmes musculaires
- Tension artérielle faible (*hypotension*)

Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins

- Résultats anormaux d'examens du foie
- 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
- Essoufflement (*dyspnée*)
- Fatigue, gêne thoracique, sensation de tête légère, douleur, palpitations (*diminution de la fraction d'éjection*)
- Battements cardiaques lents (*bradycardie*)
- Problèmes de vision
- Sécheresse de la bouche
- Bouche endolorie ou ulcères de la bouche (*stomatite*)
- Inflammation des muqueuses
- Enflure du visage (*œdème de la face*), enflure localisée d'autres tissus (*lymphoœdème*)
- Manque d'eau ou de liquide dans le corps (*déshydratation*)
- Infection de la peau (*cellulite*)
- Inflammation des follicules de la peau (*folliculite*)
- Anomalies des ongles comme une modification ou une douleur aux ongles, une infection ou une enflure des cuticules (*paronychie*)
- Éruption cutanée avec des cloques remplies de pus (*éruption pustuleuse*)
- Transpiration excessive (*hyperhidrose*)
- Gerçures
- Gain de poids
- Enflure dans l'œil causée par la fuite d'un liquide entraînant une vision trouble (*choriorétinopathie*)

Effets secondaires fréquents détectés par des tests sanguins :

- Faible taux de globules rouges (*anémie*) ou d'un certain type de globules blancs (*leucopénie*)
- Élévation du taux de créatine phosphokinase, une enzyme présente surtout dans le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques
- Augmentation de certaines substances (enzymes) produites par le foie
- Baisse du nombre de plaquettes (cellules qui aident le sang à coaguler) (*thrombocytopénie*)

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

1 personne sur 1 000 :

- Inflammation des poumons (*pneumopathie inflammatoire*)
- Enflure autour des yeux (*œdème périorbitaire*)
- Détachement de la membrane sensible à la lumière située au fond de l'œil des couches qui la soutiennent (*décollement de la rétine*)
- 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 l'acné, rougeur du visage, sécheresse de la peau ou démangeaisons	✓	
Fièvre (température > 38,5 °C) qui peut être accompagnée de frissons, d'une pression sanguine basse ou de problèmes rénaux		✓
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		✓
Uvéite (rougeur et enflure à l'œil) : douleur à l'œil, sensation de brûlure ou sensibilité à la lumière. Vision trouble. Céphalée.		✓
Hyponatrémie : fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions		✓
TRÈS FRÉQUENTS (lorsque TAFINLAR est pris avec le tramétinib) Œdème : enflure généralisée		✓
FRÉQUENTS Nouveau mélanome primitif (grain de beauté au contour irrégulier, de forme ou de couleur anormale, qui grossit ou change de forme ou de couleur, nouvelle lésion cutanée)	✓	
Cancer épidermoïde de la peau, dont kérato-acanthome : lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas	✓	
Problèmes aux yeux : rougeur, douleur, vision embrouillée, taches qui flottent devant les yeux, sensibilité à la lumière	✓	
Néphrite tubulo-interstitielle : diminution ou augmentation de la quantité d'urine évacuée, somnolence, confusion, nausées pouvant indiquer		✓

une inflammation des reins		
FRÉQUENTS (lorsque TAFINLAR est pris avec le tramétinib) 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		✓
Pancréatite aiguë : douleur aiguë et intense dans le haut du ventre		✓
PEU FRÉQUENTS Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓
Pancréatite (inflammation du pancréas provoquant de fortes douleurs abdominales)	✓	
PEU FRÉQUENTS (lorsque TAFINLAR est pris avec le tramétinib) Complications digestives : graves maux d'estomac, frissons, fièvre, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, perforation de la paroi de l'intestin		✓
Sarcoïdose (maladie inflammatoire touchant surtout la peau, les poumons et les yeux) : 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 TAFINLAR à une température entre 15 et 30 °C.

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

Si vous souhaitez recevoir des informations supplémentaires sur le TAFINLAR :

- 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

TAFINLAR est une marque déposée.