

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMEKTOVI^{MD}

Comprimés de binimétinib

Comprimés à 15 mg pour la voie orale

Inhibiteur de protéine kinase

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de l'approbation initiale :
02 mars 2021

M.D. d'Array BioPharma Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

Numéro de contrôle de la présentation : 237410

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	11
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	12
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	13
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	20
7.1.3 Enfants.....	20
7.1.4 Personnes âgées	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	22
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	24

8.4	Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	24
8.5	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants	26
8.6	Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.....	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	27
9.1	Encadré sur les interactions médicamenteuses graves.....	27
9.2	Aperçu	27
9.3	Interactions médicament-médicament	27
9.4	Interactions médicament-aliment	28
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	28
9.6	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	28
9.7	Interactions médicament-mode de vie	28
10	MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action.....	28
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique.....	29
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	31
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
14	ESSAIS CLINIQUES.....	33
14.1	Méthodes et données démographiques.....	33
14.2	Résultats	35
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MEKTOVI (binimétinib) est indiqué, en association avec l'encorafénib, pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* objectivée par une épreuve validée.

Les données cliniques à l'appui de l'emploi de MEKTOVI pour le traitement de patients porteurs d'une mutation V600 du gène *BRAF* ne portent que sur les mutations V600E et V600K.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité de MEKTOVI n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité de MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées*).

2 CONTRE-INDICATIONS

MEKTOVI (binimétinib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, *voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Les effets indésirables importants ci-dessous ont été recensés lors d'études cliniques sur l'administration concomitante de MEKTOVI avec de l'encorafénib :

- Dysfonctionnement du ventricule gauche (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire)
- Thromboembolie veineuse (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire)
- Hémorragies graves (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique)
- Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien et occlusion veineuse rétinienne (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle)
- Pneumopathie interstitielle (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)
- Rhabdomyolyse (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant qu'un patient ne commence à prendre MEKTOVI en association avec l'encorafénib, il doit subir un test validé qui confirme qu'il est porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée pour MEKTOVI est de 45 mg (3 comprimés de 15 mg) administrés 2 fois par jour par voie orale, à environ 12 heures d'intervalle, en association avec l'encorafénib, jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. MEKTOVI peut être pris avec ou sans nourriture.

Consulter la monographie de l'encorafénib pour obtenir des renseignements posologiques complets sur ce médicament.

Modifications posologiques

La prise en charge des effets indésirables du traitement peut nécessiter une interruption temporaire ou l'abandon définitif de celui-ci, ou une réduction de la dose administrée (voir le Tableau 1 et le Tableau 2).

S'il y a arrêt temporaire du traitement par l'encorafénib, il faut interrompre le traitement par MEKTOVI. En cas d'abandon définitif du traitement par l'encorafénib, cesser le traitement par MEKTOVI.

Les réductions de la dose de MEKTOVI qui s'imposent en cas d'effets indésirables associés au médicament sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 – Recommandations relatives à la réduction de la dose de MEKTOVI

Mesure	Posologie recommandée
Première réduction de la dose	30 mg 2 fois par jour par voie orale
Modifications subséquentes	Abandon définitif du traitement par MEKTOVI si le patient est incapable de tolérer la prise de 30 mg du médicament 2 fois par jour par voie orale

Pour obtenir des renseignements sur la posologie de l'encorafénib et les modifications posologiques recommandées, consulter la monographie de ce médicament.

Les modifications posologiques qui s'imposent en cas d'effets indésirables associés à MEKTOVI sont présentées au Tableau 2.

Tableau 2 – Modifications posologiques recommandées pour MEKTOVI en cas d'effets indésirables

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Modification de la posologie de MEKTOVI
<i>Cardiomyopathie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Diminution absolue > 10 % par rapport au départ de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), qui est par ailleurs inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN), en l'absence de symptômes 	<p>Interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 4 semaines et évaluer la FEVG toutes les 2 semaines.</p> <p>Reprendre le traitement par MEKTOVI à une dose réduite si tous les critères suivants sont remplis :</p> <ul style="list-style-type: none"> FEVG ≥ LIN, <u>et</u> diminution absolue de la FEVG par rapport au départ ≤ 10 %, <u>et</u> absence de symptômes. <p>S'il n'y a pas eu de rétablissement de la FEVG en l'espace de 4 semaines, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance cardiaque congestive symptomatique ou diminution absolue > 20 % par rapport au départ de la FEVG, qui est par ailleurs inférieure à la LIN 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<i>Thromboembolie veineuse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire (EP) non compliquée 	<p>Interrompre le traitement par MEKTOVI.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> EP menaçant le pronostic vital 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<i>Rétinopathie séreuse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle)</i>	

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Modification de la posologie de MEKTOVI
<ul style="list-style-type: none"> Rétinopathie séreuse symptomatique / décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien 	<p>Interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 10 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression et de disparition des symptômes, reprendre le traitement à la même dose. En l'absence de régression, reprendre le traitement par MEKTOVI en réduisant la dose d'un palier ou cesser définitivement ce traitement.
<i>Occlusion veineuse rétinienne (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Tous les grades 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<i>Uvéite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 à 3 	<p>Devant une uvéite de grade 1 ou 2 qui ne répond pas à un traitement oculaire spécifique ou devant une uvéite de grade 3, interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 6 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si l'uvéite passe du grade 1 au grade 0, reprendre le traitement à la même dose. Si l'uvéite passe du grade 2 ou 3 au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 4 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<i>Pneumopathie interstitielle (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 	<p>Interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. S'il n'y a pas eu de régression en l'espace de 4 semaines, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 ou 4 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Modification de la posologie de MEKTOVI
<i>Hépatotoxicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Hausse du taux d'ASAT ou du taux d'ALAT de grade 2 	Poursuivre le traitement par MEKTOVI à la même dose. <ul style="list-style-type: none"> • S'il n'y a pas eu de régression en l'espace de 2 semaines, interrompre le traitement par MEKTOVI jusqu'à une régression au grade 0 ou 1 ou jusqu'au retour à la valeur préthérapeutique/initiale, puis reprendre le traitement à la même dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Hausse du taux d'ASAT ou du taux d'ALAT de grade 3 ou 4 	<i>Voir Autres effets indésirables.</i>
<i>Rhabdomyolyse ou élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Élévation asymptomatique du taux de CPK de grade 4, ou • Élévation du taux de CPK de tout grade associée à des symptômes ou à une atteinte rénale 	Interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 4 semaines. <ul style="list-style-type: none"> • En cas de régression au grade 0 ou 1, reprendre le traitement à une dose réduite. • S'il n'y a pas eu de régression en l'espace de 4 semaines, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<i>Effets indésirables cutanés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 	S'il n'y a pas eu de régression en l'espace de 2 semaines, interrompre le traitement par MEKTOVI jusqu'à une régression au grade 0 ou 1. Puis, reprendre le traitement à la même dose, s'il s'agit du premier épisode, ou à une dose réduite, s'il s'agit d'une récurrence.
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 	Interrompre le traitement par MEKTOVI jusqu'à une régression au grade 0 ou 1. Puis, reprendre le traitement à la même dose, s'il s'agit du premier épisode, ou à une dose réduite, s'il s'agit d'une récurrence.
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Modification de la posologie de MEKTOVI
<i>Autres effets indésirables (y compris l'hémorragie) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique)^b</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Réurrence d'un épisode de grade 2 Premier épisode de grade 3 	<p>Interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression au grade 0 ou 1 ou de retour à la valeur préthérapeutique/initiale, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Premier épisode de grade 4 	<p>Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI ou</p> <p>Interrompre le traitement par MEKTOVI pendant une période maximale de 4 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de régression au grade 0 ou 1 ou de retour à la valeur préthérapeutique/initiale, reprendre le traitement à une dose réduite. En l'absence de régression, cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Réurrence d'un épisode de grade 3 	Envisager l'abandon définitif du traitement par MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Réurrence d'un épisode de grade 4 	Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI.

- a) Version 4.03 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (CTCAE du NCI)
- b) Il est déconseillé de modifier la dose de MEKTOVI lorsqu'il est administré en association avec l'encorafénib en cas d'apparition des effets indésirables suivants : érythrodysesthésie palmoplantaire, tumeur non cutanée porteuse d'une mutation du gène *RAS* et allongement de l'intervalle QTc.

Consulter la monographie de l'encorafénib pour prendre connaissance des modifications posologiques qui s'imposent en cas d'effets indésirables associés à ce médicament.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (*voir* 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique

MEKTOVI en association avec l'encorafénib n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance hépatique légère (*voir* 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'insuffisance rénale (*voir* 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de MEKTOVI chez les enfants (*voir* 1 INDICATIONS, Enfants).

4.3 Reconstitution

Sans objet

4.4 Administration

Les comprimés MEKTOVI (binimétinib) doivent être avalés entiers avec de l'eau et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de MEKTOVI et qu'il lui reste moins de 6 heures avant l'administration de la prochaine dose, il doit sauter la dose oubliée. Ne pas prendre de dose additionnelle de MEKTOVI en cas de vomissements après l'administration; prendre la dose suivante au moment prévu.

5 SURDOSAGE

Aucun traitement particulier n'est recommandé en cas de surdosage de MEKTOVI. Étant donné que le binimétinib se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 97 %, une hémodialyse se révélera probablement inefficace pour le traitement d'un surdosage de MEKTOVI.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques/ teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 15 mg	Dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (de source végétale), cellulose microcristalline Enrobage : oxyde de fer jaune, oxyde ferrosoferrique, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane

Comprimés MEKTOVI

Comprimés pelliculés, ovales, biconvexes, non sécables, jaunes/jaune foncé, portant l'inscription « A » gravée d'un côté dans une police stylisée et l'inscription « 15 » gravée de l'autre côté. Les comprimés MEKTOVI sont offerts en flacons de 180.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

MEKTOVI (binimétinib) est indiqué en association avec l'encorafénib. Pour obtenir des renseignements additionnels sur les mises en garde et les précautions relatives au traitement par l'encorafénib, consulter la monographie de ce médicament.

Pour déterminer si les patients sont de bons candidats au traitement par MEKTOVI, il faut confirmer la présence d'une mutation V600 du gène *BRAF* au moyen d'une épreuve validée.

Appareil cardiovasculaire

Hypertension

L'hypertension ou l'aggravation d'une hypertension existante peut survenir lors du traitement par le binimétinib. Il faut prendre la tension artérielle au début du traitement et pendant toute sa durée, et maîtriser l'hypertension, le cas échéant, par un traitement standard. En cas d'hypertension sévère, l'arrêt temporaire du binimétinib est recommandé jusqu'à la maîtrise de l'hypertension (*voir* 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Cardiomyopathie

Des cas de cardiomyopathie se manifestant par une dysfonction ventriculaire gauche associée à une diminution symptomatique ou asymptomatique de la fraction d'éjection ont été signalés chez des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Lors de l'essai COLUMBUS, des signes évocateurs d'une cardiomyopathie (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] sous la limite inférieure de la normale [LIN] définie par l'établissement et diminution absolue de la FEVG ≥ 10 % par rapport au départ, mise en évidence par une échocardiographie ou une angiocardiographie isotopique [MUGA]) ont été décelés chez 7 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Une dysfonction ventriculaire gauche de grade 3 a été observée chez 1,6 % des patients. Le temps médian écoulé avant un premier épisode de dysfonction ventriculaire gauche (tous grades confondus) était de 3,6 mois (min.-max. : 0-21 mois) chez les patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib. En tout, 87 % des cas de cardiomyopathie observés chez les

patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib se sont résorbés.

Évaluer la fraction d'éjection en effectuant une échocardiographie ou une angiocardiographie isotopique avant l'instauration du traitement et 1 mois après celle-ci, puis tous les 2 à 3 mois pendant le traitement. L'innocuité de MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib n'a pas été établie chez les patients qui avaient dès le départ une fraction d'éjection inférieure à 50 % ou à la LIN définie par l'établissement. Il faut surveiller étroitement les patients qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire pendant le traitement par MEKTOVI.

Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Thromboembolie veineuse (TEV)

Lors de l'essai COLUMBUS, des cas de TEV ont été observés chez 6 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib, et une embolie pulmonaire s'est déclarée chez 3,1 % de ces patients. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée en vue d'évaluer les effets de MEKTOVI sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. MEKTOVI pourrait influencer légèrement sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Étant donné que des accès de fatigue et de troubles visuels ont été signalés durant le traitement par MEKTOVI, les patients qui sont traités par ce médicament doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent le volant ou qu'ils utilisent une machine potentiellement dangereuse.

Systeme hématopoïétique

Hémorragie

Des hémorragies peuvent survenir chez les patients qui reçoivent MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Lors de l'essai COLUMBUS, des épisodes hémorragiques ont été observés

chez 19 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib, et ces épisodes étaient de grade ≥ 3 chez 3,2 % d'entre eux. Les manifestations hémorragiques les plus fréquentes ont été les hémorragies gastro-intestinales, notamment les hémorragies rectales (4,2 %), les hématochésies (3,1 %) et les hémorragies hémorroïdaires (1 %). Des cas d'hématurie ont été signalés chez 2,6 % des patients. Des cas d'hémorragie cérébrale fatale associée à l'apparition ou à la progression de métastases cérébrales ont été observés chez 1,6 % des patients.

Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction hépatique

Hépatotoxicité

L'administration de MEKTOVI en association avec l'encorafénib peut entraîner une hépatotoxicité. Dans le cadre de l'essai COLUMBUS, les incidences des élévations de grade 3 ou 4 des résultats des épreuves de la fonction hépatique enregistrées chez les patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib étaient les suivantes : 6 % dans le cas du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), 2,6 % dans le cas du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) et 0,5 % dans le cas du taux de phosphatase alcaline. Il n'y a eu aucun cas d'élévation de grade 3 ou 4 du taux sérique de bilirubine.

Surveiller les résultats des épreuves de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par MEKTOVI, puis tous les mois pendant le traitement, et à la fréquence dictée par l'état clinique du patient. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Appareil locomoteur

Rhabdomyolyse

Une rhabdomyolyse peut se déclarer chez les patients qui reçoivent MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Lors de l'essai COLUMBUS, une élévation du taux sérique de créatine phosphokinase (CPK) a été observée chez 58 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Un cas de rhabdomyolyse a été signalé chez 1 (0,1 %) des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation du gène *BRAF* qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib (n = 690).

Surveiller les taux de CPK et de créatinine avant l'instauration du traitement par MEKTOVI, puis périodiquement pendant le traitement, et à la fréquence dictée par l'état clinique du patient. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonction visuelle

Rétinopathie séreuse

Lors de l'essai COLUMBUS, une rétinopathie séreuse a été observée chez 20 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib; il s'agissait plus précisément d'un décollement de la rétine dans 8 % des cas et d'un œdème maculaire dans 6 % des cas. En tout, 8 % des patients ont eu une rétinopathie séreuse symptomatique, mais aucun cas de cécité n'a été signalé. Aucun patient n'a abandonné le traitement par MEKTOVI pour cause de rétinopathie séreuse; en revanche, une interruption du traitement ou une réduction de la dose se sont imposées chez 6 % des patients concernés. Le temps médian écoulé avant le premier épisode de rétinopathie séreuse (tous grades confondus) était de 1,2 mois (min.-max. : 0-17,5 mois).

Il faut évaluer les patients à chaque visite afin de déceler tout symptôme évocateur de l'apparition ou de l'aggravation d'un trouble visuel. Si un symptôme évocateur de l'apparition ou de l'aggravation d'un trouble visuel (p. ex., baisse de la vision centrale, vision brouillée ou perte de la vue) est décelé, il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique dans les plus brefs délais. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement

celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Occlusion veineuse rétinienne

L'occlusion veineuse rétinienne (OVR) est un effet de classe connu des inhibiteurs de MEK, qui peut survenir chez les patients qui reçoivent MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Parmi les patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation du gène *BRAF* qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib (n = 690), 1 patient a été aux prises avec une OVR (0,1 %).

L'innocuité de MEKTOVI n'a pas été établie chez les patients qui ont des antécédents d'OVR ou qui présentent des facteurs de risque d'OVR, tels qu'un glaucome non maîtrisé ou des antécédents de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité.

Faire passer un examen ophtalmologique à tout patient qui signale une perte aiguë de la vue ou tout autre trouble visuel, et ce, dans un délai de 24 heures. Cesser définitivement le traitement par MEKTOVI chez les patients qui ont une OVR objectivée (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Uvéite

Des cas d'uvéite, y compris des cas d'iritis et d'iridocyclite, ont été signalés chez des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Lors de l'essai COLUMBUS, l'incidence de l'uvéite s'est établie à 4 % chez les patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib.

Il faut évaluer les patients à chaque visite afin de déceler tout symptôme évocateur de l'apparition ou de l'aggravation d'un trouble visuel. Si un symptôme évocateur de l'apparition ou de l'aggravation d'un trouble visuel (p. ex., baisse de la vision centrale, vision brouillée ou perte de la vue) est décelé, il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique dans les plus brefs délais. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS*

INDÉSIRABLES).

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle, y compris des cas de pneumonite, se sont déclarés chez 2 (0,3 %) des patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation du gène *BRAF* qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib (n = 690). Évaluer tout symptôme ou toute anomalie pulmonaire inexplicables évolutifs ou venant d'apparaître en vue de déceler une éventuelle pneumopathie interstitielle. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique *et* 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Santé sexuelle

Reproduction

Test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant l'instauration du traitement par MEKTOVI.

Contraception

MEKTOVI peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (*voir* 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes). Il faut conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par MEKTOVI et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

Il faut conseiller aux hommes dont la partenaire est enceinte, possiblement enceinte ou apte à procréer d'utiliser une méthode de contraception barrière efficace pendant le traitement par MEKTOVI et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose du traitement.

Fertilité

Aucune donnée n'a été recueillie chez l'humain quant à l'effet du binimétinib sur la fertilité.

Appareil tégumentaire

Cancers cutanés

Lors de l'essai COLUMBUS, des cas de carcinome épidermoïde cutané, dont le kérato-acanthome, et de carcinome basocellulaire ont été observés chez 2,6 % et 1,6 % des patients, respectivement, ayant reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'un premier carcinome épidermoïde cutané/kérato-acanthome était de 5,8 mois (min.-max. : 1-9 mois).

Effectuer des examens de la peau avant l'instauration du traitement, puis tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Toute lésion cutanée suspecte devra être excisée et soumise à un examen dermatopathologique. Indiquer aux patients de communiquer sans tarder avec leur médecin s'ils constatent l'apparition de nouvelles lésions cutanées. Il est déconseillé de modifier la dose administrée en cas d'apparition d'un nouveau cancer primitif cutané.

Éruptions cutanées

Des éruptions cutanées peuvent survenir chez les patients qui reçoivent MEKTOVI en association avec l'encorafénib. Lors de l'essai COLUMBUS, l'incidence d'éruptions cutanées s'est établie à 26,0 % chez les patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib, 1,0 % des patients ont subi des éruptions cutanées de grade 3 ou 4.

Procéder à un examen de la peau avant la mise en route du traitement par MEKTOVI et à intervalles réguliers pendant celui-ci. Réduire la dose administrée, interrompre le traitement par MEKTOVI ou cesser définitivement celui-ci en fonction de la sévérité de l'effet indésirable (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation du binimétinib pendant la grossesse. Étant donné son mode d'action et les résultats des études sur la reproduction animale, MEKTOVI peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte (*voir* 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action *et* 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). MEKTOVI ne doit pas être administré aux femmes enceintes. Les patientes qui deviennent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques auxquels le fœtus pourrait être exposé. Informer les femmes du risque auquel un fœtus pourrait être exposé. Conseiller aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par MEKTOVI et pendant au moins 1 mois après l'administration de la dernière dose du médicament.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence du binimétinib ou de ses métabolites actifs dans le lait maternel ou sur les effets du binimétinib sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson allaité associé à MEKTOVI, conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par MEKTOVI ni au cours des 3 jours qui suivent l'administration de la dernière dose du médicament.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les enfants et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Parmi les 690 patients atteints d'un mélanome porteur d'une mutation du gène *BRAF* qui ont reçu MEKTOVI (45 mg 2 fois par jour) en association avec l'encorafénib administré 1 fois par jour, à des doses comprises entre 300 et 600 mg, dans le cadre de divers essais cliniques, on comptait 20 % de patients âgés de 65 à 74 ans et 8 % de patients âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients plus jeunes quant à l'innocuité ou à l'efficacité de MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib.

Les effets indésirables les plus fréquents et dont l'incidence était plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans étaient la diarrhée, le prurit ainsi que l'élévation des taux de gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) et de phosphatase alcaline sanguine.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib a été décrite chez 192 patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* qui ont reçu MEKTOVI (45 mg 2 fois par jour) en association avec l'encorafénib (450 mg 1 fois par jour) dans le cadre d'un essai comparatif avec traitement actif, sans insu et à répartition aléatoire (essai COLUMBUS).

Les effets indésirables ($\geq 20\%$) les plus fréquents chez les patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib étaient la fatigue, les nausées, la diarrhée, les vomissements, la constipation, la douleur abdominale, les céphalées, les éruptions cutanées, l'hyperkératose, l'élévation du taux sanguin de créatinine kinase, un trouble visuel, l'arthralgie et la myopathie.

Des effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 57,8 % des patients traités par MEKTOVI en association avec l'encorafénib et chez 63,4 % des patients traités par du vémurafénib. Des effets indésirables ont mené à l'interruption du traitement par MEKTOVI chez 33 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib; il s'agissait le plus souvent de cas de dysfonction ventriculaire gauche (6 %) et de rétinopathie séreuse (5 %). En tout, 19 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib ont subi des effets indésirables ayant nécessité une réduction de la dose de MEKTOVI, dont les plus fréquents étaient la dysfonction ventriculaire gauche (3 %), la rétinopathie séreuse (3 %) et la colite (2 %). Par ailleurs, 5 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib ont été aux prises avec des effets indésirables ayant mené à l'abandon définitif du traitement par MEKTOVI. Les effets indésirables qui ont le plus souvent motivé l'abandon définitif du traitement par MEKTOVI sont l'hémorragie (2 %) et les céphalées (1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les patients qui présentaient les caractéristiques suivantes ont été exclus de l'essai COLUMBUS (voir 14 ESSAIS CLINIQUES) : antécédents de syndrome de Gilbert, anomalie de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, allongement de l'intervalle QTc (> 480 ms), hypertension non maîtrisée et signes évocateurs d'une occlusion veineuse rétinienne ou antécédents d'une telle occlusion. La durée médiane de l'exposition au traitement a été de 11,8 mois chez les patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib et de 6,2 mois chez ceux qui ont reçu le vémurafénib.

Le Tableau 4 fait état des effets indésirables observés lors de l'essai COLUMBUS.

Tableau 4 – Effets indésirables survenus chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib lors de l'essai COLUMBUS^a

Effet indésirable	MEKTOVI (45 mg 2 f.p.j.) + encorafénib (450 mg 1 f.p.j.) N = 192		Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)
Affections hématologiques et lymphatiques				
Anémie	15	4	8	2
Troubles oculaires				
Troubles visuels ^c	20	0	2	0
Rétinopathie séreuse/DEPR ^c	20	3	2	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	41	2	34	2

Effet indésirable	MEKTOVI (45 mg 2 f.p.j.) + encorafénib (450 mg 1 f.p.j.) N = 192		Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)
Diarrhée	37	3	34	2
Vomissements ^c	30	2	16	1
Douleur abdominale ^c	28	4	16	1
Constipation	22	0	7	< 1
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue ^c	43	3	46	7
Pyrexie ^c	18	4	30	0
Œdème périphérique ^c	13	1	15	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie ^c	26	< 1	46	6
Myopathie ^c	23	0	22	< 1
Douleur aux extrémités	11	1	13	1
Affections du système nerveux				
Céphalées ^c	22	2	20	< 1
Étourdissements ^c	15	3	4	0
Neuropathie périphérique ^c	12	1	13	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Hyperkératose ^c	23	< 1	50	1

Effet indésirable	MEKTOVI (45 mg 2 f.p.j.) + encorafénib (450 mg 1 f.p.j.) N = 192		Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 ^b (%)
Éruption cutanée ^c	22	1	53	13
Sécheresse cutanée ^c	16	0	26	0
Alopécie ^c	14	0	38	0
Prurit ^c	13	< 1	21	1
Affections vasculaires				
Hémorragie ^c	19	3	9	2
Hypertension ^c	12	6	11	3

a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

b) Les seuls effets indésirables de grade 4 qui ont été observés étaient la diarrhée (n = 1) et l'hémorragie (n = 3), dans le groupe MEKTOVI + encorafénib, et la constipation (n = 1), dans le groupe vémurafénib.

c) Terme qui englobe de nombreux termes privilégiés connexes.

DEPR : décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les autres effets indésirables d'importance clinique qui sont survenus chez < 10 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l'encorafénib dans le cadre de l'essai COLUMBUS sont les suivants :

Affections gastro-intestinales : *colite (2,1 %), pancréatite (1,0 %)*;

Affections du système immunitaire : *réaction d'hypersensibilité au médicament (0,5 %)*;

Affections du système nerveux : *parésie faciale (1,0 %)*;

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : *panniculite (1,0 %)*.

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Le Tableau 5 fait état des anomalies décelées dans les résultats d'analyses lors de l'essai COLUMBUS.

Tableau 5 – Anomalies des résultats d’analyses observées chez ≥ 10 % des patients qui ont reçu MEKTOVI en association avec l’encorafénib lors de l’essai COLUMBUS (tous grades confondus)^a

Anomalies des résultats d'analyses	MEKTOVI (45 mg 2 f.p.j.) + encorafénib (450 mg 1 f.p.j.) N = 192		Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 186	
	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)	Tous grades confondus (%)	Grades 3 et 4 (%)
Résultats hématologiques				
Baisse du taux d'hémoglobine	37	4	34	2
Baisse du nombre de leucocytes	13	0	10	< 1
Baisse du nombre de lymphocytes	13	2	30	7
Baisse du nombre de neutrophiles	13	3	5	< 1
Résultats biochimiques				
Hausse du taux de créatinine	93	4	92	1,1
Hausse du taux de créatine phosphokinase	58	5	4	0
Hausse du taux de gamma-glutamyltranspeptidase	45	12	34	5
Hausse du taux d'ALAT	29	6	27	2
Hausse du taux de glucose	28	5	20	3
Hausse du taux d'ASAT	27	3	24	2
Hausse du taux de phosphatase alcaline	21	< 1	36	2
Baisse du taux de sodium		4	15	< 1
Hausse du taux de magnésium	10	1	26	≤ 1

a) Grades définis selon la version 4.03 des CTCAE du NCI

8.5 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques chez les enfants

Sans objet

8.6 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Sans objet

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré sur les interactions médicamenteuses graves

Sans objet

9.2 Aperçu

Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été associée à MEKTOVI.

9.3 Interactions médicament-médicament

Études cliniques

Effets des inducteurs ou des inhibiteurs de l'UGT1A1 sur le binimétinib : Ni le génotype UGT1A1 et ni le tabagisme (inducteur de l'UGT1A1) n'exercent d'effets d'importance clinique sur l'exposition au binimétinib. Selon des simulations réalisées à l'aide d'un modèle pharmacocinétique physiologique, il faut s'attendre à un faible risque d'interaction médicamenteuse d'importance clinique entre le binimétinib (MEKTOVI) et l'atazanavir (inhibiteur de l'UGT1A1). Toutefois, comme ce risque n'a pas été évalué en bonne et due forme lors d'un essai clinique, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT1A1.

Aucune variation de l'exposition au binimétinib n'a été observée lorsque MEKTOVI a été administré en association avec l'encorafénib.

Effets du binimétinib sur les substrats des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP) : Le binimétinib n'a pas influé sur l'exposition à un substrat de la CYP3A4 sensible (midazolam).

Effets des agents réducteurs de l'acidité gastrique sur le binimétinib : L'exposition (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; ASC) au binimétinib n'a pas varié en présence d'un agent réducteur de l'acidité gastrique (rabéprazole).

Études in vitro

Effets du binimétinib sur les substrats des isoenzymes du CYP : Le binimétinib n'est pas un inhibiteur de la CYP1A2, de la CYP2C9, de la CYP2D6 ou de la CYP3A dont les effets dépendent du temps.

Effets des protéines de transport sur le binimétinib : Le binimétinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Le binimétinib n'est pas un substrat des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1, OATP1B3 et OATP2B1 ni du transporteur de cations organiques OCT1.

Effets du binimétinib sur les protéines de transport : Le binimétinib est un faible inhibiteur de l'OAT3. Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique causée par le binimétinib sur les autres protéines de transport n'est attendue.

9.4 Interactions médicament-aliment

MEKTOVI peut être pris avec ou sans nourriture (*voir* 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi si le binimétinib interagissait avec des plantes médicinales.

9.6 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi si le binimétinib influait sur les résultats d'examens de laboratoire.

9.7 Interactions médicament-mode de vie

Sans objet

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le binimétinib est un inhibiteur réversible non compétitif de l'ATP bloquant l'activité de MEK1 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*; protéine kinase activée par les mitogènes et activant ERK de type 1) et de MEK2. Les protéines MEK sont des protéines

régulatrices qui agissent en amont de la voie ERK (*extracellular signal-related kinase*; kinase régulée par un signal extracellulaire). Dans des systèmes acellulaires, le binimétinib a inhibé la phosphorylation et la viabilité de la protéine kinase ERK. In vitro, le binimétinib a inhibé la phosphorylation dépendant de MEK de lignées de cellules de mélanome humain exprimant une protéine *BRAF* mutante. In vivo, le binimétinib a inhibé la phosphorylation de la protéine kinase ERK et la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes murines porteuses d'une mutation du gène *BRAF*.

Traitement d'association avec l'encorafénib

Le binimétinib et l'encorafénib (voir la monographie de l'encorafénib) ciblent deux protéines kinase distinctes de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. L'administration concomitante de ces deux médicaments s'est traduite par une augmentation de l'activité antiproliférative in vitro à l'égard des lignées cellulaires porteuses d'une mutation du gène *BRAF* et par une augmentation de l'activité antitumorale dans des modèles in vivo de xénogreffe de mélanome humain porteur de la mutation V600E du gène *BRAF*. En outre, l'association du binimétinib et de l'encorafénib a retardé l'apparition d'une résistance chez les souris ayant reçu une xénogreffe de mélanome humain porteur de la mutation V600E du gène *BRAF* comparativement à l'utilisation de l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie.

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Aucun allongement d'importance clinique de l'intervalle QT n'a été observé après l'administration en monothérapie de MEKTOVI à 45 mg 2 fois par jour.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du binimétinib ont été étudiées chez des sujets en bonne santé et chez des patients porteurs de tumeurs solides. Après l'administration biquotidienne du binimétinib, l'accumulation du médicament est 1,5 fois plus élevée, et le coefficient de variation (CV %) de l'ASC est < 40 % à l'état d'équilibre. L'exposition générale au binimétinib est à peu près proportionnelle à la dose.

Absorption : Après l'administration orale d'une dose de binimétinib, au moins 50 % de celle-ci sont absorbés. Le temps médian écoulé avant l'atteinte de la C_{\max} (T_{\max}) est de 1,6 heure.

Effet des aliments : L'administration d'une dose unique de 45 mg de MEKTOVI à des sujets en bonne santé avec un repas hypercalorique riche en matières grasses (contenant à peu près 150 calories provenant de protéines, 350 calories provenant de glucides et 500 calories provenant de lipides) n'a eu aucun effet sur leur exposition à cet agent.

Distribution : Le binimétinib se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 97 %, et le rapport entre les concentrations sanguine et plasmatique du médicament est de 0,72. La moyenne géométrique (CV %) du volume apparent de distribution du binimétinib est de 92 L (45 %).

Métabolisme : La principale voie métabolique empruntée par le binimétinib est la glucuroconjugaison, qui contribue au métabolisme du médicament dans une proportion pouvant atteindre 61 %. L'UGT1A1 en est le principal isoforme, sa contribution pouvant atteindre une proportion de 50,9 %. Les autres voies métaboliques empruntées par le binimétinib sont la N-désalkylation, l'hydrolyse de la fonction amide, et la perte de l'éthane-diol de la chaîne latérale. L'exposition au métabolite actif M3 du binimétinib, dont la formation est catalysée par la CYP1A2 et la CYP2C19, représente 8,6 % de l'exposition à ce médicament. Après l'administration orale d'une dose unique de 45 mg de binimétinib radiomarqué, quelque 60 % de la substance radioactive circulant dans le plasma (d'après l'ASC) était attribuable au binimétinib.

Élimination : Le binimétinib a une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) moyenne (CV %) de 3,5 heures (28,5 %), et sa clairance apparente est de 20,2 L/h (24 %).

Après l'administration orale d'une dose unique de 45 mg de binimétinib radiomarqué, 62 % de la dose administrée ont été récupérés dans les fèces (dont 32 % sous forme inchangée), et 31 %, dans les urines (dont 6,5 % sous forme inchangée).

Populations particulières et états pathologiques

L'âge (20 à 94 ans), le sexe et le poids corporel (de 42 à 168 kg) n'exercent aucun effet d'importance clinique sur l'exposition générale au binimétinib. L'incidence de la race ou du groupe ethnique sur la pharmacocinétique du binimétinib n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique : Aucune variation d'importance clinique de l'exposition au binimétinib (ASC et C_{max}) n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère

(bilirubinémie totale $> 1 \times \text{LSN}$ et $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'ASAT, ou bilirubinémie totale $\leq \text{LSN}$ et taux d'ASAT $> \text{LSN}$), comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale (bilirubinémie totale $\leq \text{LSN}$ et taux d'ASAT $\leq \text{LSN}$). L'ASC du binimétinib a doublé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie totale $> 1,5$ et $\leq 3 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'ASAT) ou sévère (bilirubinémie totale $> 3 \times \text{LSN}$, quel que soit le taux d'ASAT). Lorsqu'on tient compte de l'exposition au binimétinib libre, cette hausse peut approximativement tripler en présence d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (*voir* 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : Aucune variation d'importance clinique de l'exposition au binimétinib n'a été observée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] $\leq 29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver ce médicament à une température comprise entre 15 et 30 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Éliminer le produit médicamenteux inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

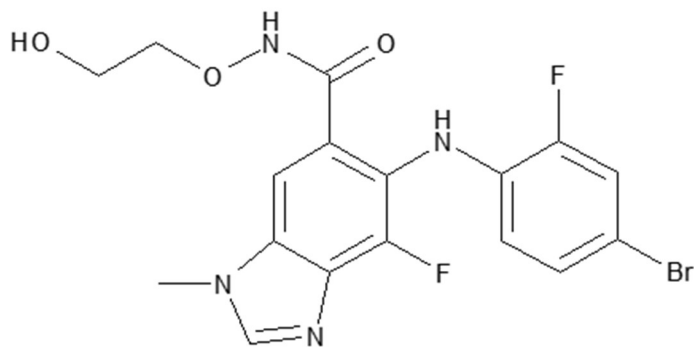
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : binimétinib

Nom chimique : 5-[(4-bromo-2-fluorophényl)amino]-4-fluoro-*N*-(2-hydroxyéthoxy)-1-méthyl-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

Formule et masse moléculaires : C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₃ et masse moléculaire de 441,2 daltons

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le binimétinib est une poudre blanche tirant vers le jaune pâle. En milieu aqueux, il est légèrement soluble à un pH de 1, très légèrement soluble à un pH de 2 et pratiquement insoluble à un pH \geq 4,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Méthodes et données démographiques

Tableau 6 – Résumé du plan de l'essai COLUMBUS sur le mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF*

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)
COLUMBUS (CMEK162B2301)	Essai comparatif avec traitement actif, multicentrique, sans insu et à répartition aléatoire	MEKTOVI (45 mg 2 f.p.j.) + encorafénib (450 mg 1 f.p.j.); voie orale	n = 192
		Encorafénib (300 mg 1 f.p.j.); voie orale	n = 194
		Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.); voie orale	n = 191

L'efficacité et l'innocuité de MEKTOVI en association avec l'encorafénib ont été comparées à celle du vémurafénib dans le cadre d'un essai de phase III comparatif avec traitement actif, multicentrique et multinational, sans insu et à répartition aléatoire (essai COLUMBUS). Pour être admis à cet essai, les patients devaient être atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF* mise en évidence par un test de dépistage des mutations du gène *BRAF*. Ils pouvaient déjà avoir reçu une immunothérapie adjuvante ainsi qu'une immunothérapie pour le traitement d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique. En revanche, les traitements antérieurs par un inhibiteur de BRAF ou par un inhibiteur de MEK étaient interdits. Lors de la répartition aléatoire, les patients ont été stratifiés en fonction du stade de leur mélanome selon la

classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (stades IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b vs stade IVM1c), de leur indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs 1) et de l'utilisation antérieure d'une immunothérapie pour le traitement d'un mélanome non résecable ou métastatique (oui ou non). La population en intention de traiter (IT) était composée de tous les patients soumis à la répartition aléatoire.

Les patients ont été répartis aléatoirement (selon un rapport de 1:1:1) pour recevoir MEKTOVI à raison de 45 mg 2 fois par jour en association avec l'encorafénib à raison de 450 mg 1 fois par jour (MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib), l'encorafénib à raison de 300 mg 1 fois par jour ou le vémurafénib à raison de 960 mg 2 fois par jour. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à l'apparition d'effets toxiques inacceptables. Seuls les résultats observés dans le groupe ayant reçu la posologie approuvée (MEKTOVI à 45 mg administré en association avec l'encorafénib à 450 mg) sont présentés ci-dessous.

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité ayant servi à comparer MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib au vémurafénib était la survie sans progression (SSP) selon une évaluation centrale indépendante effectuée à l'insu. Les autres paramètres d'efficacité de l'essai comprenaient la survie globale (SG), ainsi que le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), qui ont fait l'objet d'une évaluation centrale.

Tableau 7 – Données démographiques et caractéristiques initiales des patients (essai COLUMBUS)

	MEKTOVI (45 mg 2 f.p.j.) + encorafénib (450 mg 1 f.p.j.) N = 192	Vémurafénib (960 mg 2 f.p.j.) N = 191
Âge (ans) Médiane (min.-max.)	57,0 (20-89)	56,0 (21-82)
Groupe d'âge, n (%)		
< 65	132 (68,8)	140 (73,3)
≥ 65	60 (31,3)	51 (26,7)
Sexe, n (%)		
Féminin	77 (40,1)	80 (41,9)
Masculin	115 (59,9)	111 (58,1)
Race, n (%)		
Blancs	181 (94,3)	166 (86,9)
Asiatiques	5 (2,6)	8 (4,2)
Autochtones	0	2 (1,0)
Autre/inconnue/manquante	6 (3,1)	15 (7,8)
Mutation du gène <i>BRAF</i>, n (%)		

V600E	170 (88,5)	168 (88,0)
V600K	22 (11,5)	22 (11,5)
V600E et K	0	1 (0,5)
Indice fonctionnel ECOG au début de l'étude, n (%)		
0	136 (70,8)	140 (73,3)
1	56 (29,2)	51 (26,7)
Traitement antinéoplasique antérieur, n (%)		
Médicament	62 (32,3)	59 (30,9)
Intervention chirurgicale	146 (76,0)	157 (82,2)
Radiothérapie	30 (15,6)	25 (13,1)
Immunothérapie antérieure^a, n (%)		
Oui	57 (29,7)	57 (29,8)
Non	43 (70,3)	43 (70,2)
Stade lors de l'admission à l'étude, n (%)		
IIIB/IIIC	9 (4,7)	11 (5,7)
IV M1A/M1B	60 (31,2)	55 (28,8)
IV M1C et hausse du taux de LDH	50 (26,0)	36 (18,8)
IV M1C et taux de LDH normal	73 (38,0)	89 (46,6)
Nombre d'organes touchés au début de l'étude^b, n (%)		
1	47 (24,5)	45 (23,6)
2	58 (30,2)	59 (30,9)
3	45 (23,4)	42 (22,0)
> 3	42 (21,9)	45 (23,6)
Taux de LDH au début de l'étude^c, n (%)		
Faible	0	0
Normal	137 (71,4)	139 (72,8)
Élevé	55 (28,6)	52 (27,2)

a) Pour le traitement des métastases ou à titre adjuvant. Les interférons/interleukines sont les agents auxquels on avait recouru le plus souvent; 7 patients avaient reçu de l'ipilimumab et 1 patient, des anti-PD1/anti-PD-L1. b) Pour les patients dont le cancer avait atteint le stade IIIB ou IIIC lors de l'admission à l'étude, le nombre d'organes touchés au début de l'étude est égal à 1 (la peau). c) Les catégories « faible » et « élevé » sont établies à partir de la gamme des valeurs normales établies.

14.2 Résultats

MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib a entraîné une amélioration statistiquement significative de la SSP comparativement au vémurafénib. Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au tableau 8 et illustrés par la figure 1.

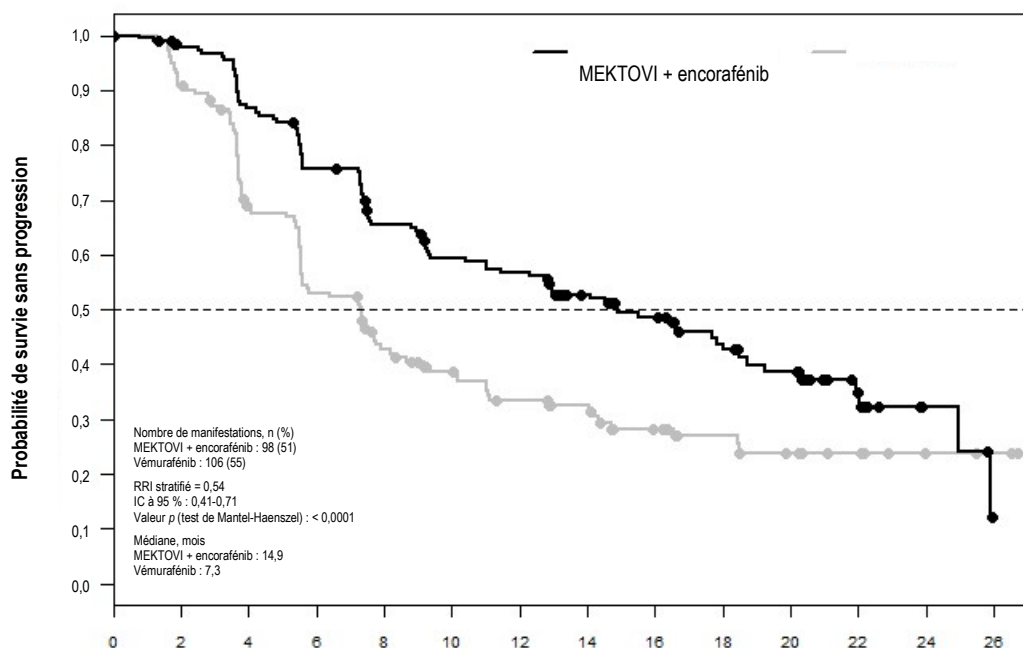
Tableau 8 – Résultats relatifs à l'efficacité de l'essai COLUMBUS

	MEKTOVI administré en association avec l'encorafénib N = 192	Vémurafénib N = 191
Survie sans progression		
Nombre de manifestations (%)	98 (51)	106 (55)
Progression de la maladie	88 (46)	104 (54)
Décès	10 (5)	2 (1)
SSP médiane (IC à 95 %), mois	14,9 (11-18,5)	7,3 (5,6-8,2)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,54 (0,41-0,71)	
Valeur p^b	< 0,0001	
Survie globale^c		
Nombre de manifestations (%)	105 (55)	127 (67)
SG médiane (IC à 95 %), mois	33,6 (24,4-39,2)	16,9 (14,0-24,5)
RRI (IC à 95 %) ^a	0,61 (0,47-0,79)	
Taux de réponse globale		
Répondeurs (TRG %)	121 (63 %)	77 (40 %)
IC à 95 %	56-70 %	33-48 %
RC	8 %	6 %
RP	55 %	35 %
DR		
DR médiane (IC à 95 %), mois	16,6 (12,2-20,4)	12,3 (6,9-16,9)

DR : durée de la réponse; IC : intervalle de confiance; NE : non estimable; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RRI : rapport des risques instantanés; SG : survie globale; SSP : survie sans progression; TRG : taux de réponse globale

- a) Estimé au moyen d'un modèle de régression à risques proportionnels de Cox et corrigé en fonction des facteurs de stratification suivants : stade selon la classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (stades IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b vs stade IVM1c) et indice fonctionnel ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs 1)
- b) Calculée au moyen d'un test de Mantel-Haenszel stratifié en fonction des mêmes facteurs
- c) Analyse provisoire réalisée à partir des données colligées 17,6 mois après l'analyse de la SSP

Figure 1 – Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression lors de l’essai COLUMBUS



Nombre de patients à risque	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
MEKTOVI + encorafénib	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
Vémurafénib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les évaluations toxicologiques du binimétinib comprenaient des études sur l’administration d’une dose unique ainsi que des études sur l’administration de doses multiples pendant 28 jours et 6 mois à des rats Sprague-Dawley et pendant 28 jours et 9 mois à des macaques de Buffon.

Lors de l’étude sur la toxicité aiguë menée chez des rats, le binimétinib a été bien toléré sur le

plan clinique à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg et 300 mg/kg chez les rats mâles et femelles, respectivement. Les principales observations ont été une perte de poids transitoire et réversible, une diminution de la consommation d'aliments et des altérations microscopiques de la minéralisation dans des tissus mous choisis qui n'étaient pas réversibles chez les rats après une période de rétablissement de 14 jours. À la dose sans effet nocif de 30 mg/kg (rats mâles seulement), les marges d'exposition (ASC₁₂) étaient de 37 fois l'exposition pertinente chez l'humain.

Lors d'études sur la toxicité de doses multiples pendant une période allant jusqu'à 26 semaines chez les rats et 39 semaines chez les singes, le binimétinib a été toléré, sur le plan clinique, aux doses de 10 mg/kg/jour et de 2 mg/kg/jour, respectivement. À la dose sans effet nocif, les marges d'exposition (ASC₁₂) par rapport à l'exposition pertinente chez l'humain étaient 5 et 0,7 fois supérieures chez le rat et le singe, respectivement. Lors de l'étude portant sur l'administration de doses multiples pendant 6 mois chez des rats, les principales observations ont été la perte de poils et l'inflammation cutanée accompagnée d'érosion, d'ulcération et de formation de croûtes dans tous les groupes, effets qui étaient réversibles aux doses de 1 et de 3 mg/kg/jour. La minéralisation des tissus mous n'a pas été une observation toxicologique associée à l'administration du binimétinib pendant cette étude. Lors de l'étude portant sur l'administration de doses multiples pendant 9 mois chez des singes, les principales observations ont été l'inflammation et l'intolérance gastro-intestinales associées à des altérations secondaires connexes des valeurs biochimiques et hématologiques. Ces derniers effets étaient légers et réversibles à la dose sans effet nocif observable de 2 mg/kg/jour chez les singes. Ces résultats sur la toxicité chez des espèces animales sont conformes, en général, à la pharmacologie des inhibiteurs de MEK.

Carcérogénicité

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel carcinogène du binimétinib.

Génotoxicité

Le binimétinib ne s'est pas révélé génotoxique lors du test de mutation bactérienne inverse, de la recherche d'aberrations chromosomiques au sein de cellules de mammifères ou d'études visant à évaluer la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée expressément sur les effets du binimétinib sur la fertilité chez l'animal. Aucune anomalie notable des organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été

observée lors des études de toxicologie générale menées chez le rat et le singe.

Dans le cadre des études sur la toxicité pour la reproduction, l'administration du binimétinib à des rates durant l'organogenèse à des doses ≥ 30 mg/kg/jour (doses associées à une exposition à peu près 37 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée, soit 45 mg 2 fois par jour, d'après l'ASC) a entraîné une toxicité maternelle, une diminution du poids des fœtus et une augmentation des anomalies de l'ossification.

L'administration du binimétinib à des lapines gravides durant l'organogenèse à des doses ≥ 10 mg/kg/jour (doses associées à une exposition à peu près 5 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée, soit 45 mg 2 fois par jour, d'après l'ASC) a entraîné une toxicité maternelle, une diminution du poids corporel des fœtus, une augmentation des malformations et une augmentation du nombre de pertes d'embryons après l'implantation, y compris du nombre d'avortements totaux. Une augmentation significative de l'incidence de la communication interventriculaire et des altérations du tronc pulmonaire a été observée lorsque le binimétinib a été administré à la dose de 20 mg/kg/jour (dose associée à une exposition moins de 8 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose clinique recommandée, soit 45 mg 2 fois par jour).

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT.**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrMEKTOVI^{MD}

Comprimés de binimétinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MEKTOVI** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MEKTOVI** sont disponibles.

Vous prendrez MEKTOVI en association avec un autre médicament appelé *encorafénib* pour le traitement de votre mélanome. Vous devez lire le présent feuillet, ainsi que celui qui contient les renseignements destinés aux patients traités par l'encorafénib.

Mises en garde et précautions importantes

- **Problèmes cardiaques y compris l'insuffisance cardiaque** : MEKTOVI peut faire que votre cœur travaille moins bien ou aggraver un problème cardiaque existant. Votre professionnel de la santé s'assurera que votre cœur fonctionne normalement avant et pendant votre traitement.
- **Caillots sanguins** : Des cas de **thrombose veineuse profonde** (caillots sanguins dans les bras ou les jambes) et d'**embolie pulmonaire** (caillots sanguins dans les poumons) potentiellement mortels ont été signalés chez des patients traités par MEKTOVI.
- **Hémorragie** : MEKTOVI peut causer de graves problèmes de saignements, y compris dans l'estomac, l'intestin ou le cerveau, qui pourraient entraîner la mort.
- **Problèmes aux yeux** : MEKTOVI peut causer :
 - un **décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien** (décollement de la couche interne de l'œil);
 - une **occlusion de la veine rétinienne** (blocage dans la veine qui éloigne le sang de l'œil).

Ces problèmes aux yeux peuvent rendre aveugle.

- **Maladie pulmonaire interstitielle** : MEKTOVI peut entraîner une inflammation ou la formation de tissus cicatriciels dans les poumons.
- **Rhabdomyolyse** (dégradation des muscles) : MEKTOVI peut causer des problèmes musculaires pouvant être sévères. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang pour rechercher la présence de problèmes musculaires avant et pendant le traitement.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir plus sur ces effets secondaires graves.

Pourquoi utilise-t-on MEKTOVI?

MEKTOVI est utilisé chez l'adulte, en association avec un autre médicament (l'encorafénib) pour traiter un type de cancer de la peau appelé « mélanome ». Ce cancer de la peau doit remplir les conditions suivantes :

- montrer une mutation (un changement) du gène *BRAF*;
- s'être propagé à d'autres parties du corps ou ne pas pouvoir être enlevé par chirurgie.

Avant que vous commenciez à prendre MEKTOVI, on vous fera passer un test pour confirmer que ce traitement vous convient.

L'emploi de MEKTOVI n'est pas approuvé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Comment MEKTOVI agit-il?

MEKTOVI cible une protéine appelée « MEK » qui stimule la croissance des cellules cancéreuses.

Les mutations du gène *BRAF* peuvent causer la production de protéines qui favorisent la croissance du mélanome. L'encorafénib cible ces protéines.

Ensemble, MEKTOVI et l'encorafénib peuvent aider à ralentir ou à arrêter la croissance du mélanome.

Quels sont les ingrédients de MEKTOVI?

Ingrédient médicinal : binimétinib

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, oxyde de fer jaune, oxyde ferrosferrique, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium (de source végétale), cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Sous quelle forme se présente MEKTOVI?

Comprimés à 15 mg

MEKTOVI ne doit pas être utilisé si :

vous êtes allergique au binimétinib ou à tout autre ingrédient de ce médicament.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre MEKTOVI. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez, ou avez déjà eu, des problèmes cardiaques, par exemple une insuffisance cardiaque;
- faites de l'hypertension (haute pression);
- avez, ou avez déjà eu, des problèmes aux yeux, dont :
 - une **rétinopathie séreuse** (accumulation de liquide derrière la rétine);
 - une **uvéïte** (inflammation d'une partie de l'enveloppe de l'œil);
 - une **occlusion de la veine rétinienne**; ou
 - un **glaucome** (augmentation non maîtrisée de la pression dans l'œil);
- avez des douleurs ou des faiblesses musculaires;
- avez déjà eu des caillots sanguins;
- avez de la difficulté à respirer;
- avez, ou avez déjà eu, des problèmes de foie ou de reins;
- présentez une intolérance au lactose, car MEKTOVI renferme du lactose.

Autres mises en garde

Hypertension (haute pression) : MEKTOVI peut élever votre pression artérielle. Votre professionnel de la santé prendra votre pression artérielle avant et pendant le traitement par MEKTOVI. Si votre pression artérielle s'élève trop, votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire un médicament pour traiter l'hypertension.

Problèmes au foie : MEKTOVI peut causer des problèmes de foie. Avant et pendant le traitement par MEKTOVI, votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang qui lui indiqueront comment fonctionne votre foie.

Autres problèmes aux yeux : MEKTOVI peut causer :

- une **rétinopathie séreuse**, y compris un **œdème maculaire** (enflure de la macula);
- une **uvéïte**, dont :

- l'**iritis** (inflammation de la partie colorée de l'œil);
- l'**iridocyclite** (inflammation de la partie colorée de l'œil et des muscles et des tissus qui favorisent l'obtention d'une image nette).

Votre professionnel de la santé examinera vos yeux à chaque visite pour déceler l'apparition ou l'aggravation d'un problème aux yeux. Votre médecin pourrait vous envoyer consulter un spécialiste de la vue.

Changements cutanés (éruptions et cancer de la peau) : MEKTOVI, pris avec l'encorafénib, peut causer des changements de la peau, y compris des éruptions cutanées et d'autres cancers de la peau. Les autres cancers de la peau comprennent le carcinome épidermoïde, le kérato-acanthome et le carcinome basocellulaire. Tout au long du traitement, votre professionnel de la santé examinera votre peau. Il recherchera l'apparition d'autres cancers de la peau pendant le traitement par MEKTOVI et jusqu'à six mois après la fin de celui-ci. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous notez des changements sur votre peau pendant et après le traitement.

Voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour en savoir plus sur les renseignements présentés ci-dessus et sur d'autres effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement

Femmes traitées :

- Si vous êtes enceinte, apte à concevoir ou croyez que vous êtes enceinte, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre MEKTOVI si vous êtes enceinte. Il pourrait avoir des effets nocifs sur le bébé à naître.
- Si vous êtes apte à concevoir :
 - Votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant le début du traitement par MEKTOVI.
 - Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez MEKTOVI et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
 - Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou si vous croyez l'être pendant le traitement par MEKTOVI.

- N'allaitiez PAS durant votre traitement par MEKTOVI ni pendant au moins 3 jours après la prise de la dernière dose. Consultez un professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Hommes traités :

- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par MEKTOVI.
- Pendant le traitement par MEKTOVI, vous devez utiliser un condom chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui est enceinte, qui l'est peut-être ou qui est apte à le devenir. Continuez d'utiliser des condoms pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose du médicament.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire sexuelle tombe enceinte ou croit l'être pendant votre traitement par MEKTOVI.

Fertilité : On ignore si MEKTOVI peut altérer votre fertilité. Aucune étude n'a été menée chez l'humain pour évaluer la fertilité. Si vous avez des questions à ce sujet, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Conduite automobile et utilisation de machines : MEKTOVI peut entraîner de la fatigue et des problèmes de la vue. Avant de conduire ou d'effectuer d'autres tâches qui nécessitent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à MEKTOVI.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Le produit ci-dessous pourrait interagir avec MEKTOVI :

- atazanavir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Comme MEKTOVI est pris avec l'encorafénib, veuillez aussi lire le feuillet de ce produit pour en savoir plus sur d'autres interactions avec l'encorafénib.

Comment prendre MEKTOVI?

- Prenez ce médicament exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre

pharmacien.

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.
- MEKTOVI peut être pris avec ou sans nourriture.
- Prenez MEKTOVI pendant toute la durée prescrite par votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre le médicament à moins que votre professionnel de la santé ne vous dise de le faire.

Dose habituelle

Dose quotidienne totale recommandée pour l'adulte :

- 90 mg (45 mg deux fois par jour) : Prendre 3 comprimés de 15 mg (45 mg) deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, soit une dose quotidienne de 90 mg.

Vous recevrez aussi un autre médicament : l'encorafénib.

Votre professionnel de la santé vous indiquera comment vous devez prendre ce second médicament, ainsi que la dose qui convient.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé diminue la dose ou interrompe le traitement temporairement ou définitivement dans les situations suivantes :

- vous présentez certains effets secondaires;
- votre maladie s'aggrave;
- votre traitement par l'encorafénib est arrêté.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de MEKTOVI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose et s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Reprenez ensuite votre horaire habituel.
- S'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose, sautez la dose oubliée.

Attendez et prenez la prochaine dose selon l'horaire habituel. Ne prenez pas de comprimés additionnels pour remplacer la dose oubliée.

- Si vous vomissez après avoir pris MEKTOVI, ne prenez pas une autre dose. Prenez la dose suivante selon l'horaire habituel.

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

Lorsque vous prenez MEKTOVI, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme MEKTOVI est pris avec l'encorafénib, veuillez aussi lire le feuillet de ce produit pour en savoir plus sur les effets secondaires possibles de l'encorafénib.

Les effets secondaires de MEKTOVI comprennent les suivants :

- maux de tête, étourdissements
- maux de ventre, diarrhée, vomissements, nausées, constipation
- éruptions cutanées, sécheresse de la peau, démangeaisons,
- épaissement des couches externes de la peau
- rougeur, irritation ou craquellement de la peau
- perte ou éclaircissement des cheveux
- fièvre
- enflure, y compris aux mains ou aux pieds
- fatigue
- douleurs articulaires
- douleurs, faiblesse ou spasmes musculaires
- douleur aux membres
- douleurs, perte de sensation ou picotements dans les mains ou les pieds

MEKTOVI peut fausser les résultats des analyses sanguines. Durant votre traitement, votre professionnel de la santé vous demandera de passer des analyses de sang. Il connaîtra ainsi les effets de MEKTOVI sur votre sang, votre cœur, votre pancréas, votre foie, vos reins et vos muscles.

Les effets secondaires graves présentés dans le tableau ci-dessous sont associés au

traitement par MEKTOVI avec l'encorafénib.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse	X		
Problèmes de saignement, y compris les hémorragies : maux de tête, étourdissements ou faiblesse, toux avec crachats de sang, caillots de sang, vomissures contenant du sang ou ressemblant à du café moulu, selles rouges ou noires rappelant le goudron, présence de sang dans les urines, maux de ventre (douleurs abdominales) ou saignements vaginaux inhabituels			X
Problèmes aux yeux, y compris les suivants : <ul style="list-style-type: none"> • rétinopathie séreuse (accumulation de liquide derrière la rétine) dont le décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien (décollement de la 			X

<p>couche interne de l'œil) et l'œdème maculaire (enflure de la macula);</p> <ul style="list-style-type: none"> • occlusion de la veine rétinienne (blocage dans la veine qui éloigne le sang de l'œil) • uvéïte (inflammation d'une membrane de l'œil) dont l'iritis (inflammation de la partie colorée de l'œil) et l'iridocyclite (inflammation de la partie colorée de l'œil ainsi que des muscles et tissus qui aident l'œil à faire la mise au point). <p>Symptômes : vision trouble, baisse de la vue ou autre changement visuel (comme l'apparition de taches de couleur dans le champ de vision), halos (contours flous des objets), douleur, enflure ou rougeur oculaires.</p> <p>Les symptômes apparaissent soudainement et s'aggravent rapidement.</p>			
<p>Hypertension (haute pression) : essoufflement, fatigue, mal de tête intenses, étourdissements ou évanouissements, sensation de tête légère, douleur ou oppression dans la poitrine,</p>		X	

enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, accélération du rythme cardiaque ou palpitations			
Problèmes aux reins : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, boursouffure du visage et des mains, enflure des pieds et des chevilles, volume d'urine plus faible que d'habitude ou absence totale d'urine; prise de poids		X	
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la partie supérieure droite du ventre, nausées ou vomissements, urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle		X	
FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, chute de la pression artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée			X
Colite (inflammation de l'intestin) : diarrhée sévère ou persistante, douleurs ou	X		

crampes abdominales, douleur au rectum, saignements du rectum			
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une veine profonde d'un bras ou d'une jambe) : douleur à une jambe avec ou sans enflure, enflure des bras et des jambes, bras ou jambe devenant pâles ou froids, ou chauds au toucher et rouges			X
Dermatite acnéiforme (problème de peau / acné) : petites bosses rouges rappelant des boutons d'acné sur le visage, le cuir chevelu, la poitrine et le haut du dos; les bosses peuvent être remplies de pus	X		
Parésie faciale (faiblesse et paralysie des muscles du visage) : perte des mouvements du visage; le visage peut sembler s'affaisser			X
Problèmes cardiaques, y compris l'insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang efficacement) : étourdissements, fatigue et faiblesse, sensation de tête légère, essoufflement, impression d'avoir le cœur qui bat très fort, qui bat très vite ou			X

de façon irrégulière, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, enflure des chevilles, des jambes et des pieds			
Maladie pulmonaire interstitielle, y compris la pneumonite (inflammation des poumons ou formation de tissus cicatriciels dans les poumons) : toux, essoufflements ou fatigue, fièvre, perte d'appétit, perte de poids non voulue		X	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur dans le haut de l'abdomen, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher		X	
Panniculite (inflammation de la couche de gras sous la peau) : bosses rouges et sensibles sur les bras, les jambes, l'abdomen, les seins, le visage ou les fesses	X		
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans un poumon) : douleur à la poitrine qui peut s'intensifier quand la respiration est profonde, essoufflement soudain, difficulté à respirer, toux, crachats sanglants			X
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles) : douleurs,			X

crampes, raideurs, spasmes ou faiblesse musculaires et urines brun rougeâtre (de la couleur du thé)			
Cancer de la peau, dont le carcinome épidermoïde cutané, le kérato-acanthome et le carcinome basocellulaire : lésion de la peau, verrue ou bosse rougeâtre qui saigne ou qui ne guérit pas		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur MEKTOVI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site du fabricant (www.pfizer.ca), ou encore en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 02 mars 2021