

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

**PrMEKINIST<sup>MD</sup>**

Comprimés de tramétinib

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

Tramétinib pour solution orale

Poudre pour solution orale, 4,7 mg/flacon (0,05 mg/mL après reconstitution), pour prise orale

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.  
700, rue Saint-Hubert, bureau 100  
Montréal (Québec)  
H2Y 0C1  
[www.novartis.ca](http://www.novartis.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
18 juillet 2013

Date de révision :  
30 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282628

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS 1.1 Enfants	07/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	07/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	04/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	07/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7.1.3 Enfants	07/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme	12/2023

## TABLE DE MATIÈRES

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

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DE MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	11
4.5 Dose omise.....	12
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>12</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>14</b>
7.1 Populations particulières .....	23
7.1.1 Femmes enceintes .....	23
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	23
7.1.3 Enfants.....	23
7.1.4 Personnes âgées .....	24
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>26</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	26
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	28
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	41

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives.....	45
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	49
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>50</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	50
9.4	Interactions médicament-médicament.....	50
9.5	Interactions médicament-aliment.....	51
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	52
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	52
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>52</b>
10.1	Mode d'action.....	52
10.2	Pharmacodynamie.....	52
10.3	Pharmacocinétique.....	53
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>56</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>56</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>57</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>57</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>58</b>
14.1	Études cliniques selon l'indication.....	58
	Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie.....	58
	Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib.....	63
	Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib.....	68
	Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib.....	73
	Gliome de bas grade (GBG) et gliome de haut grade (GHG) – MEKINIST en association avec le dabrafénib.....	75
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>80</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>80</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b> Error! Bookmark not defined.		
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b> Error! Bookmark not defined.		

---

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

#### Mélanome inopérable ou métastatique

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en monothérapie, ou en association avec le dabrafénib, pour :

- le traitement des patients souffrant d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

Peu de données cliniques étayent l'efficacité de MEKINIST en monothérapie chez les porteurs de la mutation V600K du gène *BRAF*, et ceux-ci ont été moins nombreux à répondre au traitement que les porteurs de la mutation V600E du gène *BRAF* (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). On ne dispose pas de données cliniques concernant d'autres mutations V600 moins courantes du gène *BRAF*.

MEKINIST ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène *BRAF* (voir la section [7 Généralités](#) et la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Aucune étude clinique n'a comparé MEKINIST en monothérapie à un inhibiteur du gène *BRAF* auprès de patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique (voir la section [7 Généralités](#)).

L'association de MEKINIST et de dabrafénib n'est pas recommandée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant un traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF* en raison de son efficacité limitée chez les patients dont les tumeurs ont évolué durant le traitement par dabrafénib en monothérapie (voir la section [7 Généralités](#)).

#### Traitement adjuvant du mélanome

MEKINIST (tramétinib), en association avec le dabrafénib, est indiqué pour :

- le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* et d'une atteinte ganglionnaire à la suite d'une résection complète.

Cette indication repose sur la survie sans récurrence (SSR) mise en évidence dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et contrôlée par placebo. Les bienfaits du traitement sur le plan de la survie globale (SG) n'ont pas été confirmés (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Les données cliniques appuyant l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib sont limitées aux patients porteurs de mutations V600K ou V600E du gène *BRAF*. On ne dispose pas de données cliniques concernant d'autres mutations V600 moins courantes du gène *BRAF*.

#### Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en association avec le dabrafénib pour :

- le traitement des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*.

L'efficacité est fondée sur le taux de réponse globale (TRG). L'allongement de la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et l'amélioration de la qualité de vie n'ont pas été démontrés (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Les données cliniques appuyant l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib sont limitées aux patients porteurs d'une mutation V600E du gène *BRAF*.

### **Gliome de bas grade (GBG) et gliome de haut grade (GHG)**

MEKINIST (tramétinib) est indiqué en association avec le dabrafénib pour :

- le traitement des enfants de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) exprimant la mutation V600E du gène *BRAF*, qui ont besoin d'un traitement à action générale (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#));
- le traitement des enfants de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) exprimant la mutation V600E du gène *BRAF*, qui ont reçu au moins un traitement antérieur de radiothérapie et/ou de chimiothérapie (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Pour déterminer si le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib pourrait convenir à un patient, il faut d'abord établir la présence de la mutation V600E du gène *BRAF* au moyen d'un test validé. Lorsque MEKINIST est employé en association avec le dabrafénib, consulter aussi la monographie du dabrafénib.

#### **1.1 Enfants**

**Enfants (< 1 an) :** L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST en association avec le dabrafénib n'ont pas été établies chez les enfants atteints de gliome âgés de moins de 1 an et/ou pesant moins de 8 kg. MEKINIST n'est pas recommandé pour ce groupe d'âge (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

MEKINIST n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents (âgés de < 18 ans) atteints d'un mélanome ou d'un CPNPC.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'efficacité de MEKINIST entre les patients âgés d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes. Toutefois, les réductions de doses, de même que les arrêts temporaires et définitifs du traitement par MEKINIST, ont été plus fréquentes chez les patients âgés traités contre un mélanome inopérable ou métastatique que chez les patients plus jeunes (voir la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

## **2 CONTRE-INDICATIONS**

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

## **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

### **Mises en garde et précautions importantes**

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

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

- Dysfonctionnement ventriculaire gauche (voir la section [7 Cardiovasculaire](#))
- Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien et occlusion veineuse rétinienne (voir la section [7 Ophtalmologique](#))
- Pneumopathie interstitielle (voir la section [7 Respiratoire](#))
- Manifestations de toxicité cutanée, dont des cas graves (voir la section [7 Peau](#))
- Thromboembolie veineuse (voir la section [7 Cardiovasculaire](#))
- Manifestations hémorragiques majeures (voir la section [7 Hématologique](#))

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

- États fébriles non infectieux (voir la section [7 Généralités](#) et la monographie du dabrafénib)

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

MEKINIST est offert sous deux formes posologiques : comprimés et poudre pour solution orale. Les comprimés peuvent être prescrits aux adultes, ainsi qu'aux enfants et aux adolescents qui pèsent au moins 26 kg. La poudre pour solution orale peut être prescrite aux patients qui pèsent au moins 8 kg. La bioéquivalence des deux formes posologiques de MEKINIST n'a pas été établie. Par conséquent, la prudence est de mise lorsque l'on fait passer un patient d'une forme posologique à l'autre.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Posologie recommandée

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

#### Comprimés

##### Adultes

Les schémas posologiques recommandés pour les comprimés MEKINIST chez les adultes sont les suivants :

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

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

##### Enfants et adolescents

La posologie recommandée pour les comprimés MEKINIST chez les enfants et les adolescents pesant au moins 26 kg dépend de leur poids corporel (Tableau 1). La dose de comprimés MEKINIST à recommander chez les enfants pesant moins de 26 kg n'a pas été établie.

**Tableau 1 Posologie recommandée des comprimés MEKINIST en fonction du poids chez les enfants et les adolescents**

Poids corporel	Posologie initiale recommandée
De 26 à 37 kg	1 mg par voie orale, 1 fois par jour
De 38 à 50 kg	1,5 mg par voie orale, 1 fois par jour
≥ 51 kg	2 mg par voie orale, 1 fois par jour

### **Poudre pour solution orale**

La posologie recommandée pour la poudre pour solution orale MEKINIST est fonction du poids corporel (Tableau 2).

**Tableau 2 Posologie recommandée pour la poudre pour solution orale MEKINIST reconstituée**

Poids corporel (kg)	Dose recommandée Volume total de solution orale 1 fois par jour (teneur en tramétinib)
8 kg	6 mL (0,3 mg)
De 9 à 10 kg	7 mL (0,35 mg)
11 kg	8 mL (0,4 mg)
De 12 à 13 kg	9 mL (0,45 mg)
De 14 à 17 kg	11 mL (0,55 mg)
De 18 à 21 kg	14 mL (0,7 mg)
De 22 à 25 kg	17 mL (0,85 mg)
De 26 à 29 kg	18 mL (0,9 mg)
De 30 à 33 kg	20 mL (1 mg)
De 34 à 37 kg	23 mL (1,15 mg)
De 38 à 41 kg	25 mL (1,25 mg)
De 42 à 45 kg	28 mL (1,4 mg)
De 46 à 50 kg	32 mL (1,6 mg)
≥ 51 kg	40 mL (2 mg)

### **Ajustements posologiques**

La prise en charge des effets indésirables peut exiger l'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'abandon du traitement (voir les Tableaux 3 à 6). S'il faut réduire la posologie de MEKINIST à moins de 1 mg, 1 fois par jour, l'arrêt définitif du traitement s'impose. Lorsque les effets indésirables sont maîtrisés, on peut envisager d'augmenter la dose en suivant les paliers recommandés pour la réduction de la dose.

**Tableau 3 Modifications posologiques recommandées : MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib**

Effets indésirables <sup>a</sup>	MEKINIST
<b>Peau</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Éruption cutanée de grade 2 (tolérable)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire la dose de 0,5 mg ou, si le patient prend 1 mg/jour, cesser le traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade <math>\geq</math> 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par MEKINIST jusqu'à 3 semaines. S'il y a amélioration en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement par MEKINIST en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour de MEKINIST, cesser le traitement par MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Éruption cutanée intolérable de grade 2 ou éruption de grade <math>\geq</math> 3 qui ne s'atténue pas dans les 3 semaines malgré l'interruption du traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<b>Cœur</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale de 10 % ou plus, ramenant la FEVG sous la limite inférieure normale (LIN) en vigueur dans l'établissement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par MEKINIST jusqu'à 4 semaines.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baisse absolue et asymptomatique de la FEVG initiale de 10 % ou plus, ramenant la FEVG sous la LIN, puis normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reprendre le traitement par MEKINIST en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour de MEKINIST, cesser le traitement par MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Baisse absolue de la FEVG initiale de 10 % ou plus, ramenant la FEVG sous la LIN, sans normalisation de la FEVG dans les 4 semaines suivant l'interruption du traitement par MEKINIST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuffisance cardiaque congestive symptomatique</li> <li>Baisse absolue de la FEVG initiale supérieure à 20 % ramenant la FEVG sous la LIN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<b>Réaction fébrile au médicament</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Température entre 38 et 40 °C sans complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite si le patient est exempt de symptômes pendant au moins 24 heures.</li> <li>En cas de pyrexie récurrente, le traitement peut aussi être interrompu dès l'apparition de symptômes de pyrexie.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Forte fièvre (température &gt; 40 °C) ou tout état fébrile compliqué de frissons, d'hypotension, de déshydratation ou d'insuffisance rénale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST, puis reprendre le traitement à dose réduite si le patient est exempt de symptômes pendant au moins 24 heures.</li> <li>ou</li> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> <li>En cas de pyrexie récurrente, le traitement peut aussi être interrompu dès l'apparition de symptômes de pyrexie.</li> </ul>



Effets indésirables <sup>a</sup>	MEKINIST
<b>Yeux</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Décollement de grade 2 ou 3 de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par MEKINIST jusqu'à 3 semaines.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui s'atténue (retourne au grade 0 ou 1) en l'espace de 3 semaines</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si l'EPR revient au grade 0 ou 1 en l'espace de 3 semaines, reprendre le traitement par MEKINIST en réduisant la dose (de 0,5 mg) ou, si le patient prend 1 mg/jour de MEKINIST, cesser le traitement par MEKINIST</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Décollement de l'EPR de grade 2 ou 3 qui ne s'atténue pas au moins à un grade ≤ 1 en l'espace de 3 semaines OU qui réapparaît (tout grade) après la suspension du traitement ou la réduction de la dose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Occlusion veineuse rétinienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uvéite qui ne s'atténue pas en dépit du traitement oculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST jusqu'à ce que l'effet indésirable se résorbe, puis reprendre le traitement à la même dose ou à dose réduite.</li> </ul>
<b>Poumons</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pneumopathie interstitielle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>
<b>Gain de poids anormal (enfants et adolescents)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 ou 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre le traitement par MEKINIST.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre le traitement par MEKINIST en cas de réponse thérapeutique satisfaisante et en l'absence d'effets toxiques additionnels.</li> </ul>
<b>Autre</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable de grade 1 ou 2 (tolérable)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poursuivre l'administration de MEKINIST sans modifier la dose. Assurer le suivi dicté par l'état clinique.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable de grade 2 (intolérable) OU 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspendre l'administration de MEKINIST. Si l'effet indésirable se résorbe ou retourne au grade 1, réduire la dose d'un palier à la reprise du traitement.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet indésirable de grade 4 OU effet de grade 3 qui ne retourne pas au grade 0 ou 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandonner définitivement MEKINIST.</li> </ul>

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

Les réductions de la dose des comprimés MEKINIST qui sont recommandées chez les adultes sont présentées au Tableau 4.

**Tableau 4 Réductions de la dose des comprimés MEKINIST recommandées chez les adultes**

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

Les réductions de la dose des comprimés MEKINIST qui sont recommandées chez les enfants sont présentées au Tableau 5.

**Tableau 5 Réductions de la dose des comprimés MEKINIST recommandées chez les enfants**

Réduction de la dose	Posologie initiale recommandée		
	1 mg par voie orale, 1 fois par jour	1,5 mg par voie orale, 1 fois par jour	2 mg par voie orale, 1 fois par jour
Première réduction de la dose	0,5 mg par voie orale, 1 fois par jour	1 mg par voie orale, 1 fois par jour	1,5 mg par voie orale, 1 fois par jour
Deuxième réduction de la dose	-	0,5 mg par voie orale, 1 fois par jour	1 mg par voie orale, 1 fois par jour

*Abandonner définitivement le traitement si le patient est incapable de le tolérer après 2 réductions de la dose au maximum.*

Les réductions de la dose de poudre pour solution orale MEKINIST dépendent du poids corporel (Tableau 6).

**Tableau 6 Réductions de la dose recommandées pour la poudre pour solution orale MEKINIST reconstituée**

Poids corporel (kg)	Dose recommandée Volume total de solution orale 1 fois par jour (teneur en tramétinib)	Réductions de la dose	
		Première réduction de la dose (1 fois par jour)	Deuxième réduction de la dose (1 fois par jour)
8 kg	6 mL (0,3 mg)	5 mL	3 mL
De 9 à 10 kg	7 mL (0,35 mg)	5 mL	4 mL
11 kg	8 mL (0,4 mg)	6 mL	4 mL
De 12 à 13 kg	9 mL (0,45 mg)	7 mL	5 mL
De 14 à 17 kg	11 mL (0,55 mg)	8 mL	6 mL
De 18 à 21 kg	14 mL (0,7 mg)	11 mL	7 mL
De 22 à 25 kg	17 mL (0,85 mg)	13 mL	9 mL
De 26 à 29 kg	18 mL (0,9 mg)	14 mL	9 mL
De 30 à 33 kg	20 mL (1 mg)	15 mL	10 mL
De 34 à 37 kg	23 mL (1,15 mg)	17 mL	12 mL
De 38 à 41 kg	25 mL (1,25 mg)	19 mL	13 mL
De 42 à 45 kg	28 mL (1,4 mg)	21 mL	14 mL
De 46 à 50 kg	32 mL (1,6 mg)	24 mL	16 mL
≥ 51 kg	40 mL (2 mg)	30 mL	20 mL

*Abandonner définitivement le traitement si le patient est incapable de le tolérer après 2 réductions de la dose au maximum.*

## Durée du traitement

### **Mélanome inopérable ou métastatique et CPNPC métastatique**

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir le Tableau 3).

### **Traitement adjuvant du mélanome**

Le traitement doit être poursuivi pendant une période de 12 mois. Il faut l'abandonner si la maladie récidive ou si des effets toxiques inacceptables apparaissent (voir le Tableau 3).

### **Gliome de bas grade (GBG) et gliome de haut grade (GHG)**

Le traitement par MEKINIST doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables (voir le Tableau 3). Les données recueillies chez les patients âgés de plus de 18 ans qui souffrent d'un gliome sont peu abondantes; par conséquent, la poursuite du traitement à l'âge adulte doit reposer sur l'évaluation que fera le professionnel de la santé des avantages et des risques du traitement pour chaque patient.

## Populations particulières

**Enfants (< 1 an) :** MEKINIST n'est pas indiqué chez les enfants âgés de moins de 1 an (voir la section [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 Personnes âgées](#)).

**Insuffisance rénale :** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance rénale légère à modérée. En l'absence de données cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère, on ignore s'il faut adapter la dose initiale chez ce type de patient (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 Insuffisance rénale](#)).

**Insuffisance hépatique :** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en présence d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données cliniques sur l'emploi de MEKINIST chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, on ignore s'il faut adapter la dose initiale chez ce type de patient (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 Insuffisance hépatique](#)).

## 4.4 Administration

MEKINIST, seul ou associé au dabrafénib, doit être pris sans nourriture, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

Les professionnels de la santé doivent surveiller régulièrement le poids des enfants et des adolescents, afin de s'assurer qu'ils reçoivent la dose appropriée, et confirmer auprès d'eux ou de leurs aidants qu'ils ont bien compris comment administrer la bonne dose quotidienne.

## Comprimés

Les comprimés MEKINIST doivent être pris avec un grand verre d'eau.

---

## **Poudre pour solution orale**

Pour préparer la solution orale MEKINIST, tapotez la paroi du flacon pour détacher la poudre. Ajoutez 90 mL d'eau distillée ou purifiée dans le flacon de poudre, remettez le bouchon, puis inversez ou agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (ce qui peut prendre jusqu'à 5 minutes), afin d'obtenir une solution claire. Retirez l'adaptateur de la seringue. Insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon de solution reconstituée. Inscrivez la date de mise au rebut. Une fois reconstituée, la solution orale MEKINIST doit être utilisée dans un délai de 35 jours.

La solution peut être administrée au moyen d'une seringue pour administration orale ou d'une sonde d'alimentation.

Après la reconstitution, conserver la solution dans son flacon d'origine à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.

Lorsque MEKINIST est utilisé en poudre pour solution orale, les professionnels de la santé doivent passer en revue avec le patient ou le ou les aidants les Renseignements sur le médicament pour le patient, y compris les directives d'administration de MEKINIST.

La section « [Renseignements sur le médicament pour le patient](#) » fournit un mode d'emploi illustré complet pour la solution reconstituée.

### **4.5 Dose omise**

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

## **5 SURDOSAGE**

### **Signes et symptômes**

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

### **Traitement**

Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage de MEKINIST. En cas de surdosage présumé, on doit suspendre le traitement par MEKINIST et fournir des soins de soutien. Advenant une réaction défavorable, on doit traiter les symptômes. L'hémodialyse ne devrait pas stimuler l'élimination du tramétinib, qui a une forte affinité de liaison pour les protéines plasmatiques.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 7 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé/ 0,5 mg et 2 mg diméthylsulfoxyde de tramétinib (1:1) équivalent à 0,5 ou à 2 mg de tramétinib	Croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium (de source végétale), mannitol, cellulose microcristalline, silice (colloïdale) et laurylsulfate de sodium. L'enrobage des comprimés contient les substances suivantes : hypromellose, polyéthylène glycol et dioxyde de titane. Les comprimés à 0,5 mg renferment aussi de l'oxyde de fer jaune, et les comprimés à 2 mg contiennent de l'oxyde de fer rouge et du polysorbate 80.
	Poudre pour solution orale, 4,7 mg Chaque flacon contient 5,3 mg de diméthylsulfoxyde de tramétinib équivalent à 4,7 mg de tramétinib. Chaque mL de solution reconstituée contient 0,05 mg de tramétinib.	Acide citrique monohydraté, phosphate disodique, arôme de fraise, parahydroxybenzoate de méthyle, sorbate de potassium, sucralose et sulfobutylbétadex sodique

Le comprimé MEKINIST à 0,5 mg est jaune, pelliculé, de forme ovale biconvexe modifiée, et porte l'inscription « GS » gravée sur une face et « TFC » sur l'autre.

Disponible en flacons de 30 comprimés. Les flacons contiennent un dessiccateur au gel de silice.

OU

Le comprimé MEKINIST à 0,5 mg est jaune, pelliculé, ovaloïde, biconvexe, non rainuré, à bords biseautés, et porte le « logo de Novartis » gravé sur une face et les lettres « TT » sur l'autre.

Disponible en flacons de 30 comprimés. Les flacons contiennent un dessiccateur au gel de silice.

Le comprimé MEKINIST à 2 mg est rose, pelliculé, biconvexe, rond, et porte l'inscription « GS » gravée sur une face et « HMJ » sur l'autre.

Disponible en flacons de 30 comprimés. Les flacons contiennent un dessiccateur au gel de silice.

OU

Le comprimé MEKINIST à 2 mg est rose, pelliculé, biconvexe, rond, non rainuré, à bords biseautés, et porte le « logo de Novartis » gravé sur une face et les lettres « LL » sur l'autre.

Disponible en flacons de 30 comprimés. Les flacons contiennent un dessiccateur au gel de silice.

La poudre MEKINIST à 4,7 mg pour solution orale est une poudre blanche ou presque blanche présentée dans un flacon en verre ambré de 180 mL.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

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

### Généralités

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

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

**Traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF*** : L'emploi de MEKINIST en monothérapie s'est révélé inefficace chez les porteurs d'un mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur visant à inhiber le gène *BRAF* (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). MEKINIST ne doit pas être utilisé en monothérapie chez ces patients.

L'association de MEKINIST et du dabrafénib a entraîné une activité clinique limitée chez les patients dont les tumeurs avaient évolué durant l'emploi du dabrafénib en monothérapie et elle n'est pas recommandée chez les patients dont les tumeurs ont évolué durant un traitement antérieur par un inhibiteur du gène *BRAF*. Des 43 patients d'une étude de phase I/II qui sont passés du dabrafénib en monothérapie au dabrafénib en association avec MEKINIST après l'évolution de leur tumeur, seulement 9 % (IC à 95 % : de 2,6 à 22,1) affichaient une réponse globale, et la médiane de la SSP était de 3,6 mois (IC à 95 % : de 1,8 à 3,9).

**Pyrexie et états fébriles non infectieux graves** : La fréquence et la gravité des cas de fièvre liés à l'emploi du dabrafénib augmentent quand cet agent est associé à MEKINIST tant chez les adultes que chez les enfants et les adolescents. Consulter la monographie du dabrafénib pour obtenir plus de détails sur ces manifestations. Le Tableau 3 (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) expose les recommandations de modification de la posologie de MEKINIST en cas d'effets indésirables fébriles non infectieux graves survenant durant le traitement d'association.

Interrompre le traitement (par MEKINIST s'il est employé en monothérapie ou par MEKINIST et le dabrafénib s'ils sont utilisés en association) si le patient présente une température corporelle  $\geq 38$  °C. En cas de récurrence, le traitement peut aussi être interrompu dès l'apparition de symptômes de pyrexie. Instaurer un traitement par un antipyrétique et vérifier si le patient présente des signes et des symptômes d'infection. Envisager l'emploi d'un corticostéroïde par voie orale si l'antipyrétique ne suffit pas à faire tomber la fièvre.

Reprendre le traitement (par MEKINIST s'il est employé en monothérapie ou par MEKINIST et le dabrafénib s'ils sont utilisés en association) à la dose quotidienne recommandée si le patient ne présente plus de symptômes de fièvre de grade 1 ou 2 (température de 38 à 40,0 °C) depuis au moins 24 heures. Il faut réduire la dose si la pyrexie récurrente ne peut être prise en charge au moyen de l'interruption du traitement ou de corticostéroïdes.

Si le patient est exempt de fièvre de plus de 40 °C ou de fièvre associée à d'autres signes ou symptômes graves pendant au moins 24 heures et qu'on décide de reprendre le traitement (par MEKINIST s'il est employé en monothérapie ou par MEKINIST et le dabrafénib s'ils sont utilisés en association), la dose doit être réduite selon les modifications posologiques recommandées (voir le tableau 3 à la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Métastases cérébrales** : L'innocuité et l'efficacité de l'association de MEKINIST et de dabrafénib n'ont pas été évaluées chez les patients porteurs d'un mélanome exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* ayant métastasé au cerveau. Trois patients chez qui des métastases cérébrales sont apparues pendant leur traitement par l'association de MEKINIST et de dabrafénib dans le cadre d'essais de phase III ont présenté des hémorragies cérébrales mortelles (voir la section [7 Hématologique](#)).

**Sexe** : Lorsque MEKINIST a été administré en monothérapie à des adultes, l'exposition générale au tramétinib a été plus grande chez les femmes de faible poids corporel que chez les hommes (voir la section [10 Sexe/poids](#)). Lors de l'étude clinique avec répartition aléatoire, les effets indésirables courants et les réactions de grade 3 ont été signalés plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)).

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

Le tramétinib s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique à la suite d'une batterie de tests standards menés in vitro et in vivo chez le rat (voir la section [16 Toxicologie générale](#)).

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

### **Cardiovasculaire**

**Dysfonctionnement ventriculaire gauche** : On rapporte que MEKINIST réduit la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les patients qui présentaient une anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ont été exclus des essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST à la dose recommandée.

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

Au cours d'une étude clinique de phase III visant à comparer l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib à celui du dabrafénib en monothérapie dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des manifestations cardiaques (baisse de la FEVG et/ou insuffisance cardiaque) ont été signalées chez 6 % (12/209) des patients qui recevaient le

---

traitement d'association (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Le délai médian avant l'apparition de la première manifestation de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'insuffisance cardiaque ou de baisse de la FEVG durant l'emploi associé de MEKINIST et du dabrafénib a été de 157 jours (extrêmes : 28 et 758 jours).

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

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

Dans les essais cliniques menés chez l'adulte, des manifestations cardiaques ont été signalées chez 6 % (43/737) des patients qui ont reçu le traitement d'association.

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), des manifestations cardiaques ont été signalées chez 6 % des patients de cette population.

On doit évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement par MEKINIST chez tous les patients; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des 8 premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, si l'état clinique le justifie. L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé chez les patients qui présentent d'emblée une baisse de la FEVG. Les modifications posologiques à apporter advenant une réduction de la FEVG ou un dysfonctionnement ventriculaire gauche sont énoncées au Tableau 3 (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). L'administration de MEKINIST doit être cessée définitivement si le dysfonctionnement ventriculaire gauche persiste 4 semaines après l'interruption du traitement ou atteint un grade  $\geq 3$  (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). MEKINIST doit être employé avec prudence en présence d'affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche.

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

Des cas mortels de thromboembolie veineuse sont survenus chez des patients ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Dans les essais cliniques menés auprès d'adultes qui ont reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib, des cas de TVP et/ou d'EP, dont 2 cas fatals (< 1 %), ont été signalés chez 3 % (29/941) de ces patients.

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib, 1 cas d'embolie (1/171 patients; < 1 %) a été rapporté au sein de cette population.



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

**Électrocardiographie** : MEKINIST a été associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR au cours d'une étude de phase I. Lors d'une étude évaluant les paramètres électrocardiographiques, les analyses des données recueillies par moniteur Holter ont révélé un ralentissement de la fréquence cardiaque et un allongement de l'intervalle PR significatif sur le plan statistique après l'administration de MEKINIST comparativement au placebo (voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#)). Des cas de bloc auriculo-ventriculaire et de bloc de branche ont été signalés après la commercialisation chez des patients ayant reçu MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib (voir 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). Ainsi, la prudence s'impose chez les patients qui ont des troubles de la conduction ou des antécédents de syncope d'étiologie inconnue. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi concomitant de MEKINIST et de médicaments qui allongent l'intervalle PR. Néanmoins, ces médicaments doivent être utilisés avec prudence en association à MEKINIST (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Lors des essais cliniques menés auprès d'adultes qui ont reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib, des cas d'hypertension ont été rapportés chez 16 % (105/644) de ces patients; ils étaient de grade 3 chez 39 d'entre eux (6 %).

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), il y a eu 4 cas d'hypertension au sein de cette population (2 %).

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

### **Endocrinien/métabolisme**

**Syndrome de lyse tumorale (SLT)** : Depuis la commercialisation du produit, des cas de SLT, certains d'issue fatale, ont été signalés chez des patients traités par MEKINIST (tramétinib) en association avec le dabrafénib. Les facteurs de risque de SLT comprennent les suivants : lourd fardeau tumoral, insuffisance rénale chronique, oligurie, déshydratation, hypotension et acidurie. En présence de tels facteurs de risque, il faut surveiller le patient de près et envisager une hydratation prophylactique. Le SLT doit être traité sans délai, selon les indications cliniques.

### **Gastro-intestinal**

---

**Colite et perforation gastro-intestinale** : Des cas de colite et de perforation gastro-intestinale, y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients qui prenaient MEKINIST (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque de perforation gastro-intestinale, y compris des antécédents de diverticulite, des métastases dans les voies digestives et l'utilisation concomitante de médicaments associés à un risque reconnu de perforation gastro-intestinale.

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

## Hématologique

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

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

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

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

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

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

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), des manifestations hémorragiques,

dont la plus fréquente a été l'épistaxis (16 %), ont été signalées chez 25 % des patients de cette population. Il y a eu des manifestations hémorragiques graves chez 4 % de ces patients, soit des hémorragies gastro-intestinales (1 %), des hémorragies cérébrales (< 1 %), des hémorragies utérines (< 1 %), des hémorragies survenues après une intervention (< 1 %) et des épistaxis (< 1 %).

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

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

**Neutropénie** : Des cas de neutropénie, y compris des cas de grade 3 ou 4, ont été liés à l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib, tant au sein de la population adulte qu'au sein de la population pédiatrique. Chez les patients qui reçoivent l'association, un hémogramme doit être effectué au début du traitement, puis à intervalles réguliers durant celui-ci (voir la section [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

### Hépatique/biliaire/pancréatique

**Hépatotoxicité** : Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST en association avec le dabrafénib (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Dans plusieurs essais de grande envergure menés auprès de patients qui ont reçu le traitement associant MEKINIST au dabrafénib, de tels effets ont été signalés chez 20 % (150/737) des adultes et chez 20 % (35/171) des enfants et des adolescents.

### Immunitaire

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

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LH)** : Des cas de LH ont été observés après la commercialisation de MEKINIST chez des patients qui ont reçu cet agent en association avec le dabrafénib. Par conséquent, il faut surveiller les patients de près. Il faut interrompre le traitement dès lors qu'une LH est soupçonnée. Si cette manifestation est confirmée, il faut abandonner le traitement et instaurer la prise en charge appropriée.

### Musculosquelettique

**Rhabdomyolyse** : Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés durant l'emploi de MEKINIST (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Bon nombre de ces cas étaient graves et ont entraîné l'hospitalisation et la suspension ou l'abandon du traitement par MEKINIST.

En présence de signes et de symptômes de rhabdomyolyse, il convient d'assurer une évaluation clinique appropriée et le traitement qui s'impose. L'emploi de MEKINIST doit être

---

suspendu jusqu'à la disparition de la rhabdomyolyse. Si on prévoit de reprendre le traitement, il faut en peser avec soin les bienfaits et les risques, et envisager de le reprendre à dose réduite.

## Ophtalmologique

**Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) :** Un décollement de l'EPR peut se produire pendant le traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Durant des essais cliniques de phase III ayant porté sur MEKINIST employé en monothérapie ou en association avec le dabrafénib dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique, des cas de décollement de l'EPR ont été signalés chez moins de 1 % des patients. Souvent, le décollement de l'EPR induit par le médicament était bilatéral et multifocal, touchait la région maculaire de la rétine et s'accompagnait de symptômes comme la vision trouble et une baisse de l'acuité visuelle. Des anomalies à la tomographie par cohérence optique peuvent persister pendant plus de 1 mois. Chez certains patients qui avaient déjà présenté un décollement de l'EPR de grade  $\geq 2$ , cet effet est réapparu avec la reprise du traitement par MEKINIST à dose réduite.

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), 1 cas de décollement de l'EPR a été rapporté (< 1 %) au sein de cette population.

Le patient qui se plaint du moindre trouble de la vue doit être soumis à un examen ophtalmologique dont les résultats devront être comparés aux valeurs initiales, si elles sont connues. Si celui-ci permet de diagnostiquer un décollement de l'EPR, il convient de suspendre le traitement par MEKINIST. Un examen de suivi ophtalmologique doit être réalisé dans les 3 semaines. S'il confirme que le décollement de l'EPR s'est résorbé, l'administration de MEKINIST peut être reprise à une dose réduite. Si le décollement réapparaît ou s'il ne s'atténue pas (ne retourne pas au grade 0 ou 1) en l'espace de 3 semaines, le traitement par MEKINIST doit être abandonné définitivement (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

**Occlusion veineuse rétinienne :** Des cas d'occlusion veineuse rétinienne ont été signalés chez des patients traités par MEKINIST (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Pendant les essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST, la fréquence globale d'occlusion veineuse rétinienne s'est chiffrée à 0,2 %. L'occlusion veineuse rétinienne peut mener à l'œdème maculaire, à une perte aiguë et évolutive de la vue, à la néovascularisation ou au glaucome. L'occlusion veineuse rétinienne survenant pendant le traitement par MEKINIST peut ne pas être complètement réversible. En présence d'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie et de glaucome, le risque d'occlusion veineuse rétinienne est accru. MEKINIST n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'occlusion veineuse rétinienne. En cas d'occlusion veineuse rétinienne, le traitement par MEKINIST doit être abandonné définitivement (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

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

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), il y a eu des cas d'uvéite chez 5 patients (3 %) de cette population.

## Peau

**Manifestations de toxicité cutanée** : Durant les études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie, 87 % des patients ont présenté des manifestations de toxicité cutanée. Des manifestations cutanées sévères sont apparues chez 12 % des patients. Elles prenaient entre autres la forme d'éruption, de dermatite acnéiforme et d'érythrodysesthésie palmoplantaire (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

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

Au cours de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome, des manifestations de toxicité cutanée ont été signalées chez 63 % (274/435) des patients qui recevaient l'association de MEKINIST et de dabrafénib et chez 39 % (170/432) des patients sous placebo.

Durant l'étude clinique de phase II sur le CPNPC, la fréquence globale de tout type de toxicité cutanée a été de 73 % chez les patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), des manifestations de toxicité cutanée ont été signalées chez 79 % des patients de cette population.

Il convient de demeurer à l'affût de troubles et d'infections de la peau pendant le traitement par MEKINIST. Le MEKINIST doit être interrompu jusqu'à 3 semaines en cas de manifestations de toxicité cutanée de grade 2 intolérables ou de grade  $\geq$  3. Il faut abandonner MEKINIST définitivement si les manifestations de toxicité cutanée ne s'atténuent pas au cours des 3 semaines de suspension du traitement (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

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

## Respiratoire

**Pneumopathie interstitielle** : Lors de l'étude clinique de phase III menée auprès de porteurs d'un mélanome inopérable ou métastatique, 2,4 % (5/211) des patients sous MEKINIST ont signalé une pneumopathie inflammatoire ou interstitielle, alors qu'aucun cas de pneumopathie n'a été relevé chez les sujets sous chimiothérapie (voir la section [8.2 Effets indésirables](#)).

---

[observés dans les études cliniques](#)). Les cas rapportés étaient tous graves (l'un a été d'issue fatale) et ont tous mené à l'arrêt définitif du traitement.

Lors des essais cliniques menés auprès d'adultes qui ont reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib, des cas de pneumonite ont été signalés chez < 1 % (5/737) de ces patients. Selon les données groupées sur l'innocuité recueillies auprès de la population pédiatrique ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 171), aucun cas de pneumonite ou de pneumopathie interstitielle n'a été rapporté au sein de cette population.

La survenue d'une pneumopathie inflammatoire commande l'interruption permanente du traitement par MEKINIST (voir la section [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

**Reproduction** : Les patients de sexe masculin (y compris ceux ayant subi une vasectomie) doivent utiliser un préservatif et un spermicide lorsqu'ils ont des relations sexuelles avec une femme enceinte ou apte à procréer durant leur traitement par MEKINIST en monothérapie ou en association avec le dabrafénib, puis pendant au moins 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant au moins 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par MEKINIST. Si MEKINIST est pris pendant la grossesse ou si une grossesse survient en cours de traitement par le MEKINIST, la patiente doit être avisée des risques possibles pour le fœtus.

Il faut avertir les femmes aptes à procréer qui reçoivent MEKINIST en association avec le dabrafénib que le dabrafénib peut nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux ou autres) et leur conseiller de recourir à un autre moyen de contraception efficace.

**Fertilité** : Les effets de MEKINIST sur la fertilité humaine ne sont pas documentés. Aucune étude de reproduction n'a été menée chez l'animal. Dans une étude portant sur les effets toxiques de doses répétées, des effets indésirables touchant les organes reproducteurs de rates ont été observés lors de l'exposition à des doses inférieures aux doses thérapeutiques. Aucun effet n'a été observé touchant les organes reproducteurs mâles; cela dit, aux doses tolérées par les animaux, l'exposition générale était plus faible que celle qu'on obtient avec la dose thérapeutique recommandée (voir la section [16 Toxicologie générale](#)). MEKINIST pourrait nuire à la fertilité chez l'humain.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

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

On doit évaluer la FEVG avant la mise en route du traitement par MEKINIST chez tous les patients; l'évaluation périodique de ce paramètre est recommandée au cours des 8 premières semaines de traitement. On doit continuer de surveiller la FEVG par la suite, si l'état clinique le justifie (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Il convient également de mesurer la tension artérielle avant d'amorcer le traitement par MEKINIST et de la surveiller pendant celui-ci (voir la section [10.2 Pharmacodynamie](#)).

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

On doit rechercher la présence de troubles cutanés 2 semaines après l'amorce du traitement par MEKINIST puis périodiquement par la suite, ou suivant l'état clinique.

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

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

Chez les patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib, il convient d'évaluer la fonction hépatique environ toutes les 4 semaines pendant 6 mois après le début du traitement. L'évaluation de la fonction hépatique peut ensuite être poursuivie selon la situation clinique.

Il faut surveiller le poids et la croissance des enfants et des adolescents qui reçoivent MEKINIST en association avec le dabrafénib.

Il faut surveiller les taux d'acide urique et d'électrolytes chez les patients qui reçoivent MEKINIST en association avec le dabrafénib, surtout s'ils courent un risque élevé de SLT.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude bien conçue et rigoureusement contrôlée n'a porté sur l'usage de MEKINIST chez la femme enceinte. La toxicité pour la fonction de reproduction a été mise au jour dans le cadre d'études sur des animaux. Chez des lapines dont l'exposition générale au tramétinib était inférieure à celle qu'on obtient avec la dose thérapeutique, on a observé des pertes post-implantation (y compris des fausses-couches) et des effets toxiques chez les fœtus (perte de poids et défauts d'ossification; voir la section [16 Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). On ne doit pas administrer MEKINIST à la femme enceinte (voir la section [7 Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 1 an) :** L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 1 an. MEKINIST n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

**Enfants et adolescents (≥ 1 an à < 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an ou plus atteints d'un GBG sont étayées par les données probantes recueillies auprès de la cohorte GBG de l'étude à répartition aléatoire G2201 (N = 73).

L'innocuité et l'efficacité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib chez les enfants et les adolescents âgés de 1 an ou plus atteints d'un GHG sont étayées par les

---

données probantes recueillies auprès de la cohorte GHG de l'étude G2201 à un seul groupe (N = 41).

Les mises en garde émises pour les adultes s'appliquent également aux enfants et aux adolescents.

Certains effets indésirables sont survenus à une catégorie de fréquence supérieure chez les enfants par rapport aux adultes : neutropénie, dermatite acnéiforme, périonyxis, anémie, leucopénie (très courants); bradycardie, dermatite exfoliatrice généralisée, hypersensibilité et pancréatite (courants).

Les cas de gain de poids n'ont été signalés qu'au sein de la population pédiatrique. Le gain de poids a été classé parmi les effets indésirables chez 15 % des patients de cette population. Des cas de grade 3 ont été observés chez 4,1 % d'entre eux, et le taux d'abandon associé à cet effet était de 1,2 %. Le temps médian écoulé avant la première observation d'un gain de poids chez les enfants et les adolescents qui ont reçu du tramétinib en association avec le dabrafénib était de 3,1 mois. Un gain de poids correspondant à une augmentation  $\geq 2$  catégories de l'indice de masse corporelle (IMC) pour l'âge par rapport à la valeur initiale a été observé chez 29,8 % des patients de la population pédiatrique.

Voir aux [tableaux 12](#) et [13](#) la liste des effets indésirables recensés au sein de la population pédiatrique.

Chez les rats, des os plus courts et une dystrophie cornéenne ont été observés aux doses produisant des expositions d'à peine 0,3 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée chez les adultes, compte tenu de l'aire sous la courbe (ASC). De plus, un retard de la maturation sexuelle a été noté aux doses produisant des expositions d'à peine 1,6 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée chez les adultes, compte tenu de l'ASC (voir la section [16 Toxicité juvénile](#)).

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Dans le cadre d'études cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie dans le traitement du mélanome inopérable ou métastatique (n = 329), 67 (20 %) et 13 (4 %) des patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 75 ans, respectivement. Les abandons, de même que les interruptions du traitement et les réductions de doses, ont été plus fréquents chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (voir la section [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)).

Dans le cadre de l'étude clinique de phase III, MEKINIST a été administré en association avec le dabrafénib à 209 patients porteurs d'un mélanome inopérable ou métastatique, dont 56 (27 %) avaient au moins 65 ans et 11 (5 %), au moins 75 ans. Les effets indésirables ayant mené à la réduction de la dose de MEKINIST ou de dabrafénib ont été plus fréquents chez les sujets d'au moins 65 ans que chez les patients plus jeunes (respectivement 43 et 23 %), tout comme les effets indésirables ayant entraîné l'interruption du traitement par MEKINIST ou le dabrafénib (66 et 53 %). Les effets indésirables graves ont aussi été plus fréquents chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (59 % vs 36 %). La fréquence de l'œdème périphérique était plus élevée chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients de moins de 65 ans dans le groupe traité par l'association (34 % vs 16 %) et le groupe traité par la monothérapie (18 % vs 5 %). Il en était de même pour la diminution de l'appétit dans le groupe traité par l'association (21 % vs 9 %) et le groupe traité par la monothérapie (15 % vs 13 %).

Parmi les 435 patients qui ont reçu l'association de MEKINIST et de dabrafénib lors de l'étude de phase III portant sur le traitement adjuvant du mélanome, 85 patients (20 %) avaient au



moins 65 ans et 12 patients (3 %) avaient au moins 75 ans. De façon générale, l'efficacité et l'innocuité du traitement associant MEKINIST et le dabrafénib étaient comparables chez les patients âgés et les plus jeunes.

---

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

L'innocuité de MEKINIST employé en monothérapie a été évaluée dans une population intégrée de 329 patients atteints de mélanome inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* qui avaient reçu cet agent par voie orale à raison de 2 mg 1 fois par jour au cours d'essais cliniques (MEK114267, MEK113583 et MEK111054) où le traitement a été administré pendant une période médiane de 3,8 mois (extrêmes : 0,03 et 24,5).

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

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

#### Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

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

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

#### Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

L'innocuité de MEKINIST en association avec le dabrafénib a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu sur MEKINIST en association avec le dabrafénib comparativement à deux placebos dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène *BRAF*, après une résection chirurgicale. La

durée médiane de l'exposition était de 11 mois pour le dabrafénib et le tramétinib et de 10 mois pour les placebos. La majorité des patients ont été exposés entre > 6 mois et 12 mois au tramétinib (72 %) et au dabrafénib (71 %).

Dans le groupe traité par 2 mg de MEKINIST une fois par jour et 150 mg de dabrafénib deux fois par jour, les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 20$  %) 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.

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

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

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

L'innocuité de l'association de MEKINIST et du dabrafénib a également été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique de phase II menée en mode ouvert, sans répartition aléatoire, auprès de plusieurs cohortes de patients atteints d'un CPNPC métastatique exprimant la mutation V600E du gène *BRAF*. Les patients (N = 93) ont été exposés à MEKINIST durant une période médiane de 8,5 mois (extrêmes : 0,3 et 31,6 mois), 62 % des patients ayant reçu l'association de MEKINIST et de dabrafénib pendant plus de 6 mois.

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

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

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

---

## **Gliome de bas grade et gliome de haut grade – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

L'innocuité de MEKINIST employé en association avec le dabrafénib a été évaluée au cours de deux études (G2201 et X2101) menées chez 171 enfants atteints de tumeurs solides avancées exprimant la mutation V600E du gène *BRAF*, parmi lesquels 118 patients avaient un gliome de bas grade exprimant une mutation du gène *BRAF* (grades 1 et 2 de l'Organisation mondiale de la Santé [OMS]), 41 avaient un gliome de haut grade exprimant une mutation du gène *BRAF* (grades 3 et 4 de l'OMS) et 12, une histiocytose à cellules de Langerhans.

Cette population (n = 171) comptait 4 (2,3 %) patients âgés de 1 à moins de 2 ans, 39 patients (22,8 %) âgés de 2 à moins de 6 ans, 54 (31,6 %) patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 74 (43,3 %) patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

Dans l'ensemble, le profil d'innocuité établi dans la population pédiatrique a été semblable à celui observé chez les adultes. Les effets indésirables survenus le plus fréquemment ( $\geq 20$  % des patients) ont été les suivants : pyrexie, éruption cutanée, céphalées, vomissements, douleurs musculosquelettiques, sécheresse de la peau, fatigue, diarrhée, hémorragie, neutropénie, nausées, dermatite acnéiforme, douleur abdominale et toux.

Dans les données groupées sur l'innocuité, un gain de poids a été signalé comme effet indésirable des médicaments chez les enfants avec une fréquence de 15,2 % (très courant). Chez 51 des 171 patients (29,8 %), l'IMC a augmenté de  $\geq 2$  catégories de percentile pour l'âge par rapport à la valeur initiale. Dans l'étude G2201 menée auprès de la population pédiatrique, le gain de poids avait été particulièrement rapide chez 48 % des patients de la cohorte GBG et chez 42 % des patients de la cohorte GHG après 6 mois.

Des effets indésirables graves ont touché 28 % des patients qui ont reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib. Les effets indésirables graves signalés chez plus de 3 % des patients étaient une pyrexie (15 %), des vomissements (4 %) et une hémorragie (4 %).

Un effet indésirable a entraîné l'abandon définitif du traitement chez 8 % des patients. Les effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement par MEKINIST et le dabrafénib chez plus de 1 % des patients étaient une éruption cutanée (2 %), une élévation du taux d'alanine aminotransférase (2 %) et une élévation du taux d'aspartate aminotransférase (1 %).

Un effet indésirable a entraîné l'interruption du traitement chez 63 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement chez plus de 5 % des patients étaient une pyrexie (50 %), des vomissements (9 %), une neutropénie (8 %) et une éruption cutanée (8 %).

Un effet indésirable a entraîné une réduction de la dose chez 13 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose chez plus de 2 % des patients étaient une pyrexie (5 %) et une éruption cutanée (3 %).

### **8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques**

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

## Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été observés au cours d'une étude ouverte et avec répartition aléatoire (MEK114267) où des porteurs d'un mélanome métastatique ou inopérable ont reçu soit 2 mg de MEKINIST par voie orale une fois par jour, soit un schéma de chimiothérapie (1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines). L'analyse de l'innocuité a porté sur tous les patients qui avaient reçu au moins une dose des médicaments à l'étude. La durée médiane du traitement par MEKINIST a été de 4,8 mois (extrêmes : 0,3 et 16,3) et celle de la chimiothérapie, de 2,1 mois (extrêmes : 0,1 et 14,0).

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

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

Parmi la population incluse dans l'analyse de l'innocuité, > 99 % des patients traités par MEKINIST et 93 % des patients soumis à une chimiothérapie ont signalé des effets indésirables. Pour la majorité des patients (97 % dans le groupe MEKINIST et 80 % dans le groupe chimiothérapie), les effets indésirables signalés étaient, de l'avis des chercheurs, liés au traitement. Parmi les effets indésirables courants, les éruptions cutanées, la diarrhée, l'œdème périphérique, la dermatite acnéiforme, la sécheresse de la peau, le prurit, la paronychie et l'hypertension étaient plus fréquents chez les patients traités par MEKINIST, alors que les nausées, les vomissements et la constipation étaient plus fréquents dans le groupe sous chimiothérapie. Les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des patients qui recevaient MEKINIST sont exposés au Tableau 8.

**Tableau 8 Effets indésirables (%) survenus chez ≥ 10 % des patients recevant MEKINIST en monothérapie – Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique**

Effets indésirables (EI), par organe ou système/appareil et terme privilégié	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211)		Chimiothérapie <sup>b</sup> (N = 99)	
	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3/4	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3/4
<b>Tous EI confondus</b>	> 99	52	93	32
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	70	7	65	5
Diarrhée	44	< 1	17	2
Nausées	22	< 1	39	1
Constipation	16	< 1	23	1
Vomissements	15	1	20	2
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>	64	9	55	6
Fatigue	29	4	28	3

Effets indésirables (EI), par organe ou système/appareil et terme privilégié	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211)		Chimiothérapie <sup>b</sup> (N = 99)	
	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3/4	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3/4
Œdème périphérique	29	< 1	3	0
<b>Infections et infestations</b>	42	7	21	1
Paronychie	11	0	1	0
Folliculite	10	< 1	2	0
<b>Investigations</b>	31	11	19	8
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	10	2	1	0
<b>Affections du système nerveux</b>	33	4	38	3
Mal de tête	14	1	15	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	29	7	20	0
Toux	11	0	6	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	92	13	36	0
Éruption cutanée	59	7	10	0
Dermatite acnéiforme	19	< 1	2	0
Alopécie	18	< 1	19	0
Sécheresse de la peau	13	0	1	0
Prurit	11	2	1	0
<b>Troubles vasculaires</b>	30	15	16	4
Hypertension	17	13	7	3
Hémorragie	13	< 1	0	0

<sup>a</sup> Version 4 de la terminologie de classification commune des effets indésirables du National Cancer Institute

<sup>b</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées plus fréquemment chez les personnes âgées de 65 ans et plus que chez les plus jeunes (âgés de moins de 65 ans) : œdème périphérique, prurit, diminution de l'appétit, éruption pustuleuse, paresthésie, lymphome, douleur dans les membres, vision trouble, élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase, élévation du taux de lactate déshydrogénase, érythème, œdème, syncope, perte de poids et œdème périorbitaire. Les patients âgés ont également présenté une plus grande fréquence des effets indésirables de grade 3 (57 % vs 37 % des sujets plus jeunes) et des effets indésirables graves (26 % vs 16 %). De plus, un pourcentage plus élevé de patients âgés par rapport aux patients plus jeunes a présenté des effets indésirables ayant mené à l'interruption du traitement (45 % vs 32 %), à une réduction de la dose (47 % vs 22 %) et à l'abandon définitif du traitement (21 % vs 6 %).

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

## Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les Tableaux 9 et 15 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés durant l'étude de phase III visant à comparer l'emploi de MEKINIST à raison de 2 mg 1 fois par jour, en association avec le dabrafénib, à raison de 150 mg 2 fois par jour, à celui du dabrafénib en monothérapie (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les effets indésirables courants figurant au Tableau 9 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients traités par l'association.

**Tableau 9 Effets indésirables (%) survenus chez ≥ 10 % (tous grades) ou chez ≥ 2 % (grades 3 et 4) des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib au cours de l'étude sur le mélanome inopérable ou métastatique MEK115306**

	MEK115306			
	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Neutropénie	10	3	2	< 1
Anémie	6	3	9	4
<b>Troubles cardiaques</b>				
Diminution de la fraction d'éjection	6	1	3	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>				
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
<b>Troubles hépatobiliaires</b>				
Élévation de l'ALT	13	2	6	< 1
Élévation de l'ASAT	13	3	4	< 1
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	12	0	10	0
Infection des voies urinaires	11	2	3	< 1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	12	< 1	13	< 1

MEK115306				
	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 209)		Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211)	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 et Grade 4 (%)
Hyperglycémie <sup>a</sup>	7	3	3	< 1
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	26	< 1	31	0
Douleur aux extrémités	15	1	17	< 1
Myalgie	13	< 1	13	0
<b>Néoplasmes bénins et malins (incluant kystes et polypes)</b>				
CEC <sup>b,c</sup>	3	3	10	10
<b>Affections du système nerveux</b>				
Mal de tête	33	< 1	30	1
Étourdissements	14	0	7	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	21	0	21	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
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
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	25	6	16	6
Hémorragie <sup>d</sup>	19	2	15	2
Hypotension	6	2	3	< 1

<sup>a</sup> Inclut hyperglycémie, diabète de type 2, diabète sucré et hausse de la glycémie

<sup>b</sup> Inclut CEC, carcinome épidermoïde in situ (maladie de Bowen) et kérato-acanthome

<sup>c</sup> En vertu du protocole, les cas de CEC devaient être déclarés comme des effets de grade 3

<sup>d</sup> Inclut hémorragie de siège intracrânien et gastrique

### Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Les Tableaux 10 et 16 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome (BRF115532) durant laquelle MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour a été administré en association avec le dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 10 ont été signalés chez au moins 10 % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients du groupe traité par l'association.



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

<b>Étude BRF115532</b>				
	<b>Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 435)</b>		<b>Placebo (N = 432)</b>	
	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et Grades 4 (%)</b>	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et Grades 4 (%)</b>
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Neutropénie <sup>1</sup>	10	5	< 1	NR
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	40	< 1	20	NR
Diarrhée	33	< 1	15	< 1
Vomissements	28	< 1	10	NR
Douleur abdominale <sup>2</sup>	16	< 1	11	< 1
Constipation	12	NR	6	NR
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>				
Pyrexie <sup>3</sup>	63	5	11	< 1
Fatigue <sup>4</sup>	59	5	37	< 1
Frissons	37	1	4	NR
Œdème périphérique <sup>5</sup>	16	< 1	6	NR
Syndrome pseudogrippal	15	< 1	7	NR
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite <sup>6</sup>	12	< 1	12	NR
<b>Investigations</b>				
Élévation du taux d'alanine aminotransférase <sup>7</sup>	17	4	2	< 1
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase <sup>8</sup>	16	4	2	< 1
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Diminution de l'appétit	11	< 1	6	NR
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	28	< 1	14	NR
Myalgie <sup>9</sup>	20	< 1	14	NR
Douleur aux extrémités	14	< 1	9	NR
Spasmes musculaires <sup>10</sup>	11	NR	4	NR
<b>Affections du système nerveux</b>				

<b>Étude BRF115532</b>				
	<b>Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 435)</b>		<b>Placebo (N = 432)</b>	
	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et Grades 4 (%)</b>	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Grades 3 et Grades 4 (%)</b>
Maux de tête <sup>11</sup>	39	1	24	NR
Étourdissements <sup>12</sup>	11	< 1	10	NR
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux <sup>13</sup>	17	NR	8	NR
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée <sup>14</sup>	37	< 1	16	< 1
Sécheresse de la peau <sup>15</sup>	14	NR	9	NR
Dermatite acnéiforme	12	< 1	2	NR
Érythème <sup>16</sup>	12	NR	3	NR
Prurit <sup>17</sup>	11	< 1	10	NR
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hémorragie <sup>18</sup>	15	< 1	4	< 1
Hypertension <sup>19</sup>	11	6	8	2
<p><sup>1</sup> 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><sup>2</sup> Le terme « douleur abdominale » comprend également la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse</p> <p><sup>3</sup> Le terme « pyrexie » comprend également l'hyperpyrexie</p> <p><sup>4</sup> Le terme « fatigue » comprend également l'asthénie et le malaise</p> <p><sup>5</sup> Le terme « œdème périphérique » comprend également l'enflure périphérique</p> <p><sup>6</sup> Le terme « rhinopharyngite » comprend également la pharyngite</p> <p><sup>7</sup> 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><sup>8</sup> 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><sup>9</sup> Le terme « myalgie » comprend également des douleurs musculosquelettiques et des douleurs thoraciques musculo-squelettiques</p> <p><sup>10</sup> Le terme « spasmes musculaires » comprend également la raideur musculosquelettique</p> <p><sup>11</sup> Le terme « maux de tête » comprend également les céphalées de tension</p> <p><sup>12</sup> Le terme « étourdissement » comprend également le vertige</p> <p><sup>13</sup> Le terme « toux » comprend également la toux productive</p> <p><sup>14</sup> Le terme « éruption cutanée » comprend également l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'éruption cutanée maculaire, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée papuleuse, l'éruption cutanée prurigineuse, l'éruption cutanée nodulaire, l'éruption cutanée vésiculaire et l'éruption cutanée pustuleuse</p> <p><sup>15</sup> Le terme « sécheresse de la peau » comprend également le xérosis et la xérodermie</p>				

Étude BRF115532				
	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 435)		Placebo (N = 432)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et Grades 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et Grades 4 (%)
<sup>16</sup> Le terme « érythème » comprend également l'érythème généralisé <sup>17</sup> Le terme « prurit » comprend également le prurit généralisé et le prurit génital <sup>18</sup> Le terme « hémorragie » comprend une liste exhaustive de centaines de termes qui indiquent des manifestations hémorragiques <sup>19</sup> Le terme « hypertension » comprend également la crise hypertensive NR : non rapporté				

### Étude COMBI-APlus (étude sur la prise en charge de la pyrexie)

L'étude COMBI-APlus visait à évaluer l'incidence d'un algorithme adapté à la prise en charge de la pyrexie sur les conséquences de cet effet indésirable chez des patients ayant reçu MEKINIST en association avec le dabrafénib comme traitement adjuvant après la résection complète d'un mélanome avec mutation V600 du gène *BRAF*. Selon les directives de prise en charge de la pyrexie, il était recommandé d'interrompre le traitement d'association par MEKINIST et le dabrafénib lorsque la température du patient était  $\geq 38,0$  °C.

Une pyrexie de grade 3 ou 4 est survenue chez 4,3 % des patients, une hospitalisation en raison de la pyrexie est survenue chez 5,1 % des patients, une pyrexie avec complications (déshydratation, hypotension, dysfonctionnement rénal, syncope) est survenue chez 2,2 % des patients et l'arrêt du traitement en raison de la pyrexie est survenu chez 2,5 % des patients.

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

Les Tableaux 11 et 17 présentent respectivement les effets indésirables du médicament et les anomalies des résultats des épreuves de laboratoire relevés dans l'étude de phase II sur le CPNPC durant laquelle MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour a été administré en association avec le dabrafénib à 150 mg 2 fois par jour (voir la section [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les effets indésirables courants figurant dans le Tableau 11 ont été signalés chez  $\geq 10$  % des patients traités par l'association de MEKINIST et de dabrafénib ou ont été de grade 3 ou 4 chez au moins 2 % des patients du groupe traité par l'association.

**Tableau 11 Effets indésirables survenus chez  $\geq 10$  % (tous grades confondus) ou  $\geq 2$  % (grades 3 et 4) des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude BRF113928 sur le CPNPC**

	Étude BRF113928	
	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)	
	Tous grades confondus (%)	Effet indésirable de grade 3 ou 4 (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		

	<b>Étude BRF113928</b>	
	<b>MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)</b>	
	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Effet indésirable de grade 3 ou 4 (%)</b>
Anémie	16	4
Neutropénie <sup>1</sup>	15	8
Leucopénie	6	2
<b>Troubles cardiaques</b>		
Diminution de la fraction d'éjection	9	4
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	46	0
Vomissements	37	3
Diarrhée	33	2
Diminution de l'appétit	28	0
Constipation	16	0
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>		
Pyrexie	55	5
Asthénie <sup>2</sup>	47	6
Œdème périphérique	34	0
Frissons	24	1
<b>Investigations</b>		
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyponatrémie	14	9
Déshydratation	8	3
Hypercalcémie	3	2
<b>Système musculosquelettique et tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	16	0
Myalgie	13	0
Spasmes musculaires	10	0
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)</b>		
Carcinome épidermoïde cutané	3	2
<b>Affections du système nerveux</b>		
Mal de tête	16	0
Étourdissements	14	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		

<b>Étude BRF113928</b>		
<b>MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93)</b>		
	<b>Tous grades confondus (%)</b>	<b>Effet indésirable de grade 3 ou 4 (%)</b>
Néphrite tubulo-interstitielle	2	2
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	23	0
Dyspnée	15	2
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Sécheresse de la peau	32	1
Éruption cutanée <sup>3</sup>	31	3
Prurit <sup>4</sup>	15	2
Hyperkératose <sup>5</sup>	13	1
Érythème	10	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hémorragie <sup>6</sup>	26	3
Hypotension	15	2
Hypertension	8	6
Embolie pulmonaire	4	2
<sup>1</sup> 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. <sup>2</sup> L'asthénie comprend également la fatigue et le malaise. <sup>3</sup> 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. <sup>4</sup> Le prurit comprend le prurit, le prurit généralisé et le prurit oculaire. <sup>5</sup> L'hyperkératose comprend l'hyperkératose, la kératose actinique, la kératose séborrhéique et la kératose pileuse. <sup>6</sup> 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.		

### **Gliome de bas grade (GBG) et gliome de haut grade (GHG) – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

En tout, 151 patients ont été admis à l'étude G2201, soit 110 au sein de la cohorte GBG et 41 au sein de la cohorte GHG.

La cohorte GBG englobait des enfants et des adolescents atteints d'un GBG exprimant la mutation V600E du gène *BRAF* qui n'avaient jamais reçu de chimiothérapie et qui avaient besoin d'un traitement à action générale. Ils ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir MEKINIST en association avec le dabrafénib (n = 73) ou le carboplatine en association avec la vincristine (n = 37). Chacun des trois groupes d'âge à l'étude (de 12 mois à < 6 ans; de ≥ 6 ans à < 12 ans; et de 12 ans à < 18 ans) comptait environ un tiers de ces patients, dont l'âge médian était de 9,5 ans (extrêmes : 1 et 17). La durée médiane du suivi était de 18,9 mois (extrêmes : 7,9 et 35,4), et la durée minimale de celui-ci, d'environ 7,9 mois.

La cohorte GHG, qui réunissait des enfants et des adolescents atteints d'un GBG exprimant la mutation V600E du gène *BRAF* récidivant ou réfractaire, était en fait le seul groupe de traitement d'un essai clinique du même nom visant à évaluer les effets de l'administration de MEKINIST en association avec le dabrafénib. L'âge médian des participants était de 13,0 ans (extrêmes : 2 et 17), et la majorité d'entre eux (63,4 %) avaient de 12 à < 18 ans. La durée médiane du suivi était de 25,1 mois (extrêmes : 11,7 et 41,1), et la durée minimale de celui-ci, d'environ 11,7 mois.

Les doses du tramétinib et du dabrafénib ont été établies en fonction de l'âge et du poids, et celles du carboplatine et de la vincristine, en fonction de l'âge et de la surface corporelle (voir la section [14.1 Études cliniques selon l'indication](#)).

### **Cohorte GBG**

Le [tableau 12](#) fait état des effets indésirables qui ont été signalés dans la cohorte GBG de l'étude G2201.

Le nombre de patients ayant présenté des effets indésirables graves (EIG) a été similaire dans les deux groupes de traitement. Les EIG graves signalés le plus souvent (fréquence > 2 % dans l'un ou l'autre des groupes) ont été, par terme privilégié, une pyrexie (13,7 % vs 18,2 %), des vomissements (4,1 % vs 0 %), une apnée, une hydrocéphalie, une complication liée à une intervention, une crise convulsive, une amygdalite et une infection des voies urinaires (2,7 % vs 0 % dans chaque groupe). Tous les autres EIG ont été signalés chez 1 patient chacun de l'un ou l'autre des groupes de traitement.

Les EIG d'importance survenus chez 1 patient chacun ont été un décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, une embolie, une hypernatrémie et un syndrome de choc toxique dans le groupe MEKINIST en association avec le dabrafénib et une hémorragie intracrânienne dans le groupe carboplatine en association avec la vincristine.

Les EIG soupçonnés d'être liés au traitement à l'étude ont été moins fréquents dans le groupe traitement ciblé (MEKINIST en association avec le dabrafénib) que dans le groupe chimiothérapie (carboplatine en association avec la vincristine) (13,7 % vs 24,2 %). L'EIG soupçonné d'être lié au traitement à l'étude qui a été le plus fréquent (différence d'au moins 2 patients) a été, par terme privilégié, une pyrexie.

Des EIG ont été signalés plus souvent chez les patients âgés de 12 mois à < 6 ans (13/20; 65 %) que chez ceux âgés de 6 ans à < 12 ans (8/25; 32 %) et ceux âgés de 12 ans à < 18 ans (8/28; 29 %).

**Tableau 12 Effets indésirables (%) survenus chez ≥ 10 % (tous grades confondus) ou ≥ 2 % (grades 3 et 4) des enfants et des adolescents atteints d'un GBG qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude G2201**

Effets indésirables <sup>a</sup>	Étude G2201			
	MEKINIST + dabrafénib (N = 73)		Carboplatine + vincristine (N = 33)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Anémie	15	0	61	24
Neutropénie	14	10	30	30
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Vomissements	34	1	48	3

Diarrhée	29	0	18	6
Nausées	25	0	45	0
Douleur abdominale <sup>b</sup>	25	0	24	0
Constipation	12	0	36	0
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>				
Pyrexie	68	8	18	3
Fatigue <sup>c</sup>	33	0	39	0
<b>Investigations</b>				
Gain de poids	15	7	0	0
Baisse du nombre de neutrophiles	14	5	48	48
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	14	5	27	9
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	11	3	15	0
Baisse du nombre de globules blancs	11	0	36	15
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleurs musculosquelettiques <sup>d</sup>	32	0	27	0
<b>Affections du système nerveux</b>				
Céphalées	47	1	27	3
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Douleur oropharyngée	11	0	18	0
Toux	10	0	12	0
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hémorragie <sup>e</sup>	25	0	12	0
<b>Infections et infestations</b>				
Infection des voies respiratoires supérieures	15	0	6	0
Périonyxis	11	0	0	0
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée <sup>f</sup>	41	3	15	3
Sécheresse de la peau	26	0	3	0
Dermatite acnéiforme	12	0	0	0
Eczéma	12	0	0	0
Prurit	11	0	6	0
Érythème	11	0	0	0
<p><sup>a</sup> Selon la version 4.03 de la terminologie de classification commune des effets indésirables du National Cancer Institute</p> <p><sup>b</sup> Englobe la douleur abdominale et la douleur abdominale haute</p> <p><sup>c</sup> Englobe la fatigue et l'asthénie</p> <p><sup>d</sup> Englobe la douleur aux extrémités, la dorsalgie, les douleurs osseuses, les douleurs musculosquelettiques, la cervicalgie, la douleur thoracique non cardiaque, la myalgie et l'arthralgie</p> <p><sup>e</sup> Englobe l'épistaxis, l'hémorragie après une intervention, l'hématurie, l'hémorragie digestive haute et l'hémorragie intracrânienne</p> <p><sup>f</sup> Englobe l'éruption cutanée, l'éruption maculaire, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption pustuleuse, l'éruption papuleuse et l'éruption érythémateuse</p>				

### **Cohorte GHG**

Des EIG sont survenus chez 25 patients (61,0 %); ils étaient de grade  $\geq 3$  chez 22 patients (53,7 %). Les EIG signalés le plus souvent (chez  $\geq 5$  % des patients) étaient des céphalées et

une pyrexie (7,3 % chacun). À l'exception d'une détérioration générale de l'état de santé physique et d'une élévation de la pression intracrânienne qui ont été signalées chez 2 patients, tous les autres EIG sont survenus chez 1 patient chacun.

Des EIG soupçonnés d'être liés au traitement à l'étude ont été signalés chez 7 patients (17,1 %); 6 d'entre eux (14,6 %) ont connu des EIG de grade  $\geq 3$ . Les EIG soupçonnés d'être liés au traitement à l'étude ont été les suivants : pyrexie (2 patients), hémorragie gastro-intestinale, pancréatite, syndrome pseudogrippal, dysarthrie, agitation, état confusionnel, hémorragie utérine, érythème noueux, éruption cutanée et hypotension (1 patient chacun).

Des EIG ont été mortels chez 3 patients (7,3 %); une encéphalomyélite et une élévation de la pression intracrânienne ont été signalées chez 1 patient chacune parmi les patients décédés de causes « autres » et une apnée a été signalée chez le patient ayant succombé à la progression de sa maladie.

**Tableau 13 Effets indésirables (%) survenus chez  $\geq 10$  % (tous grades confondus) ou  $\geq 2$  % (grades 3 et 4) des enfants et des adolescents atteints d'un GHG qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude G2201**

Effets indésirables <sup>a</sup>	Étude G2201	
	MEKINIST + dabrafénib (N = 41)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>		
Neutropénie	15	2
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	29	5
Diarrhée	24	2
Nausées	20	0
Douleur abdominale <sup>b</sup>	15	0
Constipation	12	0
<b>Troubles généraux et troubles au point d'administration</b>		
Pyrexie	51	2
Fatigue <sup>c</sup>	17	0
<b>Investigations</b>		
Baisse du nombre de globules blancs	12	2
Gain de poids	12	0
<b>Affections du système nerveux</b>		
Céphalées	34	10
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleurs musculosquelettiques <sup>d</sup>	27	2
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Hémorragie <sup>e</sup>	27	5
Toux	17	0
Douleur oropharyngée	12	0
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	17	0
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Éruption cutanée <sup>f</sup>	37	2
Sécheresse de la peau	32	0
Érythème	12	0



<sup>a</sup> Selon la version 4.03 de la terminologie de classification commune des effets indésirables du National Cancer Institute

<sup>b</sup> Englobe la douleur abdominale et la douleur abdominale haute

<sup>c</sup> Englobe la fatigue et l'asthénie

<sup>d</sup> Englobe la douleur aux extrémités, la dorsalgie, les douleurs osseuses, les douleurs musculosquelettiques, la cervicalgie, la douleur thoracique non cardiaque, la myalgie et l'arthralgie

<sup>e</sup> Englobe l'épistaxis, l'hématurie, l'hémorragie digestive, l'hémorragie utérine, l'hémorragie cérébrale, l'hémorragie anale, l'hématochézie et l'hémorragie au point d'insertion du cathéter

<sup>f</sup> Englobe l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption pustuleuse et l'éruption érythémateuse

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

#### **Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie**

Les effets indésirables énumérés ci-dessous et survenus pendant le traitement lors des essais cliniques portant sur l'emploi de MEKINIST en monothérapie à la dose recommandée (n = 329), ont été jugés d'importance clinique. Comme la liste collige les effets indésirables consignés lors de 3 essais cliniques distincts, certaines des réactions signalées à une fréquence > 10 % ne figurent pas au Tableau 8.

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

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

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

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

**Troubles gastro-intestinaux** : douleurs abdominales (13 %), xérostomie (10 %), stomatite (7 %), dysphagie (2 %)

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

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

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité (2 %), rejet de greffon cornéen (< 1 %)

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

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : hypoalbuminémie (6 %), déshydratation (4 %)

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

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

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

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

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

**Troubles vasculaires** : lymphœdème (7 %)

### **Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

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

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

**Troubles cardiaques** : bradycardie (< 1 %)

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

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

**Troubles généraux et troubles au point d'administration** : inflammation des muqueuses (2 %), syndrome pseudogrippal (8 %), œdème facial (2 %)

**Troubles hépatobiliaires** : élévation du taux de phosphatase alcaline (8 %), élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (2 %)

**Système immunitaire** : hypersensibilité (< 1 %)

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

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

**Troubles oculaires** : vision trouble (6 %), uvéite (1 %), 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 – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

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

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

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite aiguë (1 %)

**Troubles rénaux et urinaires** : insuffisance rénale (3 %)

### **Gliome de bas grade (GBG) – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

Autres effets indésirables d'importance clinique signalés chez moins de 10 % des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib dans la population évaluée en fonction de l'innocuité lors de l'étude G2201 (cohorte GBG)

**Troubles du sang et du système lymphatique** : leucopénie (4 %), thrombocytopénie (1 %)

**Troubles cardiaques** : diminution de la fraction d'éjection (3 %)

**Troubles oculaires** : vision trouble (4 %), uvéite (3 %), décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (1 %), atteinte visuelle (1 %)

**Troubles gastro-intestinaux** : stomatite (6 %), colite (1 %), pancréatite (1 %)

**Troubles généraux et troubles au point d'administration** : frissons (6 %), malaise (3 %), syndrome pseudogrippal (1 %), œdème périphérique (1 %), enflure du visage (1 %)

---

**Infections et infestations** : rhinopharyngite (8 %), infection de la peau (4 %), infection des voies urinaires (3 %)

**Lésions, empoisonnement et complications d'interventions** : contusions (1 %)

**Investigations** : élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines (8 %), élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase (3 %), élévation du taux de transaminases (3 %), augmentation du rapport international normalisé (RIN) (1 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit (6 %), hyperglycémie (3 %), hyponatrémie (3 %), déshydratation (1 %), hypophosphatémie (1 %)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : myalgie (7 %), raideur musculosquelettique (3 %)

**Affections du système nerveux** : étourdissements (10 %)

**Néoplasmes bénins, malins ou sans autre précision (y compris les kystes et les polypes)** : papillome cutané (10 %)

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux (9,6 %)

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : panniculite (8 %), acné (8 %), dermatite (4 %), lésions cutanées (4 %), exfoliation cutanée (3 %), alopecie (3 %), folliculite (3 %), dermatite exfoliatrice (1 %), sueurs nocturnes (1 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (1 %), ecchymoses (1 %)

**Troubles vasculaires** : hématome (3 %)

### **Gliome de haut grade (GHG) – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

Autres effets indésirables d'importance clinique signalés chez moins de 10 % des patients traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib dans la population évaluée en fonction de l'innocuité lors de l'étude G2201 (cohorte GHG)

**Troubles du sang et du système lymphatique** : anémie (10 %), leucopénie (5 %), thrombocytopénie (2 %)

**Troubles cardiaques** : diminution de la fraction d'éjection (10 %), bradycardie (2 %)

**Troubles oculaires** : vision trouble (2 %)

**Troubles gastro-intestinaux** : stomatite (5 %), pancréatite (2 %)

**Troubles généraux et troubles au point d'administration** : œdème périphérique (10 %), syndrome pseudogrippal (5 %), frissons (2 %), œdème facial (2 %)

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité (2 %)

**Infections et infestations** : périonyxis (7 %), folliculite (2 %), rhinopharyngite (2 %), infection des voies urinaires (2 %)

**Lésions, empoisonnement et complications d'interventions** : hématome extradural (2 %), contusion (2 %)

**Investigations** : élévation du taux d'alanine aminotransférase (7 %), élévation du taux d'aspartate aminotransférase (7 %), élévation du taux sanguin de phosphatases alcalines (7 %), élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase (2 %), élévation du taux de transaminases (2 %), augmentation du rapport international normalisé (2 %)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : diminution de l'appétit (7 %), déshydratation (2 %), hyperglycémie (2 %), hyponatrémie (2 %), hypophosphatémie (5 %)

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : douleur aux extrémités (10 %), spasmes musculaires (5 %)

**Affections du système nerveux** : étourdissements (7 %)

**Néoplasmes bénins, malins ou sans autre précision (y compris les kystes et les polypes)** : papillome cutané (7 %)

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée (5 %)

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : prurit (10 %), acné (7 %), dermatite acnéiforme (7 %), lésion cutanée (5 %), alopecie (2 %), exfoliation de la peau (2 %), xérodémie (2 %), fissures cutanées (2 %)

**Troubles vasculaires** : hypertension (7 %), hypotension (5 %)

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives

##### Conclusions des essais cliniques

##### Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

Le Tableau 14 dresse la liste des anomalies des résultats d'épreuves biochimiques survenues chez  $\geq 1$  % des patients recevant MEKINIST en monothérapie lors de l'étude avec répartition aléatoire ayant porté sur le mélanome métastatique ou inopérable.

**Tableau 14 Anomalies des résultats d'épreuves biochimiques (%) survenues chez  $\geq 1$  % des patients recevant MEKINIST en monothérapie – Étude sur le mélanome inopérable ou métastatique**

Effets indésirables (termes privilégiés)	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211)		Chimiothérapie <sup>b</sup> (N = 99)	
	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3 et 4	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3 et 4
Hypoalbuminémie	4	1	1	1
Hypocalcémie	2	0	0	0
Hyponatrémie	1	1	0	0
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	10	2	1	0
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	9	3	3	0
Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines	6	1	1	0
Élévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	4	< 1	0	0
Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase	4	2	1	0
Baisse de l'albuminémie	2	< 1	1	1

Effets indésirables (termes privilégiés)	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. (N = 211)		Chimiothérapie <sup>b</sup> (N = 99)	
	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3 et 4	Tous grades confondus <sup>a</sup>	Grades 3 et 4
Baisse de l'hémoglobinémie	1	< 1	1	0
Baisse de la leucocytémie	1	0	2	0

<sup>a</sup> Version 4 de la terminologie de classification commune des effets indésirables du National Cancer Institute

<sup>b</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1 000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine (DTIC) toutes les 3 semaines ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

### Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

**Tableau 15 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III sur le mélanome inopérable ou métastatique MEK115306**

Terme privilégié	MEK115306			
	Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j.(N = 209)		Dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. + placebo (N = 211)	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Hyperglycémie	65	6	57	4
Hypophosphatémie	38	4	35	7
Hyponatrémie	24	6	14	3
Hypoalbuminémie	53	1	27	0
Créatinine	10	< 1	7	< 1
Élévation du taux de phosphatase alcaline	50	< 1	25	< 1

Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib

Tableau 16 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase III sur le traitement adjuvant du mélanome BRF115532

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

<sup>a</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire variait entre 429 et 431 pour l'association MEKINIST-dabrafénib et entre 426 et 428 pour le placebo.

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

**Tableau 17 Anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (variation par rapport aux valeurs de départ) relevées lors de l'étude de phase II BRF113928**

Terme privilégié	Étude BRF113928	
	MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. + dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j. (N = 93) <sup>1</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 <sup>2</sup> (%)
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

<sup>1</sup> Le dénominateur de ces épreuves de laboratoire est de n = 90, sauf pour l'anémie, la leucocytopenie, la neutropénie, la lymphocytopenie et la thrombocytopenie (n = 91)

<sup>2</sup> 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.

**Gliome de bas grade et gliome de haut grade – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

**Tableau 18 Quelques anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (≥ 20 %) qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez les enfants et les adolescents atteints d'un GBG traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude G2201**

Anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire <sup>b</sup>	MEKINIST + dabrafénib <sup>a</sup>		Carboplatine + vincristine	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Analyses de la fonction hépatique</b>				
Élévation du taux de phosphatases alcalines	55	0	13	0
Élévation du taux d'ALAT	29	3	61	9
Élévation du taux d'ASAT	37	1	55	0
<b>Biochimie</b>				
Baisse du taux de magnésium	34	4	76	6
Élévation du taux de magnésium	32	0	24	3
<b>Hématologie</b>				



Baisse du taux d'hémoglobine	46	0	94	36
Baisse du nombre de leucocytes	59	0	91	18
Baisse du nombre de lymphocytes	16	1	56	6
Augmentation du nombre de lymphocytes	24	0	13	3
Baisse du nombre de neutrophiles	44	17	84	75
Baisse du nombre de plaquettes	30	0	73	18

<sup>a</sup> Le dénominateur ayant servi à calculer le taux variait de 70 à 73 dans le groupe MEKINIST-dabrafénib et de 9 à 33 dans le groupe carboplatine-vincristine selon le nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur post-thérapeutique.

<sup>b</sup> Des cas d'hyperglycémie ont été signalés chez des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib. Il n'a pas été possible d'estimer précisément la fréquence de l'hyperglycémie chez les enfants et les adolescents atteints d'un GBG qui ont été admis à l'étude G2201 en raison du nombre limité de données recueillies auprès de ces patients.

**Tableau 19 Quelques anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (≥ 20 %) qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez les enfants et les adolescents atteints d'un GBG traités par MEKINIST en association avec le dabrafénib dans le cadre de l'étude G2201**

Anomalie des résultats d'épreuves de laboratoire	MEKINIST + dabrafénib <sup>a</sup>	
	Tous grades confondus (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Analyses de la fonction hépatique</b>		
Élévation du taux de phosphatases alcalines	46	0
Élévation du taux d'ALAT	25	0
Élévation du taux d'ASAT	30	3
<b>Biochimie</b>		
Baisse du taux de calcium	22	2
Baisse du taux de magnésium	34	0
Élévation du taux de magnésium	27	0
<b>Hématologie</b>		
Baisse du taux d'hémoglobine	35	3
Baisse du nombre de leucocytes	50	3
Baisse du nombre de lymphocytes	28	5
Baisse du nombre de neutrophiles	46	15
Baisse du nombre de plaquettes	23	3

<sup>a</sup> Le dénominateur ayant servi à calculer le taux variait de 39 à 41 selon le nombre de patients pour lesquels on disposait d'une valeur initiale et d'au moins une valeur post-thérapeutique.

<sup>b</sup> Des cas d'hyperglycémie ont été signalés chez des patients qui recevaient MEKINIST en association avec le dabrafénib. Il n'a pas été possible d'estimer précisément la fréquence de l'hyperglycémie chez les enfants et les adolescents atteints d'un GBG qui ont été admis à l'étude G2201 en raison du nombre limité de données recueillies auprès de ces patients.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation de MEKINIST; il s'agit de cas signalés spontanément et d'effets indésirables graves provenant de registres, d'études

commanditées par des chercheurs, d'études de pharmacologie clinique et d'études exploratoires sur des indications non approuvées.

**Troubles cardiaques** : Des cas de bloc auriculo-ventriculaire (y compris bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré, bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> degré et bloc auriculo-ventriculaire complet), bloc de branche (y compris bloc de la branche droite et bloc de la branche gauche) ont été signalés après la commercialisation du produit, en lien avec l'emploi de MEKINIST administré en monothérapie ou en association avec le dabrafénib.

**Gastro-intestinal** : colite et perforation gastro-intestinale

**Troubles du système immunitaire** : sarcoïdose, lymphohistiocytose hémophagocytaire

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : rhabdomyolyse

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

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Syndrome de lyse tumorale

**Troubles du système nerveux** : Des cas de neuropathie périphérique (sensorielle et motrice) ont été signalés après la commercialisation du produit, en lien avec l'emploi de MEKINIST administré en monothérapie ou en association avec le dabrafénib.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 20 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Classe médicamenteuse	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
-----------------------	------------------	-------	----------------------

Les médicaments qui allongent l'intervalle PR, dont, entre autres, les antiarythmiques, les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les glucosides digitaliques, les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate et certains inhibiteurs de la protéase du VIH	T	Interaction pharmacodynamique	MEKINIST peut être associé à un allongement, proportionnel à la concentration, de l'intervalle PR (voir la section 10 <a href="#">Effets cardiovasculaires</a> ). On doit donc user de prudence lors de l'administration concomitante de MEKINIST et d'autres médicaments qui allongent l'intervalle PR.
---	---	-------------------------------	--

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

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

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

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

**Effets du tramétinib sur d'autres médicaments :** Les effets de l'administration de doses répétées de tramétinib sur la pharmacocinétique de contraceptifs oraux combinés (noréthindrone et éthinylestradiol) à l'état d'équilibre ont été évalués dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 19 patientes porteuses de tumeurs solides. L'exposition à la noréthindrone a augmenté de 20 %, alors que l'exposition à l'éthinylestradiol est demeurée inchangée lorsque ces contraceptifs ont été administrés en concomitance avec le tramétinib. En principe, les contraceptifs hormonaux ne devraient pas perdre en efficacité en cas d'administration concomitante avec le tramétinib utilisé en monothérapie.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

## 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

**MEKINIST en monothérapie** : Le tramétinib est une petite molécule qui inhibe les kinases 1 et 2 (MEK1 et MEK2) qui sont régulées par un signal extracellulaire et activées par les mitogènes. Les protéines MEK1 et MEK2 font partie de la voie MAPK (protéines kinases activées par les mitogènes). La voie effectrice RAS (RAF-MEK-ERK) est indispensable à la transduction des signaux mitogènes mettant en jeu les récepteurs de la tyrosine kinase et donnant lieu à une série de réactions cellulaires : prolifération, différenciation, inflammation et apoptose. L'activation consécutive de la voie MAPK, qui stimule la prolifération des cellules, découle du signal des protéines mutagènes *BRAF* et RAS transmis par l'intermédiaire de MEK1 et de MEK2. Souvent isolées dans certains types de tumeurs cancéreuses, les mutations de *BRAF* sont présentes dans environ 50 % des mélanomes. Le tramétinib est un inhibiteur allostérique réversible et sélectif de l'activation de MEK1 et MEK2 et de l'activité des kinases, ne présentant aucune affinité pour les autres kinases jusqu'à une concentration de 10 µM. Les concentrations nécessaires à l'inhibition de la moitié (CI<sub>50</sub>) des formes non phosphorylées de MEK1 et MEK2 s'établissent à 0,7 et à 0,9 nM, respectivement. Dans le cas des formes phosphorylées de MEK1 et MEK2, les CI<sub>50</sub> sont de 13,2 et de 10,7 nM, respectivement. Le tramétinib inhibe la croissance des cellules de mélanome et de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) contenant la mutation V600E de *BRAF*, in vitro, et a une activité antitumorale sur les modèles de xénogreffe de mélanome contenant cette mutation.

**MEKINIST en association avec le dabrafénib** : Le dabrafénib est une petite molécule qui inhibe les kinases RAF, notamment *BRAF*. Des mutations oncogéniques du gène *BRAF* mènent à une activation constitutive de la voie MAPK mettant également en jeu RAS/RAF/MEK/ERK, ce qui peut favoriser la prolifération des cellules tumorales. Le dabrafénib et le tramétinib inhibent cette voie conjointement en agissant respectivement sur les kinases RAF et MEK. L'association de dabrafénib et de tramétinib a un effet synergique sur les lignées cellulaires de mélanomes exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* et de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) exprimant une mutation V600E et retarde l'apparition d'une résistance des xénogreffes de mélanome contenant la mutation V600 du gène *BRAF*.

## 10.2 Pharmacodynamie

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

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

(paramètres ECG et concentrations plasmatiques du tramétinib) recueillies le 1<sup>er</sup> et le 15<sup>e</sup> jour. La pente (IC à 95 %) reflétant le lien entre l'exposition au médicament et l'intervalle PR était positive (0,371 [0,223 – 0,519] ms/ng/mL), ce qui indique que l'intervalle PR s'allonge à mesure que la concentration de tramétinib augmente. À la C<sub>max</sub> (22,2 ng/mL [moyenne géométrique]), on prévoit un allongement médian de l'intervalle PR de 8,3 ms (limite supérieure de l'IC à 95 % : 10,9 ms). À la C<sub>max</sub> (32,9 ng/mL [valeur maximale]), on prévoit un allongement médian de l'intervalle PR de 12,2 ms (limite supérieure de l'IC à 95 % : 16,2 ms). Les pentes relatives au lien entre la concentration de tramétinib et l'intervalle QTc, le complexe QRS et la fréquence cardiaque n'étaient pas statistiquement significatives.

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

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

### **10.3 Pharmacocinétique**

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

---

**Tableau 21 Paramètres pharmacocinétiques des comprimés de tramétinib chez des patients cancéreux**

Étude	T <sub>max</sub> (h) Médiane (Extrêmes)	C <sub>max</sub> (ng/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %)	ASC <sup>a</sup> (ng*h/mL) Moyenne géométrique (IC à 95 %)	t <sub>1/2</sub> (h) Moyenne géométrique (IC à 95 %)
Dose unique de 2 mg <sup>b</sup> (n = 22)	1,5 (1,0 et 4,0)	9,1 (7,2 et 11,6)	415 (359 et 479)	127 (113 et 143)
Doses multiples (jour 15) <sup>c, d</sup> (n = 13)	1,8 (1,0 et 3,0)	22,2 (18,7 et 26,4)	370 (320 et 427)	s.o.

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

<sup>a</sup> ASC : aire sous la courbe des concentrations calculées jusqu'à l'infini ASC<sub>(0-∞)</sub> pour la dose unique et calculées jusqu'à la dose suivante ASC<sub>(0-τ)</sub> pour les doses multiples

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

<sup>c</sup> Dose de 2 mg, 1 fois par jour; incluant les patients qui ont reçu la dose d'attaque

<sup>d</sup> Données tirées de l'étude de phase I portant pour la première fois chez l'humain

**Absorption :** Après l'administration de tramétinib par voie orale, le temps médian écoulé avant l'obtention de la C<sub>max</sub> est de 1,5 heure (Tableau 21). La biodisponibilité moyenne absolue d'un comprimé unique de 2 mg correspond à 72 % de celle d'une microdose administrée par voie intraveineuse (i.v.). Après l'administration de doses multiples, la hausse de l'exposition au médicament (C<sub>max</sub> et ASC) est proportionnelle à la dose. Après la prise d'une dose de 2 mg/jour, les moyennes géométriques de la C<sub>max</sub>, de l'ASC<sub>(0-τ)</sub> et de la concentration juste avant la prise suivante (creux plasmatique) s'établissent respectivement à 22,2 ng/mL, à 370 ng\*h/mL (Tableau 21) et à 12,1 ng/mL, et le rapport entre le zénith et le nadir (pic/creux) est faible (1,8). Ces valeurs varient peu entre sujets (< 28 %).

Après la prise d'une dose unique de comprimés de tramétinib avec un repas hypercalorique riche en matières grasses, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>(0-168 h)</sub> ont baissé de 70 % et de 24 % par rapport aux valeurs enregistrées quand cet agent est pris à jeun (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

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

**Élimination :** Administré répétitivement à raison de 2 mg une fois par jour durant plusieurs jours, le tramétinib s'accumule suivant un rapport moyen de 6,0. Sa demi-vie d'élimination terminale moyenne a été de 127 heures (5,3 jours) après la prise d'une dose unique et une période d'échantillonnage de 7 jours (Tableau 21), mais s'est allongée (passant à 11 jours) avec une plus longue période d'échantillonnage (10 jours), sans doute en raison de l'élimination

du médicament des compartiments profonds. On estime que l'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 15 à 20 jours de traitement à la dose de 2 mg 1 fois par jour. Chez les patients recevant un traitement continu selon ce schéma, le ratio d'accumulation moyen du 15<sup>e</sup> jour comparativement au 1<sup>er</sup> jour s'est établi à 6,5 (IC à 95 % : de 5,5 à 7,6). L'élimination plasmatique du tramétinib administré par voie i.v. est de 3,21 L/h.

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

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

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants :** Les caractéristiques pharmacocinétiques du tramétinib utilisé pour traiter le gliome et d'autres tumeurs solides ont été évaluées chez 244 enfants et adolescents (âgés de 1 à moins de 18 ans) après l'administration unique ou répétée de doses ajustées en fonction de leur poids et de leur âge. Les paramètres pharmacocinétiques de l'exposition au tramétinib qui est recommandée chez les enfants et les adolescents se sont situés à l'intérieur des limites établies chez les adultes qui avaient reçu la même dose ajustée en fonction de leur poids. Le poids a eu un effet sur la clairance du tramétinib pris par voie orale.
  - **Personnes âgées :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge du patient n'a pas d'effet clinique pertinent sur la pharmacocinétique du tramétinib.
  - **Sexe/poids :** D'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population chez les adultes, le sexe et le poids du sujet ont une incidence sur la clairance du tramétinib pris par voie orale. Chez les femmes (supposant un poids médian de 79 kg), la clairance est 21 % moins élevée (4,9 vs 6,2 L/h) et l'ASC, 25 % plus élevée (402 vs 322 ng•h.mL) que chez les hommes.
  - **Origine ethnique :** On ne dispose pas de suffisamment de données pour évaluer l'éventuel effet de l'appartenance raciale ou ethnique sur la pharmacocinétique du tramétinib.
  - **Insuffisance hépatique :** On n'a pas évalué les paramètres pharmacocinétiques en présence d'insuffisance hépatique. À l'issue d'une analyse pharmacocinétique de population, on n'a pas observé d'écart significatif entre les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubinémie totale  $\leq$  LSN [limite supérieure de la normale] et ASAT  $>$  LSN, ou bilirubine totale  $>$  1,0 à 1,5 fois la LSN, sans égard au taux d'ASAT) et les patients ayant une fonction hépatique normale quant à la clairance du tramétinib pris par voie orale. On ne dispose pas de données chez le patient atteint d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
-

- **Insuffisance rénale** : Il n'a pas été réalisé d'étude clinique pharmacocinétique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait une incidence cliniquement pertinente sur la pharmacocinétique du tramétinib compte tenu de la faible excrétion rénale du tramétinib. Dans le cadre d'une analyse de population, la pharmacocinétique du tramétinib a été caractérisée chez 223 des patients admis aux études cliniques qui étaient atteints d'insuffisance rénale légère et 35 patients atteints d'insuffisance rénale modérée. L'insuffisance rénale légère ( $60 \leq \text{DFG} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ou modérée ( $30 \leq \text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) n'a pas eu d'effet sur la clairance du tramétinib pris par voie orale ( $< 6 \%$  pour les deux groupes de patients par rapport à ceux dont la fonction rénale était intacte). On ne dispose pas de données chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

### Comprimés

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

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

### Poudre pour solution orale

Conserver au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C, jusqu'à la reconstitution.

Protéger de la lumière et de l'humidité. Garder le flacon fermé hermétiquement.

Après la reconstitution, conserver la solution dans son flacon d'origine en position verticale, à une température inférieure à 25 °C et ne pas la congeler. Jeter toute solution inutilisée 35 jours après la reconstitution.

MEKINIST doit être gardé hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.



## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

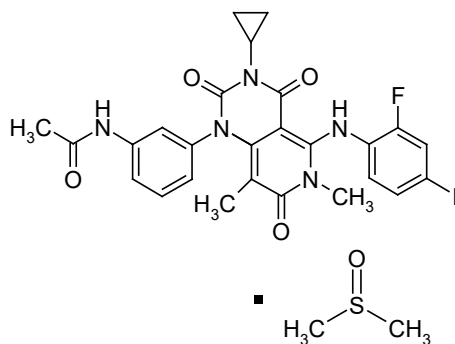
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tramétinib

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

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

Formule de structure :



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

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

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques selon l'indication

#### Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

**Tableau 22** Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
<b>MEK114267</b>	L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique et multinationale ouverte de phase III, avec répartition aléatoire de 2 pour 1, destinée à comparer MEKINIST à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un mélanome cutané inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600E ou V600K du gène <i>BRAF</i> .	2 mg de MEKINIST par voie orale 1 fois par jour ou un schéma de chimiothérapie (1000 mg/m <sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m <sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines). Le traitement de tous les patients s'est poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, au décès ou au retrait du patient.	<b>MEKINIST</b> (N = 214)	<b>Âge (ans)</b> <b>Médiane (extrêmes)</b> 54,5 (23-85) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 165 (77) ≥ 65 : 49 (23)	<b>Féminin</b> 94 (44) <b>Masculin</b> 120 (56)
			<b>Chimiothérapie<sup>a</sup></b> (N = 108)	<b>Âge (ans)</b> <b>Médiane (extrêmes)</b> 54,0 (21-77) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 86 (80) ≥ 65 : 22 (20)	<b>Féminin</b> 55 (51) <b>Masculin</b> 53 (49)
			<b>Totale</b> (N = 322)	<b>Âge (ans)</b> <b>Médiane (extrêmes)</b> 54,0 (21-85) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 251 (78) ≥ 65 : 71 (22)	<b>Féminin</b> 149 (46) <b>Masculin</b> 173 (54)

<sup>a</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique et multinationale ouverte de phase III, avec répartition aléatoire, destinée à comparer MEKINIST à la chimiothérapie chez des patients atteints d'un mélanome cutané inopérable ou métastatique exprimant une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF* (Tableau 22).

La population était formée de patients qui pouvaient avoir reçu au plus une chimiothérapie contre un cancer inopérable ou métastatique. Les patients qui avaient déjà reçu un inhibiteur du gène *BRAF* ou de la voie MEK ont été exclus. Suivant une répartition aléatoire de 2 pour 1, les patients ont reçu MEKINIST à raison de 2 mg 1 fois par jour ou un schéma de chimiothérapie (1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines). Le traitement

de tous les patients s'est poursuivi jusqu'à la reprise de l'évolution tumorale, au décès ou au retrait du patient. Les patients qui recevaient la chimiothérapie avaient la possibilité de passer à MEKINIST dès qu'un examen indépendant confirmait l'évolution de leur maladie.

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

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

Aux fins de l'analyse d'efficacité principale et de l'analyse en IDT, les caractéristiques démographiques et cliniques initiales étaient comparables dans les groupes de traitement (Tableau 23).

---

**Tableau 23 Résumé des caractéristiques démographiques et cliniques initiales – essai clinique déterminant portant sur MEKINIST (population en IDT) – Étude MEK114267**

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

Abréviations : ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; IDT = intention de traiter; LSN = limite supérieure de la normale

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

Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 24 ainsi que la Figure 1.

**Tableau 24 Résultats de l'étude MEK114267 sur le mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en monothérapie**

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

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

<sup>a</sup> Regroupant les patients qui ont reçu 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazine ou 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel toutes les 3 semaines

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

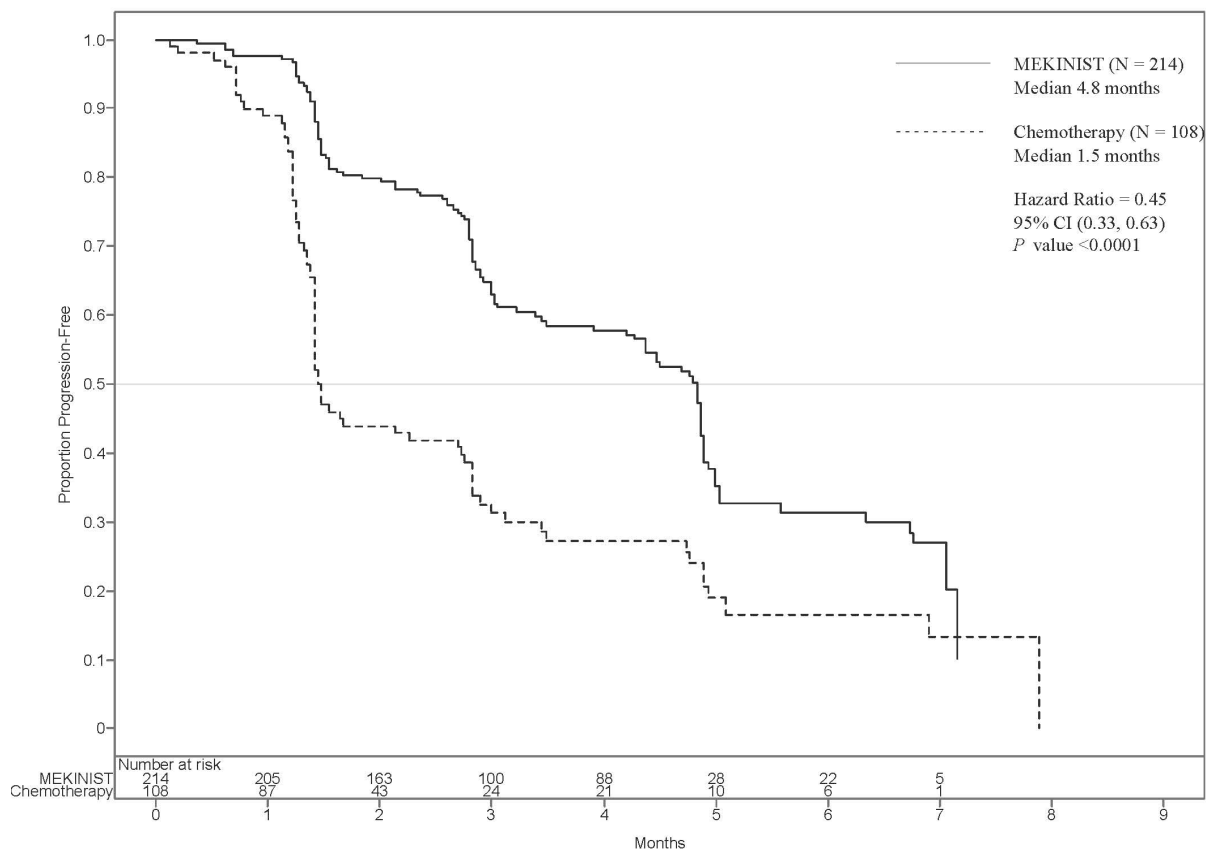
À l'issue de l'analyse d'efficacité principale, MEKINIST s'est révélé significativement supérieur à la chimiothérapie sur le plan statistique quant à l'amélioration de la SSP évaluée par les chercheurs (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,44; IC à 95 % : de 0,31 à 0,64; n = 273; p < 0,0001), le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

Au moment de l'analyse principale, les données sur la SG demeuraient provisoires. La fréquence des manifestations était de 20 % dans la population IDT; chez les sujets qui sont passés de la chimiothérapie à MEKINIST après confirmation de l'évolution de leur maladie, on a recensé des manifestations chez 51 patients (47 %). À l'issue d'une analyse menée ultérieurement, la fréquence des manifestations atteignait 63 %. Les résultats sont présentés au Tableau 24.

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

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

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



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

On a évalué l'efficacité de MEKINIST employé en monothérapie au cours d'une étude de phase II non comparative menée auprès de 40 patients atteints d'un mélanome cutané métastatique ou inopérable exprimant la mutation V600E ou V600K du gène *BRAF* qui avaient déjà été traités par un inhibiteur du gène *BRAF*. Au départ, l'âge médian des patients était de 58 ans (extrêmes : 23 et 76 ans); les patients étaient pour la plupart (63 %) des hommes, et tous (100 %) étaient de race blanche; l'indice fonctionnel ECOG était de 0 ou de 1 chez 98 % d'entre eux. Aucun des patients n'a obtenu de réponse partielle ou complète confirmée au traitement par MEKINIST à 2 mg 1 fois par jour (voir les sections [1 INDICATIONS](#) et [7 Généralités](#)).

**Mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

**Tableau 25** Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe

<b>MEK115306</b>	Étude de phase III, qui a été menée à double insu avec répartition aléatoire en vue de comparer l'association de MEKINIST et du dabrafénib à l'association du dabrafénib et d'un placebo comme traitement de première intention chez des sujets atteints d'un mélanome cutané inopérable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) exprimant une mutation V600E/K du gène <i>BRAF</i> .	2 mg de MEKINIST par voie orale 1 fois par jour et 150 mg de dabrafénib par voie orale 2 fois par jour	<b>MEKINIST + Dabrafénib</b> (N = 211)	<b>Âge (ans) Médiane (extrêmes)</b> 55,1 (de 22 à 89) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 154 (73) ≥ 65 : 57 (27)	<b>Féminin</b> 100 (47) <b>Masculin</b> 111 (53)
			<b>Placebo + Dabrafénib</b> (N = 212)	<b>Âge (ans) Médiane (extrêmes)</b> 56,5 (de 22 à 86) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 151 (71) ≥ 65 : 61 (29)	<b>Féminin</b> 98 (46) <b>Masculin</b> 114 (54)

MEK115306 est une étude de phase III, qui a été menée à double insu avec répartition aléatoire en vue de comparer l'association de MEKINIST et du dabrafénib à l'association du dabrafénib et d'un placebo comme traitement de première intention chez des sujets atteints d'un mélanome cutané inopérable (stade IIIC) ou métastatique (stade IV) exprimant une mutation V600E/K du gène *BRAF* (Tableau 25).

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

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

Les patients ont été stratifiés en fonction du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) (au-dessus de la limite supérieure de la normale [LSN] vs égal ou inférieur à la LSN) et du type de mutation du gène *BRAF* (V600E vs V600K). Les permutations n'étaient pas permises.

Les caractéristiques démographiques étaient comparables dans les groupes de traitement. Les caractéristiques initiales de la maladie et les facteurs pronostiques étaient également comparables dans les groupes de traitement, à l'exception de la maladie viscérale, qui était plus fréquente dans le groupe recevant le traitement d'association que dans le groupe recevant le dabrafénib en monothérapie (voir le Tableau 26).



**Tableau 26 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude MEK115306**

	<b>MEKINIST + dabrafénib (N = 211)</b>	<b>Placebo + dabrafénib (N = 212)</b>
<b>Indice fonctionnel ECOG initial, n (%)</b>		
0	155 (73)	150 (71)
1	55 (26)	61 (29)
<b>Taux initial de lactico-déshydrogénase, n (%)</b>		
≤ à la LSN	133 (63)	140 (66)
> à la LSN	77 (36)	71 (33)
<b>Maladie viscérale au début de l'étude, n (%)</b>		
Oui	165 (78)	145 (68)
Non	46 (22)	66 (31)
<b>Type de mutation <i>BRAF</i>, n (%)</b>		
V600E	179 (85)	181 (85)
V600K <sup>a</sup>	32 (15)	30 (14)
<b>(Stade M) au moment de la sélection, n (%)</b>		
M0	5 (2)	10 (5)
M1a	19 (9)	31 (15)
M1b	45 (21)	32 (15)
M1c	142 (67)	138 (65)

<sup>a</sup> 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

Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 27 ainsi qu'aux Figures 2 et 3.

**Tableau 27 Résultats de l'étude MEK115306 sur le mélanome inopérable ou métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

	<b>Valeur associée et signification statistique pour MEKINIST + Dabrafénib</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour MEKINIST + Placebo</b>
<b>Paramètre(s) primaire(s)</b>		
<b>SSP</b>	<b>(N = 211)</b>	<b>(N = 212)</b>
	<b>Analyse primaire*</b>	
	Médiane, mois (IC à 95 %) 9,3 (de 7,7 à 11,1)	Médiane, mois (IC à 95 %) 8,8 (de 5,9 à 10,9)
	RRI (IC à 95 %) et valeur de p issue du test stratifié de Mantel-Haenzel <sup>a</sup> 0,75 (de 0,57 à 0,99) p = 0,035	
	<b>Nouvelle analyse*</b>	
	Médiane, mois (IC à 95 %) 11,0 (de 8,0 à 13,9)	Médian, mois (IC à 95 %) 8,8 (de 5,9 à 9,3)
	RRI (IC à 95 %) et valeur de p issue du test stratifié de Mantel-Haenzel <sup>a</sup>	

	0,67 (de 0,53 à 0,84) p < 0,001			
<b>Paramètre(s) secondaire(s)</b>				
<b>TRG<sup>d</sup></b>	<b>N = 210</b>		<b>N = 210</b>	
	<b>Analyse primaire *</b>			
	RC, n (%)	22 (10)	RC, n (%)	18 (9)
	RP, n (%)	118 (56)	RP, n (%)	90 (43)
	TRG (RC + RP), n (%)	140 (67)	TRG (RC + RP), n (%)	108 (51)
	(IC à 95 %)	(59,9 et 73,0)	(IC à 95 %)	(44,5 et 58,4)
<b>Nouvelle analyse*</b>				
RC, n (%)	33 (16)	RC, n (%)	28 (13)	
RP, n (%)	111 (53)	RP, n (%)	84 (40)	
TRG (RC + RP), n (%)	144 (69)	TRG (RC + RP), n (%)	112 (53)	
(IC à 95 %)	(61,8 et 74,8)	(IC à 95 %)	(46,3 et 60,2)	
<b>Durée de la réponse</b>	<b>Analyse primaire*</b>			
	Médiane, mois (IC à 95 %)		Médiane, mois (IC à 95 %)	
	<b>N = 140</b>		<b>N = 109</b>	
	9,2 (7,4, NA)		10,2 (7,5, NA)	
	<b>Nouvelle analyse *</b>			
	Médiane, mois (IC à 95 %)		Médiane, mois (IC à 95 %)	
<b>N = 144</b>		<b>N = 113</b>		
12,9 (9,4 et 19,5)		10,6 (9,1 et 13,8)		
<b>SG</b>	<b>(N = 211)</b>		<b>(N = 212)</b>	
	<b>Analyse intérimaire</b>			
	Décès (%)		Décès (%)	
	40 (19)		55 (26)	
	RRI (IC) et valeur de p issue du test stratifié de Mantel-Haenzel <sup>a</sup>			
	0,63 (de 0,30 à 1,32) <sup>b</sup>			
	Médiane, mois (IC à 95 %)			
	NA			
	<b>Analyse finale</b>			
	Décès (%)		Décès (%)	
99 (47)		123 (58)		
RRI (IC) et valeur de p issue du test stratifié de Mantel-Haenzel <sup>a</sup>				
0,71 (de 0,55 à 0,92) <sup>c</sup>				
p = 0.011				
Médiane, mois (IC à 95 %)		Médiane, mois (IC à 95 %)		
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

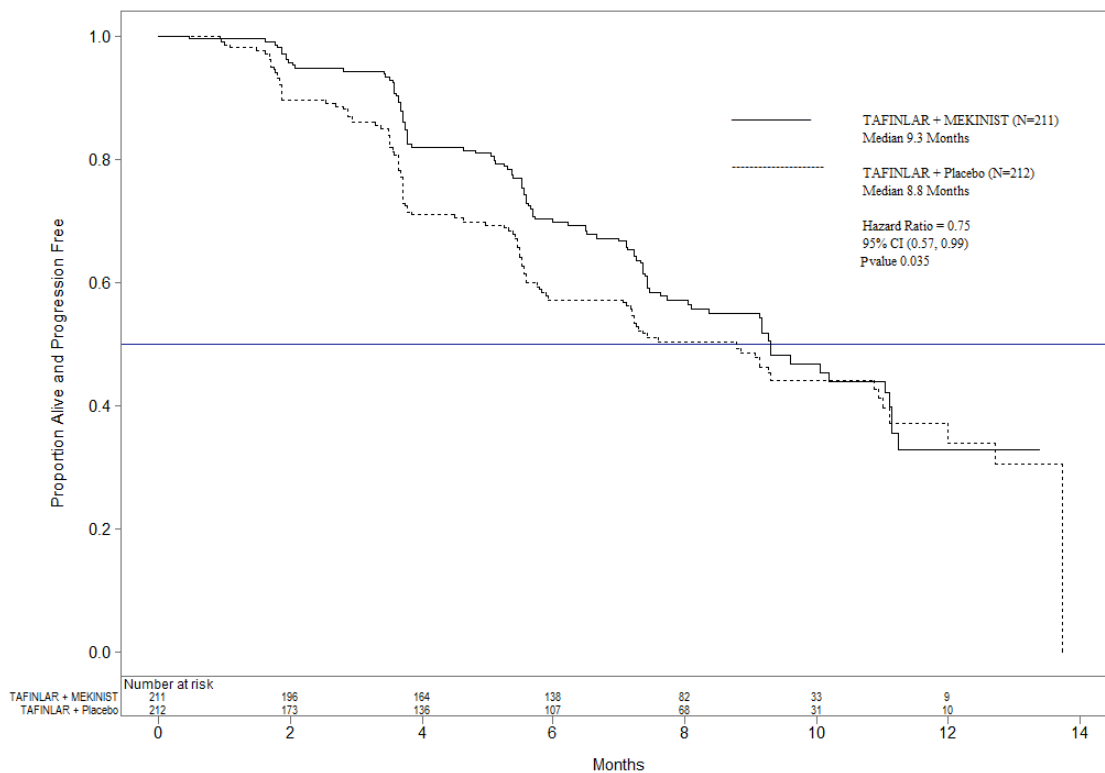
<sup>a</sup>. Le RRI et la valeur de p issue du test stratifié de Mantel-Haenzel sont ajustés en fonction des strates de répartition aléatoire : taux initial de LDH et type de mutation *BRAF*.

<sup>b</sup>. 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.

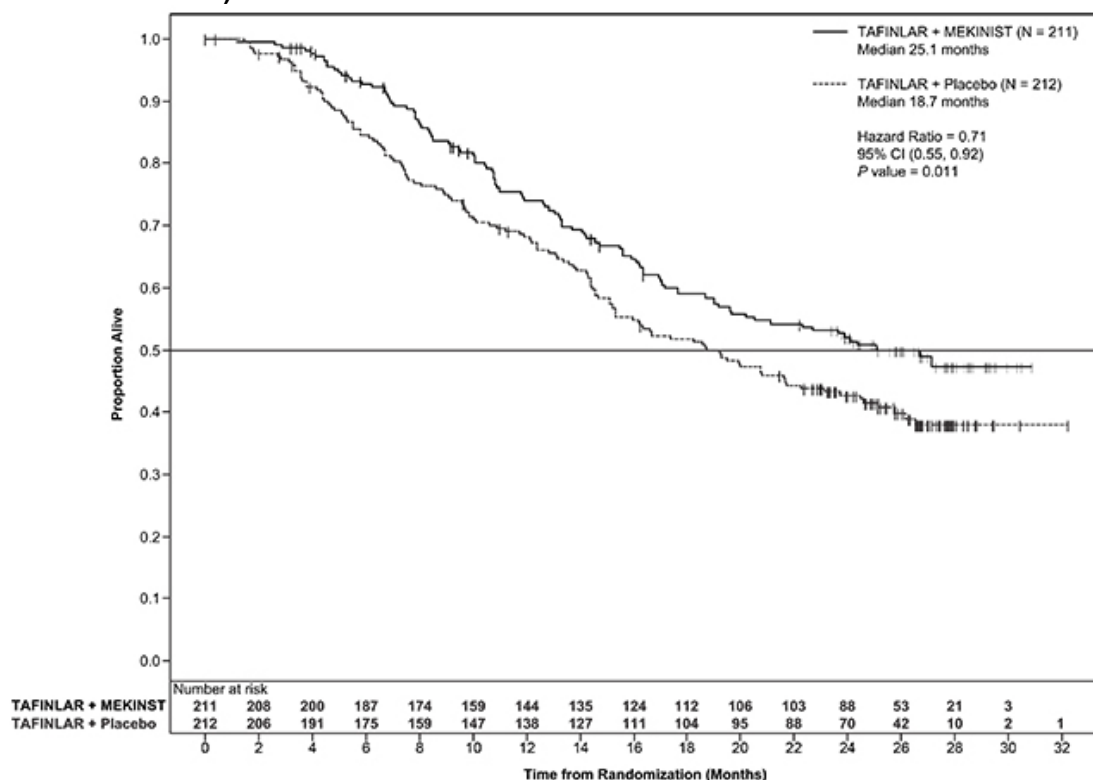
- c. IC à 95 %
- d. Ne comprend que les patients dont la maladie était mesurable à la sélection.

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

**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 globale finale (population en intention de traiter) – Étude MEK115306**



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

**Traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

**Tableau 28 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
<b>BRF115532</b> <i>Étude déterminante de phase III</i>	Étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire dans un rapport de 1:1, à double insu et contrôlée par placebo sur l'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le	2 mg de MEKINIST par voie orale une fois par jour et 150 mg de dabrafénib par voie orale deux fois par jour ou deux placebos pendant une période de 12 mois.	<b>MEKINIST + dabrafénib</b> (N = 438)	<b>Âge (ans) Médiane (extrêmes)</b> 50,0 (18 et 89) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 353 (81) ≥ 65 : 85 (19)	<b>Féminin</b> 195 (45 %) <b>Masculin</b> 243 (55 %)

	dabrafénib dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène <i>BRAF</i> à la suite d'une résection.		<b>Placebo</b> (N = 432)	<b>Âge (ans)</b> <b>Médiane</b> <b>(extrêmes)</b> 51,0 (20 et 85)  <b>Groupe d'âge,</b> <b>n (%)</b> < 65 : 359 (83 %) ≥ 65 : 73 (17)	<b>Féminin</b> 193 (45 %)  <b>Masculin</b> 239 (55 %)
--	---	--	-----------------------------	--	---

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement adjuvant des patients atteints d'un mélanome de stade III exprimant une mutation V600 du gène *BRAF* à la suite d'une résection ont été étudiées dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (BRF115532). Le processus de sélection des sujets de l'étude a comporté la recherche de mutations du gène *BRAF* (V600E ou V600K) dans un laboratoire central à l'aide d'une épreuve réalisée au début de l'étude (Tableau 28).

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

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 29).

**Tableau 29 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF115532**

	<b>MEKINIST + dabrafénib (N = 438)</b>	<b>Placebo (N = 432)</b>
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	432 (99 %)	427 (99 %)
Asiatique	6 (1 %)	5 (1 %)
<b>Type de tumeur primitive</b>		
Mélanome	438 (100 %)	432 (100 %)
<b>Temps écoulé depuis le diagnostic initial (mois)</b>		
1 <sup>er</sup> quartile	4	4
Médiane	5,0	6,0
3 <sup>e</sup> quartile	19	20
Extrêmes	1 - 306	0 - 351
<b>Stade au moment de la sélection*</b>		
IIIA	83 (19 %)	71 (16 %)
IIIB	169 (39 %)	187 (43 %)
IIIC	181 (41 %)	166 (38 %)
Inconnu	5 (1 %)	8 (2 %)
<b>Ulcération de la tumeur primitive</b>		
Oui	179 (41 %)	177 (41 %)
Non	253 (58 %)	249 (58 %)
Donnée manquante	6 (1 %)	6 (1 %)
<b>Maladie en transit</b>		
Oui	51 (12 %)	36 (8 %)
Non	387 (88 %)	395 (91 %)
Donnée manquante	0	1 (< 1 %)
<b>Type de mutation <i>BRAF</i>, n (%)</b>		
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<sup>e</sup> édition

Les résultats de l'analyse principale de la SSR sont présentés à la Figure 4 et au Tableau 30.

**Tableau 30 Résultats de l'étude BRF115532 sur le traitement adjuvant du mélanome – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

<b>Paramètre(s) primaire(s)</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour MEKINIST + Tramétinib (N = 438)</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour le placebo (N = 432)</b>
<b>Paramètre de la SSR</b>	Nombre de manifestations, n (%) 166 (38 %)	Nombre de manifestations, n (%) 248 (57 %)
	Récidive 163 (37 %)	Récidive
	Récidive accompagnée de métastases à distance 103 (24 %)	Récidive accompagnée de métastases à distance 247 (57 %)
	Décès 3 (< 1 %)	Décès 133 (31 %)
		1 (< 1 %)

	Médiane (mois) (IC à 95 %)	NE (44,5, NE)	Médiane (mois) (IC à 95 %)	16,6 (12,7 et 22,1)
	RRI <sup>[1]</sup> (IC à 95 %) valeur de p <sup>[2]</sup>	0,47 (0,39 et 0,58) 1,53×10 <sup>-14</sup>		
	Taux à 1 an (IC à 95 %)	0,88 (de 0,85 à 0,91)	Taux à 1 an (IC à 95 %)	0,56 (de 0,51 à 0,61)
	Taux à 2 ans (IC à 95 %)	0,67 (de 0,63 à 0,72)	Taux à 2 ans (IC à 95 %)	0,44 (de 0,40 à 0,49)
	Taux à 3 ans (IC à 95 %)	0,58 (de 0,54 à 0,64)	Taux à 3 ans (IC à 95 %)	0,39 (de 0,35 à 0,44)
<b>Paramètres de la SG</b>	RRI <sup>[1]</sup>	0,57		
	(IC à 95 %)	(0,42 et 0,79)		

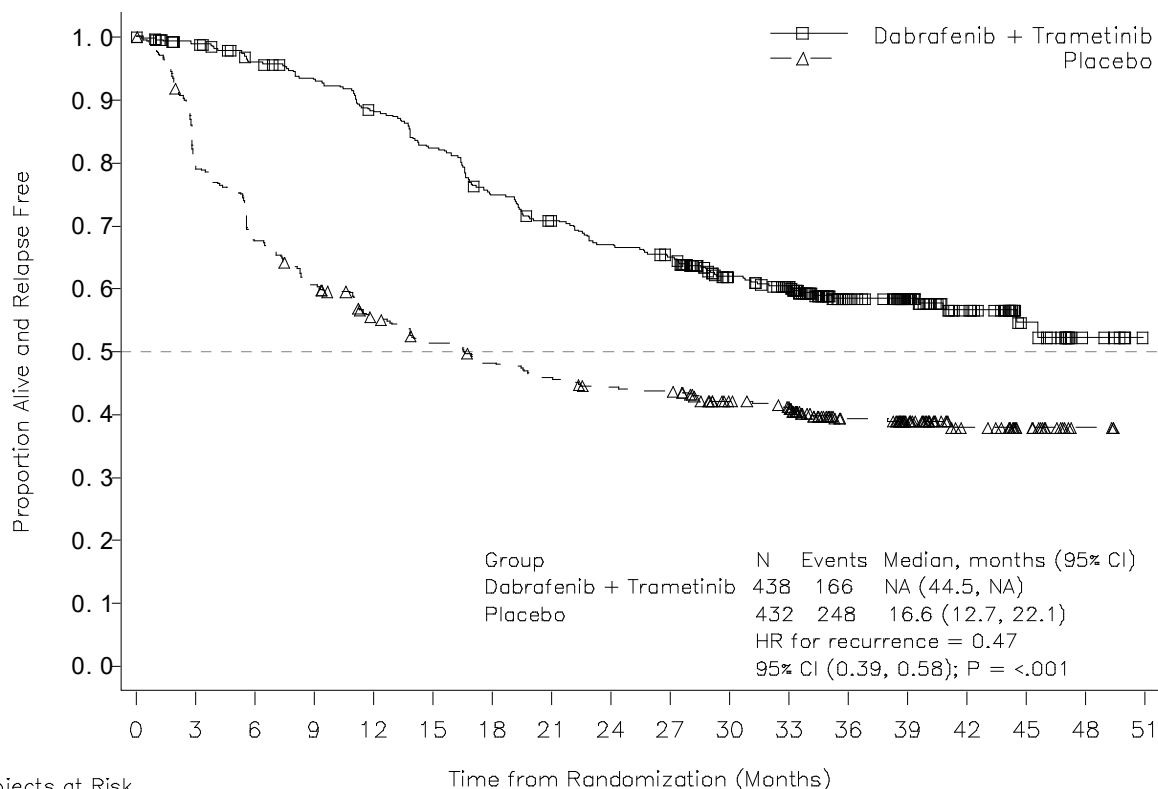
<sup>[1]</sup> Le rapport des risques instantanés est fondé sur un modèle de Pike stratifié.

<sup>[2]</sup> 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

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 % : de 0,39 à 0,58; p = 1,53×10<sup>-14</sup>). 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.

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



Subjects at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Dabrafenib + Trametinib	438	411	392	377	355	330	299	279	263	253	202	187	116	83	52	23	7	0
Placebo	432	335	280	250	219	199	185	176	168	166	141	132	87	62	33	16	3	0

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 % : de 0,42 à 0,79), résultat qui n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Les données globales sur la SG étaient encore fragmentaires au moment de l'analyse principale de l'efficacité.



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

**Tableau 31 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques sur le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

<b>N° d'étude</b>	<b>Conception de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge moyen (tranche)</b>	<b>Sexe</b>
<b>BRF113928</b>	Étude de phase II, multicentrique, non à répartition aléatoire et menée en mode ouvert sur MEKINIST en association avec le dabrafénib chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600E du gène <i>BRAF</i> .	2 mg de MEKINIST par voie orale une fois par jour et 150 mg de dabrafénib par voie orale deux fois par jour.	<b>Patients déjà traités MEKINIST + dabrafénib (N = 57)</b>	<b>Âge (ans) Médiane (extrêmes)</b> 64 (41 et 88) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 29 (51) ≥ 65 : 28 (49)	<b>Féminin</b> 28 (49) <b>Masculin</b> 29 (51)
			<b>Patients jamais traités MEKINIST + dabrafénib (N = 36)</b>	<b>Âge (ans) Médiane (extrêmes)</b> 67 (44 et 91) <b>Groupe d'âge, n (%)</b> < 65 : 14 (39) ≥ 65 : 22 (61)	<b>Féminin</b> 22 (61) <b>Masculin</b> 14 (39)

L'efficacité et l'innocuité de MEKINIST administré en association avec le dabrafénib dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique exprimant une mutation V600E du gène *BRAF* ont été évaluées dans le cadre de l'étude clinique multicentrique et multinationale de phase II BRF113928. La sélection des participants à l'étude a comporté la recherche des mutations V600E du gène *BRAF* dans un laboratoire local sur les échantillons tumoraux provenant surtout de la tumeur primitive (Tableau 31).

L'étude a réuni 93 patients; 57 patients dont la maladie avait évolué après 1 à 3 traitements à action générale antérieurs et 36 patients qui ont reçu le médicament à l'étude comme traitement de première intention du CPNPC métastatique. Tous les patients ont reçu MEKINIST à 2 mg 1 f.p.j. et le dabrafénib à 150 mg 2 f.p.j.

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

Le Tableau 32 ci-dessous présente les caractéristiques initiales de l'étude.

**Tableau 32 Données démographiques et caractéristiques initiales – Étude BRF113928**

	<b>Patients déjà traités MEKINIST + dabrafénib (N = 57)</b>	<b>Patients jamais traités MEKINIST + dabrafénib (N = 36)</b>
<b>Race, n (%)</b>		
Blanche	49 (86)	30 (83)
Asiatique	4 (7)	3 (8)
Noire ou Afro-Américaine	2 (4)	1 (3)
Autre	2 (4)	2 (6)
<b>Indice fonctionnel ECOG initial, n (%)</b>		
0	17 (30)	13 (36)
1	35 (61)	22 (61)
2	5 (9)	1 (3)
<b>Histologie, n (%)</b>		
Épidermoïde	0	1 (3)*
Non épidermoïde	57 (100)	35 (37)
<b>Antécédents de tabagisme, n (%)</b>		
N'a jamais fumé	16 (28)	10 (28)
Fumeur actuel	6 (11)	5 (14)
Ancien fumeur	35 (61)	21 (58)
<b>Traitement anticancéreux antérieur contre le cancer métastatique, n (%)</b>		
1	38 (67)	0 (0)
2	12 (21)	0 (0)
3	7 (12)	0 (0)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

\*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.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont exposés au Tableau 33.

**Tableau 33 Résultats de l'étude BRF113928 sur le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

	<b>Valeur associée et signification statistique pour les patients déjà traités* MEKINIST + dabrafénib (N = 57)</b>	<b>Valeur associée et signification statistique pour les patients jamais traités* MEKINIST + dabrafénib (N = 36)</b>
<b>Paramètre principal d'évaluation†</b>		
<b>Taux de réponse globale (TRG)</b>	<b>Évaluation par les chercheurs</b>	<b>Évaluation par le CEI</b>
	<b>Évaluation par les chercheurs</b>	<b>Évaluation par le CEI</b>
TRG, % (IC à 95 %)	63,2 (49,3 et 75,6)	63,2 (49,3 et 75,6)
RC, n (%)	2 (4)	0
RP, n (%)	34 (60)	36 (63)
		<b>Évaluation par les chercheurs</b>
		<b>Évaluation par le CEI</b>
		61,1 (43,5 et 76,9)
		2 (6)
		20 (56)
		61,1 (43,5 et 76,9)
		1 (3)
		21 (58)
<b>Paramètres secondaires d'évaluation†</b>		

<b>Durée de la réponse</b>	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

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 33).

### **Gliome de bas grade (GBG) et gliome de haut grade (GHG) – MEKINIST en association avec le dabrafénib**

L'efficacité et l'innocuité cliniques du traitement d'association MEKINIST-dabrafénib chez les enfants et adolescents âgés de 1 à moins de 18 ans atteints d'un gliome exprimant la mutation V600E du gène *BRAF* ont été évaluées au cours de l'essai clinique multicentrique ouvert de phase II CDRB436G2201 (étude G2201). Cette étude comptait une cohorte de patients atteints d'un GBG et une cohorte de patients atteints d'un GHG.

Plus précisément, elle a été menée auprès de patients des deux sexes qui avaient un indice de Karnofsky/Lansky d'au moins 50 et des fonctions médullaire, rénale, hépatique et cardiaque adéquates et qui n'avaient pas d'antécédents cardiovasculaires ni de facteurs de risque cardiovasculaire, tels qu'une FEVG inférieure à la LSN établie par l'établissement. Les patients qui avaient des antécédents d'occlusion veineuse rétinienne en ont été exclus.

Dans une cohorte comme dans l'autre, la posologie de MEKINIST et du dabrafénib était fonction de l'âge et du poids, le dabrafénib étant administré par voie orale (sous forme de capsules ou de comprimés pour suspension orale) à raison de 2,625 mg/kg 2 fois par jour chez les moins de 12 ans et de 2,25 mg/kg 2 fois par jour chez les 12 ans et plus. MEKINIST (sous forme de comprimés ou de poudre pour solution orale) a été administré par voie orale à une dose de 0,032 mg/kg 1 fois par jour chez les moins de 6 ans et de 0,025 mg/kg 1 fois par jour chez les 6 ans et plus. La dose de dabrafénib était plafonnée à 150 mg 2 fois par jour et la dose de MEKINIST, à 2 mg 1 fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques intolérables. Le carboplatine et la vincristine ont été administrés au groupe témoin de la cohorte GBG à des doses fondées sur l'âge et la surface corporelle de 175 mg/m<sup>2</sup> et de 1,5 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, en un traitement d'induction de 10 semaines suivi de 8 cycles de 6 semaines de traitement d'entretien. La cohorte GHG comptait un seul groupe de traitement.

Le statut mutationnel du gène *BRAF* a été déterminé de façon prospective par un test local ou par une épreuve de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) en temps réel effectuée par un laboratoire central lorsqu'un test local n'était pas offert. Les échantillons de tumeurs disponibles ont aussi fait l'objet d'analyses rétrospectives par le laboratoire central aux fins de dépistage de la mutation V600E du gène *BRAF*.

## Cohorte GBG

Dans l'étude G2201, des patients atteints d'un GBG (grades 1 et 2 de l'OMS) exprimant la mutation V600E du gène *BRAF* qui avaient besoin d'un premier traitement à action générale après avoir subi une intervention chirurgicale ou qui n'étaient pas de bons candidats pour un traitement chirurgical ont été répartis au hasard selon un rapport de 2:1 pour recevoir MEKINIST en association avec le dabrafénib ou le carboplatine en association avec la vincristine (Tableau 34). Les participants du groupe carboplatine-vincristine pouvaient passer au groupe qui recevait le traitement ciblé associant MEKINIST au dabrafénib en cas de progression de leur maladie confirmée par un laboratoire central.

**Tableau 34** Résumé des caractéristiques démographiques des enfants et des adolescents atteints d'un GBG qui ont participé aux essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe n (%)
<b>DRB436G2201 (étude G2201)</b> Étude déterminante de phase II – Cohorte GBG	Étude de phase II, ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire visant à comparer MEKINIST administré en association avec le dabrafénib au carboplatine administré en association avec la vincristine chez des enfants et des adolescents atteints d'un GBG exprimant la mutation V600E du gène <i>BRAF</i> qui avaient besoin d'un premier traitement à action générale après avoir subi une excision chirurgicale ou qui n'étaient pas de bons candidats pour un traitement chirurgical	Posologie de MEKINIST et du dabrafénib établie en fonction de l'âge et du poids	<b>MEKINIST + dabrafénib</b> (N = 73)	<b>Âge (ans) Médiane (extrêmes)</b> 10,0 (1 et 17)	<b>Féminin</b> 44 (60,3) <b>Masculin</b> 29 (39,7)
		Orale			
		Posologie du carboplatine et de la vincristine établie en fonction de l'âge et de la surface corporelle	<b>Carboplatine + vincristine</b> (N = 37)	<b>Âge (années), médiane (extrêmes)</b> 8,0 (1 et 17)	<b>Féminin</b> 22 (59,5) <b>Masculin</b> 15 (40,5)
		Intraveineuse		<b>Groupe d'âge, n (%)</b> De 12 mois à < 6 ans : 14 (37,8) De 6 ans à < 12 ans : 11 (29,7)	

				De 12 ans à < 18 ans : 12 (32,4)	
--	--	--	--	-------------------------------------	--

### Caractéristiques démographiques et initiales – étude DRB436G2201 – cohorte GBG

La cohorte GBG de l'étude G2201 comptait 73 % de patients blancs, 9 % de race inconnue, 7 % de patients asiatiques, 5 % de patients noirs ou afro-américains et 3 % de patients dont la race n'avait pas été précisée. Le temps médian écoulé entre l'établissement du diagnostic initial de la lésion primaire et l'admission à l'étude était de 3,5 mois. Les types histologiques prédominants étaient les suivants : astrocytome pilocytique (31 %), gangliome (27 %) et GBG sans autre précision (SAP; 18 %). La majorité des patients (soit 85 % des patients du groupe MEKINIST en association avec le dabrafénib et 78 % des patients du groupe carboplatine en association avec la vincristine) avaient subi une intervention chirurgicale, et seuls 2 d'entre eux (2 %) n'avaient pas de maladie résiduelle. Aucun des patients n'avait subi de radiothérapie.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse globale (TRG, somme des réponses complètes [RC] et des réponses partielles [RP] confirmées) évalué par un comité d'examen indépendant selon les critères RANO (*Response Assessment in Neuro-oncology*) de 2017. L'analyse primaire a été réalisée lorsque tous les patients avaient terminé au moins 32 semaines de traitement. La SSP comptait parmi les paramètres secondaires clés.

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus par la cohorte GBG sont présentés au Tableau 35 et illustrés par la Figure 5. Le TRG obtenu dans le groupe traitement ciblé (MEKINIST-dabrafénib; 46,6 %) indique qu'il y a eu une amélioration statistiquement significative par rapport au groupe chimiothérapie (carboplatine-vincristine; 10,8 %), le risque relatif approché étant de 7,19 et la valeur de p unilatérale étant < 0,001 (Tableau 35).

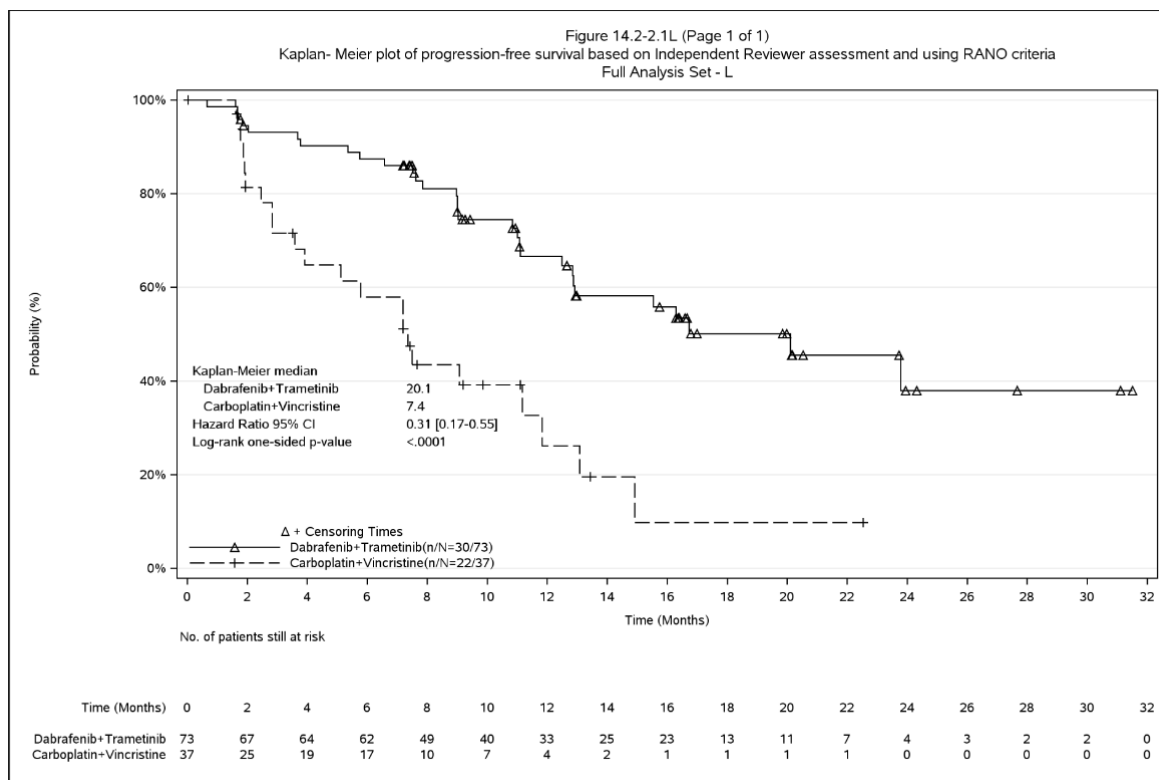
**Tableau 35 Résultats de l'analyse primaire des données de la cohorte d'enfants et d'adolescents atteints d'un GBG de l'étude G2201**

	Dabrafénib + tramétinib N = 73	Carboplatine + vincristine N = 37
<b>Taux de réponse globale (TRG)</b>		
RRA <sup>a</sup> (IC à 95 %), valeur de p	47 % (de 34,8 à 58,6), p < 0,001	11 % (de 3,0 à 25,4)
RRA (IC à 95 %)	7,19 (de 2,3 à 22,4)	
<b>Meilleure réponse globale</b>		
Réponse complète (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Réponse partielle (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
<b>Survie sans progression</b>		
Médiane (mois)	20,1 (12,8, NE)	7,4 (de 3,6 à 11,8)

Rapport des risques instantanés <sup>b</sup> (IC à 95 %), valeur de p	0,31 (de 0,17 à 0,55), p < 0,001
---	----------------------------------

<sup>a</sup> Somme des réponses complètes et des réponses partielles; <sup>b</sup> Estimation au moyen d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox

**Figure 5 Courbes de Kaplan-Meier de la SSP obtenues lors de l'étude G2201 (cohorte GBG)**



Lorsque l'analyse intérimaire de la SG a été effectuée, soit une fois que tous les patients avaient suivi au moins 32 semaines de traitement ou abandonné le traitement avant cela, il y avait eu 1 décès dans le groupe carboplatine-vincristine. Les résultats de l'analyse primaire de la SG n'ont pas atteint le seuil de signification statistique (p = 0,065).

Le TRG des 9 patients qui sont passés au traitement ciblé (MEKINIST en association avec le dabrafénib) après une reprise de la progression de leur maladie pendant la chimiothérapie (carboplatine-vincristine) confirmée par un laboratoire central était de 33,3 % (IC à 95 % : de 7,5 à 70,1) selon l'évaluation d'un comité indépendant.

### Cohorte GHG

Le seul groupe de traitement qui formait la cohorte GHG de l'étude G2201 comptait 41 patients dont le gliome était récidivant ou réfractaire ou n'avait pas répondu au traitement de première intention (traitement chirurgical optimal et radiothérapie ou chimiothérapie) (Tableau 36).

**Tableau 36 Résumé des caractéristiques démographiques des enfants et des adolescents atteints d'un GHG qui ont participé aux essais cliniques**

<b>N° d'étude</b>	<b>Conception de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge médian (tranche)</b>	<b>Sexe n (%)</b>
<b>DRB436G2201 (étude G2201)</b> Étude déterminante de phase II – Cohorte GHG	Étude de phase II, ouverte, multicentrique et à un seul groupe de traitement visant à évaluer MEKINIST administré en association avec le dabrafénib chez des enfants et des adolescents atteints d'un GHG exprimant la mutation V600E du gène <i>BRAF</i> récidivant ou réfractaire ou n'ayant pas répondu au traitement de première intention.	Posologie de MEKINIST et du dabrafénib établie en fonction de l'âge et du poids  Orale	<b>MEKINIST + dabrafénib</b> (N = 41)	<b>Âge (ans)</b> <b>Médiane (extrêmes)</b> 13,0 (2 et 17)  <b>Groupe d'âge, n (%)</b> De 12 mois à < 6 ans : 5 (12,2) De 6 ans à < 12 ans : 10 (24,4) De 12 ans à < 18 ans : 26 (63,4)	<b>Féminin</b> 23 (56,1)  <b>Masculin</b> 18 (43,9)

**Caractéristiques démographiques et initiales – étude DRB436G2201 – cohorte GHG**

La cohorte GHG de l'étude G2201 comptait 61 % de patients blancs, 27 % de patients asiatiques, 7 % de patients de race inconnue, 2 % de patients noirs ou afro-américains et 2 % de patients dont la race n'avait pas été précisée. Le temps médian écoulé entre l'établissement du diagnostic initial de la lésion primaire et l'admission à l'étude était de 17,4 mois. Les types histologiques prédominants étaient les suivants : xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique (29 %) et gliome diffus de la ligne médiane (10 %). Tous les patients avaient reçu au moins une forme de traitement antinéoplasique. Ils avaient tous (98 %), à une exception près, subi une intervention chirurgicale, et la majorité d'entre eux (61 %) avaient une maladie résiduelle. En tout, 90 % des patients avaient subi une radiothérapie, et ce, à titre de traitement adjuvant dans la plupart des cas (49 %), et 81 % des patients avaient reçu une chimiothérapie, et ce, à titre de traitement adjuvant dans la plupart des cas (51 %).

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le TRG (somme des RC et des RP confirmées) évalué par un comité d'examen indépendant selon les critères RANO de 2010. L'analyse primaire a été réalisée lorsque tous les patients avaient terminé au moins 32 semaines de traitement.

Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus par la cohorte GHG sont présentés au Tableau 37.

**Tableau 37 Résultats de l'analyse primaire des données de la cohorte d'enfants et d'adolescents atteints d'un GHG de l'étude G2201**

	<b>Dabrafénib + tramétinib N = 41</b>
<b>Meilleure réponse globale</b>	
Réponse complète (RC), n (%)	12 (29,3)
Réponse partielle (RP), n (%)	11 (26,8)
RRA <sup>a</sup> (IC à 95 %)	56,1 (de 39,7 à 71,5)
<b>Durée de la réponse (DR)</b>	
Médiane selon la méthode de Kaplan-Meier (IC à 95 %)	22,2 (7,6, NE)
DR ≥ 6 mois (%)	78
DR ≥ 12 mois (%)	48
DR ≥ 24 mois (%)	22

<sup>a</sup> Somme des réponses complètes et des réponses partielles

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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

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

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

Des effets hématopoïétiques sont survenus chez le rat et le chien. Parmi les constatations microscopiques effectuées chez les rats lors d'études de courte durée, mentionnons l'hypocellularité médullaire et la nécrose des cellules hématopoïétiques, lymphoïdes et



spléniques. La nécrose des cellules hématopoïétiques a également été observée lors d'une étude de 13 semaines. Dans au moins une des études menées sur des chiens, on a observé une déplétion lymphoïde dans le thymus et le GALT, une hypocellularité médullaire et une hyperplasie myéloïde. On a rapporté de nombreuses élévations de la leucocytémie, attribuées pour la plupart à l'augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles vraisemblablement en réponse à des lésions inflammatoires de la peau et du tube digestif. On a constaté une baisse des paramètres érythrocytaires et du nombre de réticulocytes dans la majorité des études menées chez le rat, et dans toutes les études menées chez le chien.

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

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

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

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

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

Des chiens qui ont reçu du dabrafénib et du tramétinib en concomitance pendant 4 semaines ont présenté une diminution des taux d'albumine sérique compatible avec une réponse de phase aiguë à des changements granulomateux légers dans l'estomac et les ganglions lymphatiques mésentériques. Une diminution des taux d'albumine sérique a également été rapportée chez des patients qui recevaient le traitement d'association par comparaison à ceux qui recevaient le dabrafénib en monothérapie dans l'étude de phase III qui portait sur l'association (voir Tableau 14).

---

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

### **Cancérogénicité**

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

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement**

**Fertilité** : Aucune étude officielle n'a évalué les effets du tramétinib sur la fertilité. Le tramétinib peut nuire à la fertilité chez la femme. On a observé des altérations de la maturation folliculaire, consistant en une augmentation du nombre de follicules kystiques et en une baisse du nombre de corps jaunes (*corpora lutea*), dans le cadre d'études portant l'administration de doses répétées chez des rates adultes exposées à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,016 mg/kg/jour (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC) durant une période atteignant 13 semaines. Tous ces effets, fort probablement attribuables aux caractéristiques pharmacologiques du tramétinib, ont été réversibles au cours d'une période de congé thérapeutique. Cependant, chez des rats et des chiens adultes exposés au tramétinib durant une période atteignant 13 semaines, le tramétinib n'a eu aucun effet sur les tissus des appareils reproducteurs mâles, bien que l'exposition générale au médicament ait été inférieure à celle que produit la dose thérapeutique.

**Gestation** : Chez des rates exposées à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,031 mg/kg/jour (environ 0,3 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), on a observé des manifestations de toxicité chez les mères et les fœtus (baisse du poids des fœtus). L'exposition de lapines gravides à des doses de tramétinib égales ou supérieures à 0,039 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), a donné lieu à des manifestations de toxicité chez les mères (pertes post-implantation, y compris des fausses-couches) et les fœtus (caractérisées principalement par une ossification anormale ou incomplète). À des doses égales ou supérieures à 0,077 mg/kg/jour (environ 1/6 de l'exposition clinique chez l'humain compte tenu de l'ASC), on a dénombré un petit nombre de malformations du squelette.

### **Toxicité juvénile**

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

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

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

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

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

---

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT PrMEKINIST<sup>MD</sup>

#### Comprimés de tramétinib

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

Votre cancer pourrait être traité par l'association de MEKINIST avec un autre médicament, le dabrafénib. Si vous prenez MEKINIST en association avec le dabrafénib, veuillez consulter le feuillet de Renseignements sur le médicament pour le patient du dabrafénib en plus du présent feuillet.

#### Mises en garde et précautions importantes

MEKINIST doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux. Les effets secondaires graves comprennent les suivants :

- Problèmes cardiaques
- Problèmes oculaires
- Complications pulmonaires
- Problèmes de peau, y compris de graves cas d'éruption cutanée, avec ou sans infections
- Caillots sanguins dans une veine (thrombose veineuse profonde) et dans les poumons (embolie pulmonaire)
- Saignements abondants dans certains organes (cerveau, poumons, estomac et intestins)

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

- Une forte fièvre

#### Pour quoi MEKINIST est-il utilisé?

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

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

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

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

- à traiter un type de tumeur au cerveau appelé *gliome*.

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

L'emploi des comprimés de MEKINIST n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant moins de 26 kg.

### **Comment MEKINIST agit-il?**

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

### **Quels sont les ingrédients contenus dans MEKINIST?**

Ingrédient médicamenteux : tramétinib

Ingrédients non médicamenteux :

Croscarmellose sodique, hypromellose, oxyde de fer jaune (comprimé à 0,5 mg), oxyde de fer rouge (comprimé à 2 mg), stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80 (comprimé à 2 mg), silice (colloïdale), laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

### **MEKINIST est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés dosés à 0,5 mg ou à 2 mg.

### **Ne prenez pas MEKINIST si :**

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

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

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

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace tant que vous prenez MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de le prendre. Les pilules, les timbres et les injections ne sont pas efficaces pour prévenir les grossesses parce qu'ils pourraient perdre de leur efficacité pendant que vous prenez MEKINIST et du dabrafénib. Vous devez donc utiliser un autre moyen de contraception lorsque vous prenez les deux médicaments ensemble. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par MEKINIST mais, le cas échéant, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. MEKINIST peut être néfaste pour l'enfant à naître.
- allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par MEKINIST.
- êtes un homme (que vous ayez subi ou non une vasectomie) dont la partenaire est enceinte ou pourrait le devenir. Vous devez utiliser un préservatif et un spermicide lorsque vous avez

des relations sexuelles pendant votre traitement par MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de prendre MEKINIST. Le dabrafénib peut abaisser le nombre de spermatozoïdes chez les hommes qui prennent ce médicament avec MEKINIST. Il se peut que le nombre de spermatozoïdes ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement par le dabrafénib.

- avez ou avez déjà eu un quelconque **problème cardiaque** comme une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements du cœur irréguliers ou altération de l'activité électrique du cœur appelée *allongement de l'intervalle QT*) ou encore si vous présentez un facteur de risque de torsades de pointes (accélération rapide et dangereuse de la fréquence cardiaque). Parmi ces facteurs de risque, on trouve le diabète, un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium et des antécédents de faible fréquence cardiaque ou d'évanouissement. Votre professionnel de la santé doit vérifier votre fonction cardiaque avant que vous commenciez à prendre MEKINIST et pendant le traitement.
- avez un quelconque **problème oculaire** comme le blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*) ou une enflure dans l'œil qui peut être due à la fuite de liquide (*choriorétinopathie*). Votre professionnel de la santé pourra vous faire examiner les yeux avant de vous prescrire MEKINIST et durant le traitement.
- avez un **problème de peau** comme une éruption cutanée ou une éruption semblable à de l'acné.
- un autre type de cancer est apparu pendant votre traitement par MEKINIST et le dabrafénib.
- un **problème pulmonaire ou respiratoire**, y compris de la difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'essoufflement et de fatigue. Votre professionnel de la santé pourrait prévoir l'examen de vos poumons avant que vous commenciez à prendre MEKINIST.
- avez une **pression sanguine élevée** (hypertension).
- avez une **maladie du foie ou des reins**.
- faites des **caillots de sang**.
- avez ou avez eu des **problèmes de saignements**.
- avez un nombre faible de globules blancs (*neutropénie*).
- avez des problèmes touchant les valvules cardiaques.
- avez un taux élevé de sucre dans votre sang (*diabète*).
- prévoyez de vous faire opérer, ou recevoir des soins dentaires ou d'autres types de soins médicaux.

#### **Autres mises en garde à connaître :**

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

- impression que votre cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement
- étourdissements
- fatigue
- sensation d'étourdissement
- essoufflement
- enflure des jambes

**Problèmes visuels :** MEKINIST peut causer des troubles oculaires, y compris la cécité.

L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé si vous avez, avez eu ou risquez d'avoir certaines maladies oculaires telles qu'une sensation d'éclairs lumineux, une perte de la vue (**décollement de la rétine**) ou un blocage de la veine qui draine l'œil (**occlusion veineuse rétinienne**). Votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller de faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre MEKINIST et pendant le traitement. Votre professionnel de la santé vous demandera d'arrêter de prendre MEKINIST et vous dirigera vers un spécialiste si vous développez des signes et symptômes oculaires notamment :

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

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

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

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

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

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

**Caillots sanguins : Qu'il soit utilisé seul ou avec du dabrafénib, MEKINIST peut causer des caillots sanguins dans les bras et les jambes,** lesquels pourraient aller se loger dans les poumons ou d'autres parties du corps et entraîner la mort. Consultez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

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

**Hémorragies : Qu'il soit utilisé seul ou avec du dabrafénib, MEKINIST peut causer des hémorragies graves,** y compris dans le cerveau, l'estomac ou l'intestin, qui peuvent causer la mort. Une tumeur peut parfois se former dans le cerveau de certains patients. Appelez votre

professionnel de la santé et obtenez des soins médicaux immédiatement si vous remarquez des signes de saignements inhabituels tels que les suivants :

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

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

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

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

**Fièvre (température de 38 °C ou plus) :** L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib peut causer de la fièvre. La fièvre peut survenir plus souvent ou peut être plus sévère lorsque MEKINIST est utilisé avec du dabrafénib. Si vous avez de la fièvre ou que vous sentez que vous devenez fiévreux, arrêtez de prendre MEKINIST ou l'association de MEKINIST et du dabrafénib, si vous prenez ces deux médicaments, et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. 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. Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de cesser de prendre MEKINIST pendant le traitement de votre fièvre par d'autres médicaments. Il vous dira quand reprendre le traitement par MEKINIST, s'il y a lieu. Vous pourriez recevoir une dose réduite de médicament, ou votre traitement pourrait être complètement interrompu.

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

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

**Problèmes de foie :** L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib peut entraîner des problèmes au foie pouvant évoluer vers des affections graves comme l'hépatite et l'insuffisance



hépatique, qui peuvent être mortelles. Votre professionnel de la santé 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
- nausées
- vomissements
- douleur à l'estomac (abdomen)
- coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux (*ictère*)
- urine de couleur foncée
- démangeaisons

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou LH) : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib** peut entraîner une LH, affection du sang potentiellement mortelle caractérisée par un dérèglement du système immunitaire (c.-à-d. que le corps est incapable de lutter contre les maladies). La LH touche de multiples organes et se manifeste par plusieurs symptômes. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la LH et les autres effets secondaires possibles, consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Syndrome de lyse tumorale (ou SLT) :** Le traitement par MEKINIST en association avec le dabrafénib pourrait entraîner le développement du syndrome de lyse tumorale (SLT). Cet état potentiellement mortel résulte de la destruction rapide des cellules cancéreuses. Pour plus de renseignements sur les effets secondaires du SLT, consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs..**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MEKINIST :**

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

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

**Comment prendre MEKINIST :**

**Prenez MEKINIST :**

- En suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.
- Une fois par jour à jeun au moins 1 heure avant de manger ou 2 heures après un repas. Il est important de prendre MEKINIST **à jeun** (sans avoir mangé). En effet, la nourriture peut modifier la façon dont MEKINIST est absorbé dans l'organisme.
- Environ à la même heure chaque jour.
- Avalez le comprimé entier avec un grand verre d'eau.

- Ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST par jour.
- Aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- **Si vous prenez MEKINIST avec du dabrafénib :**
  - Avalez le comprimé MEKINIST et les capsules de dabrafénib avec un grand verre d'eau.
  - Prenez MEKINIST avec la dose du matin ou du soir de dabrafénib. Votre professionnel de la santé vous indiquera comment prendre le dabrafénib.

### **Dose habituelle :**

**Si vous prenez MEKINIST seul :** Chez l'adulte, la dose quotidienne recommandée de MEKINIST est de 1 comprimé à 2 mg, 1 fois par jour.

**Si vous prenez MEKINIST avec du dabrafénib :** Chez l'adulte, la dose quotidienne recommandée de MEKINIST est de 2 mg 1 fois par jour et celle du dabrafénib est de 150 mg (2 capsules dosées à 75 mg) 2 fois par jour.

Chez l'enfant âgé de 6 ans ou plus, la dose quotidienne recommandée de MEKINIST comprimés est établie en fonction du poids corporel et déterminée par le professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire une dose plus faible si vous avez des effets secondaires ou interrompre votre traitement pour un certain temps.

### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MEKINIST, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée :**

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

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

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

- Diarrhée
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Mal d'estomac
- Perte ou gain de poids
- Sécheresse de la bouche

- Bouche endolorie ou ulcères de la bouche
- Frissons
- Manque d'énergie, sensation de faiblesse, d'être malade ou fatigué
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleur aux articulations ou aux muscles (syndrome pseudogrippal)
- Inflammation des muqueuses
- Enflure du visage, des mains ou des pieds, enflure localisée d'autres tissus
- Enflure autour des yeux
- Déshydratation (manque d'eau ou de liquide dans le corps)
- Mal de tête
- Étourdissements
- Épaississement des couches superficielles de la peau
- Rougeur de la peau, gerçures ou crevasses
- Desquamation possible des paumes, des doigts et de la plante des pieds qui peuvent être accompagnés de picotement et d'une sensation de brûlure
- Acrochordons
- Excroissances semblables à des verrues
- Lésions cutanées
- Effets touchant la peau tels qu'éruptions cutanées, sécheresse de la peau, excroissances semblables à des verrues ou rougeur et/ou enflure
- Épaississement de la peau de couleur brune ou jaunâtre
- Plaques rugueuses et squameuses sur la peau
- Sensibilité accrue de la peau au soleil
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux
- Transpiration excessive
- Sueurs nocturnes
- Douleur aux mains ou aux pieds
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Spasmes musculaires
- Toux
- Essoufflement, respiration laborieuse
- Pression sanguine élevée : MEKINIST peut entraîner ou aggraver une pression sanguine élevée. Votre professionnel de la santé doit surveiller votre pression sanguine durant le traitement par MEKINIST. Informez votre professionnel de la santé si vous avez une pression sanguine élevée, si votre hypertension s'aggrave ou si vous présentez un mal de tête pénible, une sensation de tête légère ou des étourdissements.
- Tension artérielle faible
- Battements cardiaques lents
- Saignements de nez
- Inflammation nasale
- Infection des voies urinaires
- Inflammation des follicules de la peau
- Éruption cutanée avec des cloques remplies de pus
- Anomalies des ongles comme une modification ou une douleur aux ongles, une infection ou une enflure des cuticules

- Problème touchant les nerfs qui peut entraîner de la douleur, une perte de sensation ou des picotements dans les mains et les pieds / une faiblesse musculaire (neuropathie périphérique)

MEKINIST peut altérer les résultats d'analyse de sang. Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé vous fera faire des analyses de sang afin de vérifier l'effet de MEKINIST sur votre sang, votre foie, vos reins et vos muscles.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENTS</b>			
<b>Dermatite acnéiforme</b> : éruption cutanée, éruption semblable à de l'acné, rougeur du visage, sécheresse de la peau ou démangeaisons	✓		
<b>Fièvre</b> (température de 38 °C ou plus) ou tout état fébrile accompagné de frissons, d'hypotension, ou de troubles rénaux			✓
<b>Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang)</b> : fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions			✓
<b>Œdème</b> : enflure généralisée			✓
<b>Saignements graves</b> :			
• Le cerveau (maux de tête, étourdissements ou sensation de faiblesse)			✓
• Les poumons (expectoration de sang ou de caillots de sang)			✓
• Les intestins (vomissements de sang ou d'une matière ressemblant à du marc de café, selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron)			✓
• Autres (saignement des gencives, saignement vaginal inhabituel, sang dans l'urine)		✓	
<b>FRÉQUENTS</b>			
<b>Bloc auriculoventriculaire ou bloc de branche</b> (battements cardiaques irréguliers) : essoufflement, fatigue, étourdissements, quasi-évanouissement et perte de conscience			✓

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
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Cancer épidermoïde de la peau, dont kérato-acanthome</b> (lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas)		✓	
<b>Cellulite</b> (infection des couches inférieures de la peau) : zone de peau rouge, enflée et douloureuse qui peut être chaude ou sensible, fièvre, frissons		✓	
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la sensation de soif, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		✓	
<b>Néphrite tubulo-interstitielle</b> : diminution ou augmentation de la quantité d'urine évacuée, somnolence, confusion, nausées pouvant indiquer une inflammation des reins			✓
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) provoquant : fortes douleurs abdominales, fièvre, accélération du rythme cardiaque, nausées, vomissements, sensibilité à la palpation de l'abdomen			✓
<b>Panniculite</b> (Inflammation de la couche de tissus adipeux située sous la peau) : grosses bosses rouges et sensibles sous la peau		✓	
<b>Papillome</b> (type de cancer de la peau bénin [inoffensif])	✓		
<b>Problèmes cardiaques</b> (diminution de la fraction d'éjection, dysfonctionnement ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque) : impression que le cœur bat trop fort, trop vite ou irrégulièrement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, essoufflement et enflure des jambes		✓	
<b>Problèmes visuels</b> : éclairs lumineux, taches noires ou de couleur (corps flottants), contour flou des objets (halo), perte partielle de la vue. Ces problèmes			

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
peuvent être attribuables aux facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Occlusion veineuse rétinienne</b> : vision trouble ou baisse de la vue. Cela touche habituellement un seul œil et peut survenir soudainement.</li> <li>• <b>Uvéite</b> (inflammation de la couche interne de l'œil) : rougeur et enflure à l'œil, douleur à l'œil, sensation de brûlure ou sensibilité à la lumière, Vision trouble, maux de tête.</li> <li>• <b>Choriorétinopathie</b> (enflure dans l'œil causée par la fuite d'un liquide) entraînant : une vision déformée, affaiblie ou trouble, l'apparition d'une zone sombre au milieu du champ de vision</li> <li>• <b>Œdème papillaire</b> (enflure du disque optique de l'œil) : Vision trouble ou double, papillotements, perte de vision</li> <li>• <b>Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)</b> (détachement de la membrane sensible à la lumière située au fond de l'œil, des couches qui la soutiennent) : Vision trouble ou déformée</li> </ul>		✓    ✓  ✓  ✓  ✓	✓
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Thromboembolie veineuse (caillots sanguins)</b> : 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			✓
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Complications pulmonaires</b> (pneumopathie inflammatoire ou interstitielle – inflammation des poumons) : essoufflement et toux			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Complications digestives</b> : graves maux d'estomac, frissons, fièvre, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, perforation de la paroi de l'intestin			✓
<b>Insuffisance rénale</b> (graves problèmes de reins) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, enflure du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, diminution ou interruption totale des mictions, gain de poids			✓
<b>Nouveau mélanome</b> (grain de beauté de forme ou de couleur anormales, qui grossit ou qui change de forme ou de couleur, nouvelle lésion cutanée)		✓	
<b>Rhabdomyolyse</b> : douleur musculaire inexpliquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, faiblesse généralisée (particulièrement si vous ne vous sentez pas bien), urine brunâtre ou de couleur anormale		✓	
<b>Sarcoïdose</b> (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		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Lymphohistiocytose hémophagocytaire, ou LH</b> (affection du sang caractérisée par un dérèglement du système immunitaire, c.-à-d. que le corps est incapable de lutter contre les maladies) : apparition simultanée de plusieurs symptômes tels que fièvre, enflure des ganglions, ecchymoses (bleus), éruption cutanée, grossissement du foie et/ou de la rate, troubles rénaux ou problèmes cardiaques			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Syndrome de lyse tumorale</b> (destruction rapide des cellules cancéreuses) : apparition simultanée de plusieurs symptômes tels que battements de cœur irréguliers, diminution des mictions, confusion, nausées et vomissements sévères, essoufflement, crampes ou spasmes musculaires			✓

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.*

**Entreposage :**

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

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

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

**Pour en savoir plus sur MEKINIST :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie du produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc->



sc.gc.ca/index-fra.php); vous pouvez aussi consulter le site Web du fabricant <https://www.novartis.ca/fr>, ou téléphoner au 1 800 363-8883.

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 30 mai 2024

MEKINIST est une marque déposée.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **MEKINIST**<sup>MD</sup>

#### Tramétinib pour solution orale

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

Votre cancer pourrait être traité par l'association de MEKINIST avec un autre médicament, le dabrafénib. Si vous prenez MEKINIST en association avec le dabrafénib, veuillez consulter le feuillet de Renseignements sur le médicament pour le patient du dabrafénib en plus du présent feuillet.

#### Mises en garde et précautions importantes

MEKINIST doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux. Les effets secondaires graves comprennent les suivants :

- Problèmes cardiaques
- Problèmes oculaires
- Complications pulmonaires
- Problèmes de peau, y compris de graves cas d'éruption cutanée, avec ou sans infections
- Caillots sanguins dans une veine (thrombose veineuse profonde) et dans les poumons (embolie pulmonaire)
- Saignements abondants dans certains organes (cerveau, poumons, estomac et intestins)

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

- Une forte fièvre

### **Pour quoi MEKINIST est-il utilisé?**

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

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

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

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

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

L'emploi de MEKINIST en poudre pour solution orale n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 1 an ou pesant moins de 8 kg.

### **Comment MEKINIST agit-il?**

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

### **Quels sont les ingrédients contenus dans MEKINIST?**

Ingrédient médicamenteux : tramétinib

Ingrédients non médicinaux : Acide citrique monohydraté, phosphate disodique, saveur de fraise, parahydroxybenzoate de méthyle, sorbate de potassium, sucralose, sulfobutylbétadex sodique.

### **MEKINIST est disponible sous la forme posologique suivante :**

Poudre pour solution orale à 4,7 mg.

### **Ne prenez pas MEKINIST si :**

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MEKINIST afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.**  
**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace tant que vous prenez MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de le prendre. Les pilules, les timbres et les injections ne sont pas efficaces pour prévenir les grossesses parce qu'ils pourraient perdre de leur efficacité pendant que vous prenez MEKINIST et du dabrafénib. Vous devez donc utiliser un autre moyen de contraception lorsque vous prenez les deux médicaments ensemble. Vous ne devez pas tomber enceinte pendant le traitement par MEKINIST mais, le cas échéant, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé. MEKINIST peut être néfaste pour l'enfant à naître.
- allaitez. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par MEKINIST.
- êtes un homme (que vous ayez subi ou non une vasectomie) dont la partenaire est enceinte ou pourrait le devenir. Vous devez utiliser un préservatif et un spermicide lorsque vous avez des relations sexuelles pendant votre traitement par MEKINIST et durant au moins 16 semaines après avoir cessé de prendre MEKINIST. Le dabrafénib peut abaisser le nombre de spermatozoïdes chez les hommes qui prennent ce médicament avec MEKINIST. Il se peut que le nombre de spermatozoïdes ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement par le dabrafénib.
- avez ou avez déjà eu un quelconque **problème cardiaque** comme une insuffisance cardiaque ou des troubles du rythme cardiaque (battements du cœur irréguliers ou altération de l'activité électrique du cœur appelée *allongement de l'intervalle QT*) ou encore si vous présentez un facteur de risque de torsades de pointes (accélération rapide et dangereuse de la fréquence cardiaque). Parmi ces facteurs de risque, on trouve le diabète, un faible taux de potassium, de magnésium ou de calcium et des antécédents de faible fréquence cardiaque ou d'évanouissement. Votre professionnel de la santé doit vérifier votre fonction cardiaque avant que vous commenciez à prendre MEKINIST et pendant le traitement.
- avez un quelconque **problème oculaire** comme le blocage de la veine qui draine l'œil (*occlusion veineuse rétinienne*) ou une enflure dans l'œil qui peut être due à la fuite de liquide (*choriorétinopathie*). Votre professionnel de la santé pourra vous faire examiner les yeux avant de vous prescrire MEKINIST et durant le traitement.
- avez un **problème de peau** comme une éruption cutanée ou une éruption semblable à de l'acné.
- un autre type de cancer est apparu pendant votre traitement par MEKINIST et le dabrafénib.
- un **problème pulmonaire ou respiratoire**, y compris de la difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'essoufflement et de fatigue. Votre professionnel de la santé pourrait prévoir l'examen de vos poumons avant que vous commenciez à prendre MEKINIST.
- avez une **pression sanguine élevée** (hypertension).
- avez une **maladie du foie ou des reins**.
- faites des **caillots de sang**.
- avez ou avez eu des **problèmes de saignements**.
- avez un nombre faible de globules blancs (*neutropénie*).
- avez des problèmes touchant les valvules cardiaques.
- avez un taux élevé de sucre dans votre sang (*diabète*).
- prévoyez de vous faire opérer, ou recevoir des soins dentaires ou d'autres types de soins

médicaux.

### **Autres mises en garde à connaître :**

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

- impression que votre cœur bat trop vite, trop fort ou irrégulièrement
- étourdissements
- fatigue
- sensation d'étourdissement
- essoufflement
- enflure des jambes

**Problèmes visuels :** MEKINIST peut causer des troubles oculaires, y compris la cécité. L'emploi de MEKINIST n'est pas recommandé si vous avez, avez eu ou risquez d'avoir certaines maladies oculaires telles qu'une sensation d'éclairs lumineux, une perte de la vue (**décollement de la rétine**) ou un blocage de la veine qui draine l'œil (**occlusion veineuse rétinienne**). Votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller de faire examiner vos yeux avant de commencer à prendre MEKINIST et pendant le traitement. Votre professionnel de la santé vous demandera d'arrêter de prendre MEKINIST et vous dirigera vers un spécialiste si vous développez des signes et symptômes oculaires notamment :

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

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

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

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

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

- éruption cutanée, rougeur, cloques (ampoules) sur les lèvres ou les yeux, ou dans la bouche,

- peau qui pèle, s'accompagnant ou non de fièvre (**syndrome de Stevens-Johnson**)
- éruption cutanée diffuse, fièvre et enflure des ganglions lymphatiques (**syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [DRESS]**)

**Caillots sanguins : Qu'il soit utilisé seul ou avec du dabrafénib, MEKINIST peut causer des caillots sanguins dans les bras et les jambes**, lesquels pourraient aller se loger dans les poumons ou d'autres parties du corps et entraîner la mort. Consultez immédiatement un professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :

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

**Hémorragies : Qu'il soit utilisé seul ou avec du dabrafénib, MEKINIST peut causer des hémorragies graves**, y compris dans le cerveau, l'estomac ou l'intestin, qui peuvent causer la mort. Une tumeur peut parfois se former dans le cerveau de certains patients. Appelez votre professionnel de la santé et obtenez des soins médicaux immédiatement si vous remarquez des signes de saignements inhabituels tels que les suivants :

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

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

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

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

**Fièvre (température de 38 °C ou plus) : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib peut causer de la fièvre. La fièvre peut survenir plus souvent ou peut être plus sévère lorsque MEKINIST est utilisé avec du dabrafénib. Si vous avez de la fièvre ou que vous sentez que vous devenez fiévreux, arrêtez de prendre MEKINIST ou l'association de MEKINIST et du dabrafénib, si vous prenez ces deux médicaments, et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.** 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. Votre professionnel de la santé pourrait vous

recommander de cesser de prendre MEKINIST pendant le traitement de votre fièvre par d'autres médicaments. Il vous dira quand reprendre le traitement par MEKINIST, s'il y a lieu. Vous pourriez recevoir une dose réduite de médicament, ou votre traitement pourrait être complètement interrompu.

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

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

**Problèmes de foie : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib** peut entraîner des problèmes au foie pouvant évoluer vers des affections graves comme l'hépatite et l'insuffisance hépatique, qui peuvent être mortelles. Votre professionnel de la santé en surveillera l'apparition au moyen d'examens périodiques. Parmi les signes indiquant que votre foie pourrait ne pas fonctionner correctement, on trouve les suivants :

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

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou LH) : L'emploi de MEKINIST avec du dabrafénib** peut entraîner une LH, affection du sang potentiellement mortelle caractérisée par un dérèglement du système immunitaire (c.-à-d. que le corps est incapable de lutter contre les maladies). La LH touche de multiples organes et se manifeste par plusieurs symptômes. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la LH et les autres effets secondaires possibles, consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Syndrome de lyse tumorale (ou SLT) :** Le traitement par MEKINIST en association avec le dabrafénib pourrait entraîner le développement du syndrome de lyse tumorale (SLT). Cet état potentiellement mortel résulte de la destruction rapide des cellules cancéreuses. Pour plus de renseignements sur les effets secondaires du SLT, consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre ».

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs..**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MEKINIST :**

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

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

### **Comment prendre MEKINIST :**

#### **Prenez MEKINIST :**

- En suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.
- Une fois par jour à jeun au moins 1 heure avant de manger ou 2 heures après un repas. Il est important de prendre MEKINIST à jeun (sans avoir mangé). En effet, la nourriture peut modifier la façon dont MEKINIST est absorbé dans l'organisme.
- Environ à la même heure chaque jour.
- Ne prenez pas plus d'une dose de MEKINIST par jour.
- Aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- Prenez MEKINIST avec la dose du matin ou du soir de dabrafénib. Votre professionnel de la santé vous indiquera comment prendre le dabrafénib.

Veillez suivre le mode d'emploi ci-dessous pour savoir comment préparer et prendre la solution orale MEKINIST. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre professionnel de la santé ou votre pharmacien.

### **MODE DE PRÉPARATION – RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

- Pour préparer la solution orale MEKINIST : tapotez la paroi du flacon pour détacher la poudre. Ajoutez 90 mL d'eau distillée ou purifiée dans le flacon de poudre, remettez le bouchon, puis inversez ou agitez doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute (ce qui peut prendre jusqu'à 5 minutes), afin d'obtenir une solution claire. Retirez l'adaptateur de la seringue. Insérez l'adaptateur dans le goulot du flacon de solution reconstituée. Inscrivez la date de mise au rebut. Une fois reconstituée, la solution orale MEKINIST doit être utilisée dans un délai de 35 jours.
- La solution peut être administrée au moyen d'une seringue pour administration orale ou d'une sonde d'alimentation.
- Après la reconstitution, conserver la solution dans son flacon d'origine à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler.

Le professionnel de la santé doit passer en revue les Renseignements sur le médicament pour le patient, y compris les directives d'administration de MEKINIST, avec tout patient qui reçoit la solution orale MEKINIST (ou son aidant), et vérifier que le patient (ou l'aidant) comprend comment administrer la dose quotidienne exacte.

### **MODE D'EMPLOI de MEKINIST**

---

Le présent mode d'emploi contient de l'information sur la façon d'administrer MEKINIST.

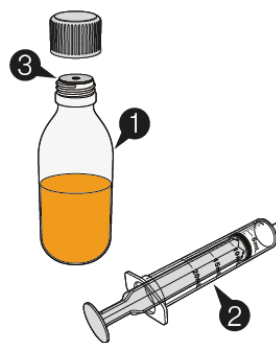
#### **Renseignements importants à connaître avant d'administrer MEKINIST**

---

- 
- Lisez ce mode d'emploi attentivement avant d'utiliser MEKINIST pour la première fois, et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, car de nouveaux renseignements pourraient s'ajouter.
  - La reconstitution de la poudre en solution doit uniquement être effectuée par votre professionnel de la santé.
  - Demandez à votre professionnel de la santé de vous montrer comment administrer MEKINIST correctement. Administrez toujours MEKINIST exactement comme votre professionnel de la santé vous a dit de le faire.
  - Si vous avez des questions sur la façon d'administrer MEKINIST, communiquez avec votre professionnel de la santé.
  - Votre professionnel de la santé vous remettra la solution orale MEKINIST reconstituée dans un flacon ambré. Si l'on vous remet MEKINIST sous forme de poudre, communiquez avec votre professionnel de la santé.
  - N'utilisez pas la solution MEKINIST après la date de mise au rebut (« Jeter après »).
  - Si MEKINIST entre en contact avec la peau, lavez soigneusement la région touchée à l'eau savonneuse. En cas de contact avec les yeux, rincez à grande eau.
  - **Ne jetez pas** les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus. Vous contribuerez ainsi à protéger l'environnement.
- 

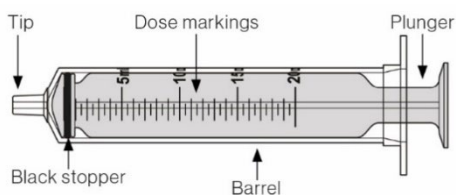
L'emballage de MEKINIST devrait contenir :

1. 1 flacon contenant la solution orale MEKINIST reconstituée
2. 1 seringue pour administration orale
3. 1 adaptateur de flacon (déjà inséré dans le goulot du flacon; **ne retirez pas** l'adaptateur du flacon)



---

### Parties de la seringue pour administration orale réutilisable



Tip : Embout; Dose markings : Graduations; Plunger : Piston; Black stopper : Butoir en caoutchouc noir; Barrel : Cylindre.

---



Lisez les renseignements importants sur MEKINIST ci-dessus, puis passez à la section A pour obtenir les directives d'administration.

## SECTION A. ADMINISTRATION

Pour administrer MEKINIST, vous aurez besoin du matériel suivant :

1. Flaçon contenant la solution
2. Seringue pour administration orale
3. Adaptateur (déjà inséré dans le goulot du flaçon)

Communiquez avec votre professionnel de la santé s'il manque un article (flaçon, seringue ou adaptateur) dans votre emballage.

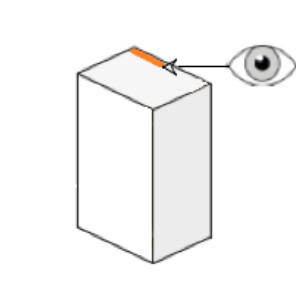
Si vous renversez de la solution MEKINIST ou en cas de contact avec la peau ou les yeux, suivez les directives énoncées à la section **Nettoyage en cas de déversement**.

Lavez-vous les mains et séchez-les avant d'administrer MEKINIST.



1. Vérifiez la date de mise au rebut (« Jeter après ») que votre professionnel de la santé a indiquée sur l'étiquette. N'administrez pas MEKINIST si cette date est passée ou si aucune date n'est indiquée.

**Remarque :** La date de péremption imprimée sur le dessus de la boîte et sur l'étiquette du flaçon **NE S'APPLIQUE PAS** à la solution, mais bien à la poudre seulement.



2. Faites tourner délicatement le flaçon par mouvement de rotation pendant 30 secondes pour mélanger la solution.

- S'il se forme de la mousse, laissez reposer le flaçon jusqu'à ce qu'elle disparaisse.



- 
3. Ouvrez le flacon en poussant le bouchon à l'épreuve des enfants fermement vers le bas et en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

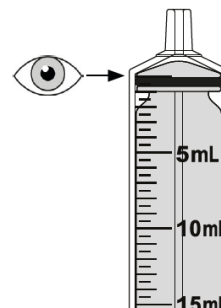


- 
4. Vérifiez si un adaptateur de flacon a déjà été inséré dans le goulot du flacon.

Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire ou s'il vous manque l'adaptateur, consultez votre professionnel de la santé.



- 
5. Poussez le piston dans la seringue pour administration orale jusqu'au fond afin d'expulser l'air de la seringue.



- 
6. Placez le flacon contenant la solution orale préparée sur une surface plane et tenez-le pour qu'il soit stable.

- Enfoncez l'embout de la seringue pour administration orale dans l'ouverture de l'adaptateur de flacon.
- Assurez-vous que la seringue tient solidement à l'adaptateur.

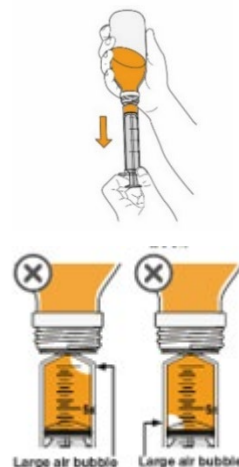


**IMPORTANT :** À cause de la pression d'air, le piston pourrait se déplacer seul lorsque vous mesurez la dose, à l'étape 7. Tenez le piston pour l'empêcher de bouger.

---

7. Retournez soigneusement le flacon à l'envers et tirez sur le piston pour extraire la dose nécessaire. L'embout de la seringue pointant vers le haut, le **dessus** du butoir en caoutchouc noir doit être vis-à-vis la ligne correspondant à la dose prescrite (en mL) sur le cylindre de la seringue.

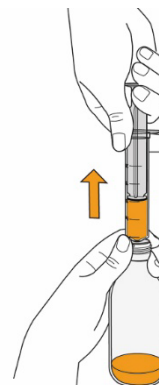
- S'il se forme de grosses bulles d'air dans la seringue, réinjectez le médicament dans le flacon et recommencez l'extraction de la dose. Répétez cette étape jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de bulles d'air dans la seringue.
- **Remarque** : Votre dose pourrait être différente de celle qui figure sur l'image ci-contre.



Large air bubble = Grosse bulle d'air

---

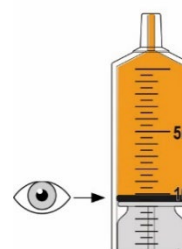
8. Tout en tenant le piston pour le garder en place, retournez le flacon à l'endroit et posez-le sur une surface plane. En tenant toujours le piston pour le garder en place, détachez la seringue pour administration orale du flacon en la tirant doucement droit vers le haut.



---

9. Assurez-vous à nouveau que le **dessus** du butoir en caoutchouc noir est vis-à-vis la ligne correspondant à la dose prescrite. Si ce n'est pas le cas, recommencez les étapes 7 et 8.

- Si vous administrez la solution par la bouche, passez à l'étape 10 ci-dessous.
- Si vous administrez la solution par sonde d'alimentation, passez à la section B.



---

**10. Important :** Si vous administrez le médicament à un enfant, assurez-vous qu'il soit bien assis avec le dos droit.

- Placez l'embout de la seringue pour administration orale dans la bouche de l'enfant en faisant en sorte que l'embout touche l'intérieur d'une des deux joues.
- Poussez lentement et jusqu'au fond le piston de la seringue afin d'administrer la dose complète de MEKINIST.



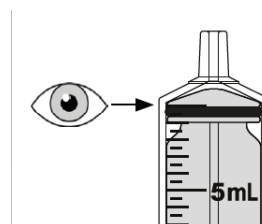
**MISE EN GARDE :** Évitez d'administrer MEKINIST directement dans la gorge ou d'appuyer trop rapidement sur le piston car l'enfant risque de s'étouffer.

---

**11.** Assurez-vous qu'il ne reste plus de solution MEKINIST dans la seringue.

- S'il reste de la solution dans la seringue, administrez-la.

**Remarque :** Si la dose prescrite dépasse la capacité de la seringue, répétez les étapes 5 à 10 jusqu'à ce que la dose totale prescrite ait été administrée.



---

**12. Ne retirez pas** l'adaptateur.

- Remettez le bouchon sur le flacon et tournez-le dans le sens des aiguilles d'une montre pour le fermer.
- Assurez-vous que le bouchon est bien scellé.



---

**13.** Consultez les directives de nettoyage et de conservation aux sections C et D.

---

## SECTION B. ADMINISTRATION PAR SONDE D'ALIMENTATION

---

---

Cette section vise **uniquement** l'administration de MEKINIST par **sonde d'alimentation**.

Si vous administrez MEKINIST par sonde d'alimentation, lisez l'information ci-dessous puis passez à l'étape 1.

- La solution peut être administrée par sonde d'alimentation.
- Utilisez une sonde nasogastrique ou gastrique de calibre **minimum** 4 Fr.
- Utilisez toujours la seringue pour administration orale de 20 mL fournie dans l'emballage pour administrer MEKINIST.
- Vous pourriez avoir besoin d'un adaptateur ENFIT (non compris dans l'emballage) pour raccorder la seringue pour administration orale de 20 mL à la tubulure d'administration.

---

1. Rincez la sonde d'alimentation conformément aux directives du fabricant immédiatement avant d'administrer MEKINIST.

---

2. Suivez les étapes 1 à 9 de la section A, puis passez à l'étape 3 de la présente section.

---

3. Raccordez la seringue de 20 mL contenant MEKINIST à la tubulure d'administration. Vous pourriez avoir besoin d'un adaptateur ENFIT pour effectuer ce raccordement.

---

4. Appuyez sur le piston de la seringue en exerçant une pression égale et continue pour injecter la solution dans la tubulure.

---

5. Assurez-vous qu'il ne reste plus de solution MEKINIST dans la seringue. S'il en reste, injectez-la dans la tubulure.

---

6. Rincez de nouveau la sonde d'administration conformément aux directives du fabricant.

---

7. Passez à la section C pour le nettoyage de la seringue réutilisable.

---

### **SECTION C. NETTOYAGE DE LA SERINGUE RÉUTILISABLE**

---

Si vous renversez de la solution MEKINIST suivez les directives énoncées à la section **Nettoyage en cas de déversement**.

Rangez la seringue pour administration orale séparément des autres articles de cuisine.

- 
1. Remplissez un verre d'eau tiède savonneuse.



- 
2. Placez l'embout de la seringue pour administration orale dans le verre d'eau tiède savonneuse. Aspirez de l'eau dans la seringue et expulsez-la de la seringue à 4 ou 5 reprises.



- 
3. Retirez le piston du cylindre de la seringue.



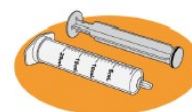
- 
4. Rincez le verre, le piston et le cylindre sous l'eau tiède du robinet.



- 
5. Laissez le piston et le cylindre sécher à l'air sur un essuie-tout propre avant de les réutiliser.

Gardez toujours la seringue hors de la portée des enfants.

**Remarque :** Utilisez une nouvelle seringue pour administration orale chaque fois que vous ouvrez un nouveau flacon de MEKINIST.



---

### Nettoyage en cas de déversement

Suivez ces directives si vous renversez de la solution orale MEKINIST :

- Mettez des gants en plastique.
- Épongez bien toute la solution à l'aide d'un matériel absorbant, par exemple des essuie-tout.
- Mettez le matériel absorbant dans un sac en plastique refermable.
- Essuyez toutes les surfaces exposées à la solution au moyen d'un tampon d'alcool.
- Mettez le sac, les gants et les tampons d'alcool dans un autre sac en plastique et scellez le sac.

Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser du sac de plastique et de tout médicament que vous n'utilisez plus.

---

### SECTION D. CONSERVATION

---

---

### Solution prête à l'emploi

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

Conservez la solution dans son flacon d'origine en position verticale, à une température inférieure à 25 °C.

**Ne congelez pas** le flacon.

Rangez le flacon en position droite dans sa boîte en carton, à l'abri de la lumière directe, en gardant le bouchon bien scellé.

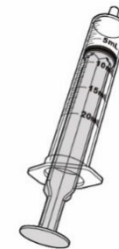
**N'utilisez pas** la solution après la date de mise au rebut (« Jeter après »).



---

### Seringue pour administration orale

- Gardez la seringue pour administration orale hors de la vue et de la portée des enfants.
- Rangez la seringue pour administration orale propre et sèche dans la boîte contenant la poudre ou la solution.



---

### MISE AU REBUT

- Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments que vous n'utilisez plus ou dont la date de péremption est passée.
- Utilisez une nouvelle seringue pour administration orale chaque fois que vous ouvrez un nouveau flacon de MEKINIST. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des seringues que vous n'utilisez plus.
- **Ne jetez pas** les médicaments dans les eaux usées ou les ordures ménagères.

---

### Dose habituelle :

La dose recommandée de MEKINIST en poudre pour solution orale est établie en fonction du poids corporel et déterminée par le professionnel de la santé.

Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire une dose plus faible si vous avez des effets secondaires ou interrompre votre traitement pour un certain temps.

### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MEKINIST, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

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

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

- Diarrhée
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Diminution de l'appétit
- Mal d'estomac
- Perte ou gain de poids
- Sécheresse de la bouche
- Bouche endolorie ou ulcères de la bouche
- Frissons
- Manque d'énergie, sensation de faiblesse, d'être malade ou fatigué
- Fatigue, frissons, mal de gorge, douleur aux articulations ou aux muscles (syndrome pseudogrippal)
- Inflammation des muqueuses
- Enflure du visage, des mains ou des pieds, enflure localisée d'autres tissus
- Enflure autour des yeux
- Déshydratation (manque d'eau ou de liquide dans le corps)
- Mal de tête
- Étourdissements
- Épaississement des couches superficielles de la peau
- Rougeur de la peau, gerçures ou crevasses
- Desquamation possible des paumes, des doigts et de la plante des pieds qui peuvent être accompagnés de picotement et d'une sensation de brûlure
- Acrochordons
- Excroissances semblables à des verrues
- Lésions cutanées
- Effets touchant la peau tels qu'éruptions cutanées, sécheresse de la peau, excroissances semblables à des verrues ou rougeur et/ou enflure
- Épaississement de la peau de couleur brune ou jaunâtre
- Plaques rugueuses et squameuses sur la peau
- Sensibilité accrue de la peau au soleil
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux
- Transpiration excessive
- Sueurs nocturnes



- Douleur aux mains ou aux pieds
- Douleurs articulaires
- Douleurs musculaires
- Spasmes musculaires
- Toux
- Essoufflement, respiration laborieuse
- Pression sanguine élevée : MEKINIST peut entraîner ou aggraver une pression sanguine élevée. Votre professionnel de la santé doit surveiller votre pression sanguine durant le traitement par MEKINIST. Informez votre professionnel de la santé si vous avez une pression sanguine élevée, si votre hypertension s'aggrave ou si vous présentez un mal de tête pénible, une sensation de tête légère ou des étourdissements.
- Tension artérielle faible
- Battements cardiaques lents
- Saignements de nez
- Inflammation nasale
- Infection des voies urinaires
- Inflammation des follicules de la peau
- Éruption cutanée avec des cloques remplies de pus
- Anomalies des ongles comme une modification ou une douleur aux ongles, une infection ou une enflure des cuticules
- Problème touchant les nerfs qui peut entraîner de la douleur, une perte de sensation ou des picotements dans les mains et les pieds / une faiblesse musculaire (neuropathie périphérique)

MEKINIST peut altérer les résultats d'analyse de sang. Pendant votre traitement, votre professionnel de la santé vous fera faire des analyses de sang afin de vérifier l'effet de MEKINIST sur votre sang, votre foie, vos reins et vos muscles.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENTS</b>			
<b>Dermatite acnéiforme</b> : éruption cutanée, éruption semblable à de l'acné, rougeur du visage, sécheresse de la peau ou démangeaisons	✓		
<b>Fièvre</b> (température de 38 °C ou plus) ou tout état fébrile accompagné de frissons, d'hypotension, ou de troubles rénaux			✓
<b>Hyponatrémie (baisse du taux de sodium dans le sang)</b> : fatigue, confusion, contractions musculaires, convulsions			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>				
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement	
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas		
<b>Œdème</b> : enflure généralisée			✓	
<b>Saignements graves</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le cerveau (maux de tête, étourdissements ou sensation de faiblesse)</li> <li>• Les poumons (expectoration de sang ou de caillots de sang)</li> <li>• Les intestins (vomissements de sang ou d'une matière ressemblant à du marc de café, selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron)</li> <li>• Autres (saignement des gencives, saignement vaginal inhabituel, sang dans l'urine)</li> </ul>		✓	✓	✓
<b>FRÉQUENTS</b>				
<b>Bloc auriculoventriculaire ou bloc de branche</b> (battements cardiaques irréguliers) : essoufflement, fatigue, étourdissements, quasi-évanouissement et perte de conscience			✓	
<b>Cancer épidermoïde de la peau, dont kérato-acanthome</b> (lésion, verrue ou bosse rougeâtre, qui saigne ou ne guérit pas)		✓		
<b>Cellulite</b> (infection des couches inférieures de la peau) : zone de peau rouge, enflée et douloureuse qui peut être chaude ou sensible, fièvre, frissons		✓		
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la sensation de soif, mictions fréquentes, peau sèche, maux de tête, vision trouble et fatigue		✓		
<b>Néphrite tubulo-interstitielle</b> : diminution ou augmentation de la quantité d'urine évacuée, somnolence, confusion, nausées pouvant indiquer une inflammation des reins			✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) provoquant : fortes douleurs abdominales, fièvre, accélération du rythme cardiaque,			✓	

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
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
nausées, vomissements, sensibilité à la palpation de l'abdomen			
<b>Panniculite</b> (Inflammation de la couche de tissus adipeux située sous la peau) : grosses bosses rouges et sensibles sous la peau		✓	
<b>Papillome</b> (type de cancer de la peau bénin [inoffensif])	✓		
<b>Problèmes cardiaques</b> (diminution de la fraction d'éjection, dysfonctionnement ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque) : impression que le cœur bat trop fort, trop vite ou irrégulièrement, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, essoufflement et enflure des jambes		✓	
<p><b>Problèmes visuels</b> : éclairs lumineux, taches noires ou de couleur (corps flottants), contour flou des objets (halo), perte partielle de la vue. Ces problèmes peuvent être attribuables aux facteurs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Occlusion veineuse rétinienne</b> : vision trouble ou baisse de la vue. Cela touche habituellement un seul œil et peut survenir soudainement.</li> <li>• <b>Uvéite</b> (inflammation de la couche interne de l'œil) : rougeur et enflure à l'œil, douleur à l'œil, sensation de brûlure ou sensibilité à la lumière, Vision trouble, maux de tête.</li> <li>• <b>Choriorétinopathie</b> (enflure dans l'œil causée par la fuite d'un liquide) entraînant : une vision déformée, affaiblie ou trouble, l'apparition d'une zone sombre au milieu du champ de vision</li> <li>• <b>Cœdème papillaire</b> (enflure du disque optique de l'œil) : Vision trouble ou double, papillotements, perte de vision</li> <li>• <b>Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien</b></li> </ul>			✓

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>(EPR)</b> (détachement de la membrane sensible à la lumière située au fond de l'œil, des couches qui la soutiennent) : Vision trouble ou déformée		✓	
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>Thromboembolie veineuse (caillots sanguins)</b> : 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			✓
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Complications pulmonaires</b> (pneumopathie inflammatoire ou interstitielle – inflammation des poumons) : essoufflement et toux			✓
<b>Complications digestives</b> : graves maux d'estomac, frissons, fièvre, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sanglantes, perforation de la paroi de l'intestin			✓
<b>Insuffisance rénale</b> (graves problèmes de reins) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, enflure du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, diminution ou interruption totale des mictions, gain de poids			✓
<b>Nouveau mélanome</b> (grain de beauté de forme ou de couleur anormales, qui grossit ou qui change de forme ou de couleur, nouvelle lésion cutanée)		✓	
<b>Rhabdomyolyse</b> : douleur musculaire inexplicquée, sensibilité ou faiblesse musculaire, faiblesse généralisée (particulièrement si vous ne vous sentez pas bien), urine brunâtre ou de couleur anormale		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Sarcoïdose</b> (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		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Lymphohistiocytose hémophagocytaire, ou LH</b> (affection du sang caractérisée par un dérèglement du système immunitaire, c.-à-d. que le corps est incapable de lutter contre les maladies) : apparition simultanée de plusieurs symptômes tels que fièvre, enflure des ganglions, ecchymoses (bleus), éruption cutanée, grossissement du foie et/ou de la rate, troubles rénaux ou problèmes cardiaques			✓
<b>Syndrome de lyse tumorale</b> (destruction rapide des cellules cancéreuses) : apparition simultanée de plusieurs symptômes tels que battements de cœur irréguliers, diminution des mictions, confusion, nausées et vomissements sévères, essoufflement, crampes ou spasmes musculaires			✓

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.*

### **Entreposage :**

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) jusqu'au moment de la reconstitution.

Conservez la poudre dans le contenant d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Gardez le bouchon bien scellé.

Après la reconstitution, conservez la solution dans son flacon d'origine en position verticale, à une température inférieure à 25 °C. Ne pas congeler. Jetez toute solution inutilisée 35 jours après la reconstitution.

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

### **Pour en savoir plus sur MEKINIST :**

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

Ce dépliant a été préparé par Novartis Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 30 mai 2024

MEKINIST est une marque déposée.