

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mektovi 15 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de binimetinib.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 133,5 mg de monohydrate de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés jaune à jaune foncé, non sécables, biconvexes, de forme ovale d'environ 12 mm de longueur et 5 mm de largeur, gravé avec le logo « A » sur un côté du comprimé et « 15 » de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le binimetinib en association à l'encorafenib est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le binimetinib en association à l'encorafenib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux.

Posologie

La dose recommandée de binimetinib est de 45 mg (3 comprimés de 15 mg) deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne totale de 90 mg, à environ 12 heures d'intervalle.

Adaptation posologique

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire ou un arrêt définitif du traitement (voir Tableaux 1 et 2 ci-dessous).

Chez les patients recevant 45 mg de binimetinib deux fois par jour, la dose réduite recommandée de binimetinib est de 30 mg deux fois par jour. Une réduction de dose inférieure à 30 mg deux fois par jour n'est pas recommandée. Le traitement doit être arrêté si le patient n'est pas en mesure de tolérer 30 mg deux fois par jour.

Si l'effet indésirable à l'origine d'une réduction de dose est correctement pris en charge, une ré-augmentation de dose à 45 mg deux fois par jour peut être envisagée. Il n'est pas recommandé de revenir à la dose à 45 mg deux fois par jour si la réduction de la dose était due à une dysfonction ventriculaire gauche (DVG) ou à une toxicité de grade 4.

Les recommandations d'adaptation posologique en cas d'effets indésirables sont présentées ci-dessous et dans les Tableaux 1 et 2.

Si des toxicités liées au traitement se produisent lorsque le binimetinib est utilisé en association à l'encorafenib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions nécessitant des réductions de dose uniquement pour l'encorafenib (effets indésirables principalement liés à l'encorafenib) sont : l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP), l'uvéite y compris l'iritis et l'iridocyclite et l'allongement de l'intervalle QTc.

Si l'une de ces toxicités se produit, veuillez consulter la rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'encorafenib pour les instructions de modification de la dose pour l'encorafenib.

Si le traitement par le binimetinib est temporairement interrompu, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg une fois par jour pendant l'interruption du traitement par le binimetinib (voir Tableaux 1 et 2) compte-tenu de la moins bonne tolérance du traitement par encorafenib pris seul à la dose de 450 mg. Si le binimetinib est définitivement arrêté, l'encorafenib doit être interrompu.

Si l'encorafenib est temporairement interrompu (voir la rubrique 4.2 du RCP de l'encorafenib), le binimetinib doit être interrompu. Si l'encorafenib est définitivement arrêté, le binimetinib doit également être définitivement arrêté.

Pour plus d'informations sur la posologie et les modifications de dose recommandées pour l'encorafenib, voir la rubrique 4.2 du RCP de l'encorafenib.

Tableau 1 : Adaptations posologiques recommandées pour le binimetinib (utilisé en association à l'encorafenib) pour certains effets indésirables

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Binimetinib
<i>Réactions cutanées</i>	
• Grade 2	Le binimetinib doit être maintenu. Si l'éruption cutanée s'aggrave ou ne s'améliore pas au bout de 2 semaines de traitement, le binimetinib doit être interrompu jusqu'à une amélioration au grade 0 ou 1, puis repris à la même dose s'il s'agit de la première survenue ou repris à une dose réduite s'il s'agit d'une récurrence de grade 2.
• Grade 3	Le binimetinib doit être interrompu jusqu'à une amélioration à un grade 0 ou 1 et repris à la même dose s'il s'agit de la première survenue ou alors repris à une dose réduite s'il s'agit d'une récurrence de grade 3.
• Grade 4	Le binimetinib doit être définitivement arrêté.

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Binimetinib
<i>Atteintes oculaires</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) symptomatique (grade 2 ou 3) 	<p>Le binimetinib doit être interrompu jusqu'à 2 semaines et le contrôle ophtalmologique doit être répété, y compris l'acuité visuelle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de retour à un grade 0 ou 1, le binimetinib doit être repris à la même dose. • En cas de retour à un grade 2, le binimetinib doit être repris à une dose inférieure. • En l'absence de retour à un grade 2, le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> • Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine symptomatique (grade 4) associé à une réduction de l'acuité visuelle (grade 4) 	<p>Le binimetinib doit être définitivement arrêté.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion de la veine rétinienne (OVR) 	<p>Le binimetinib doit être définitivement arrêté.</p>
<i>Événements cardiaques</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de grade 2 ou, diminution de la FEVG asymptomatique de plus de 10 % en valeur absolue par rapport à la valeur initiale et en dessous de la limite inférieure de la normale 	<p>La FEVG doit être évaluée toutes les 2 semaines.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si asymptomatique : Le binimetinib doit être interrompu pendant un maximum de 4 semaines. Le binimetinib doit être repris à une dose réduite si tous les éléments suivants sont présents dans les 4 semaines : <ul style="list-style-type: none"> ○ La FEVG est supérieure ou égale à la limite inférieure de la normale ○ La diminution par rapport à la valeur initiale est de 10 % en valeur absolue ou moins. • Si la FEVG ne s'améliore pas au bout de 4 semaines, le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la FEVG de grade 3 ou 4 ou dysfonction ventriculaire gauche (DVG) symptomatique 	<p>Le binimetinib doit être définitivement arrêté. La FEVG doit être évaluée toutes les 2 semaines jusqu'à résolution.</p>
<i>Rhabdomyolyse/Élévation des taux de créatine phosphokinase (CPK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 (CPK > 5 – 10x limite supérieure de la normale) asymptomatique 	<p>La dose de binimetinib doit être maintenue et s'assurer que le patient est correctement hydraté.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 (CPK > 10x limite supérieure de la normale) asymptomatique 	<p>Le binimetinib doit être interrompu jusqu'à un retour au grade 0 ou 1. S'assurer de bonne hydratation du patient.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 3 ou grade 4 (CPK > 5x limite supérieure de la normale) avec symptômes musculaires ou atteinte de la fonction rénale 	<p>Le binimetinib doit être interrompu jusqu'à un retour au grade 0 ou 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration dans les 4 semaines, le binimetinib doit être repris à une dose réduite, ou • Le binimetinib doit être définitivement arrêté.

Sévérité de l'effet indésirable ^a	Binimetinib
<i>Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Thrombose veineuse profonde (TVP) ou embolie pulmonaire ≤ grade 3 	<p>Le binimetinib doit être interrompu.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si retour au grade 0 ou 1, le binimetinib doit être repris à une dose réduite, ou En l'absence d'amélioration, le binimetinib doit être arrêté définitivement.
<ul style="list-style-type: none"> Embolie pulmonaire de grade 4 	Le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<i>Anomalies biologiques hépatiques</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) de grade 2 > 3x – ≤ 5x limite supérieure de la normale (LSN) 	<p>La dose de binimetinib doit être maintenue.</p> <ul style="list-style-type: none"> En l'absence d'amélioration dans les 2 semaines, le binimetinib doit être interrompu jusqu'à un retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales/avant traitement, puis repris à la même dose.
<ul style="list-style-type: none"> Premier épisode de grade 3 (ASAT ou ALAT > 5x LSN et bilirubine plasmatique > 2x LSN) 	<p>Le binimetinib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, le binimetinib doit être repris à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> Premier épisode de grade 4 (ASAT ou ALAT > 20x LSN) 	<p>Le binimetinib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, le binimetinib doit être repris à une dose réduite. En l'absence d'amélioration, le binimetinib doit être définitivement arrêté. <p>Ou alors le binimetinib doit être définitivement arrêté.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Récidive de grade 3 (ASAT ou ALAT > 5x LSN et taux de bilirubine sanguine > 2x LSN) 	L'arrêt définitif de binimetinib doit être envisagé.
<ul style="list-style-type: none"> Récidive de grade 4 (ASAT ou ALAT > 20x LSN) 	Le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<i>Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie inflammatoire</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grade 2 	<p>Le binimetinib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> En cas de retour à un grade 0 ou 1, le binimetinib doit être repris à une dose réduite, ou En l'absence d'amélioration dans les 4 semaines, le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> Grade 3 ou grade 4 	Le binimetinib doit être définitivement arrêté.

^a Critères communs de terminologie de l'institut national contre le cancer pour les événements indésirables (« National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events », NCI CTCAE) version 4.03

Tableau 2 : Adaptations posologiques recommandées pour le binimetinib (utilisé en association à l'encorafenib) pour d'autres effets indésirables

Sévérité des effets indésirables	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables de grade 2 récidivants ou mal tolérés • Premier épisode d'effets indésirables de grade 3 	<p>Le binimetinib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, le binimetinib doit être repris à une dose réduite, ou • En l'absence d'amélioration, le binimetinib doit être définitivement arrêté.
<ul style="list-style-type: none"> • Premier épisode d'effets indésirables de grade 4 	<p>Le binimetinib doit être interrompu pendant 4 semaines au maximum.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En cas de retour à un grade 0 ou 1 ou aux valeurs initiales, le binimetinib doit être repris à une dose réduite, ou • En l'absence d'amélioration, le binimetinib doit être définitivement arrêté. <p>Ou, le binimetinib doit être définitivement arrêté.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Récidive d'effets indésirables de grade 3 	<ul style="list-style-type: none"> • L'arrêt définitif du binimetinib devra être envisagé.
<ul style="list-style-type: none"> • Récidive d'effets indésirables de grade 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Le binimetinib doit être définitivement arrêté.

Durée du traitement

Il convient de continuer le traitement jusqu'à ce que le patient n'en tire plus de bénéfice ou en cas de survenue de toxicité inacceptable.

Omissions de doses

En cas d'oubli d'une dose de binimetinib, la dose de binimetinib ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise de la prochaine dose prévue.

Vomissement

En cas de vomissement après l'administration de binimetinib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et prendra la prochaine dose comme initialement prévu.

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A).

L'encorafenib étant déconseillé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C), l'administration de binimetinib n'est pas recommandée dans ce cas (voir la rubrique 4.2 du RCP de l'encorafenib).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de binimetinib n'ont pas encore été établies chez les enfants et les adolescents. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Mektovi s'administre par voie orale.

Les comprimés s'avalent entiers avec de l'eau. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le binimetinib doit être utilisé en association à l'encorafenib. Pour davantage d'informations sur les mises en garde et précautions associées au traitement par encorafenib, voir la rubrique 4.4 du RCP de l'encorafenib.

Détermination du statut mutationnel BRAF

Avant toute administration du binimetinib en association à l'encorafenib, les patients doivent être porteurs de la mutation BRAF V600 confirmée par un test validé. L'efficacité et la sécurité du binimetinib en association à l'encorafenib ont été établies uniquement chez les patients porteurs de tumeurs exprimant les mutations BRAF V600E et V600K. Le binimetinib en association à l'encorafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un mélanome malin non porteur de la mutation BRAF.

Le binimetinib en association à l'encorafenib chez les patients qui ont progressé sous inhibiteur de BRAF

Les données concernant l'association du binimetinib à l'encorafenib chez les patients ayant progressé sous un traitement antérieur par inhibiteur de BRAF pour un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs d'une mutation BRAF V600 sont limitées. Ces données montrent que l'efficacité de cette association pourrait être réduite chez ces patients.

Binimetinib en association à l'encorafenib chez les patients présentant des métastases cérébrales

Les données d'efficacité chez les patients avec un mélanome BRAF V600 muté présentant des métastases cérébrales traités par l'association de l'encorafenib au binimetinib sont limitées (voir rubrique 5.1).

Dysfonction ventriculaire gauche (DVG)

Une dysfonction ventriculaire gauche, définie comme une diminution symptomatique ou asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, peut survenir lors du traitement par le binimetinib.

Il est recommandé d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiographie ou scintigraphie myocardique (MUGA) avant d'initier le binimetinib, un mois après le début du traitement, puis tous les 3 mois environ ou plus fréquemment au cours du traitement si cliniquement indiqué. La survenue d'une diminution de la FEVG peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir rubrique 4.2).

La sécurité du binimetinib en association à l'encorafenib n'a pas encore été établie chez les patients présentant une valeur initiale de FEVG inférieure à 50 %, ou inférieure à la limite inférieure de la normale selon les valeurs de références de l'hôpital. Par conséquent, chez ces patients, le binimetinib

doit être utilisé avec précaution et en cas de dysfonction ventriculaire gauche symptomatique, de FEVG de grade 3-4 ou de diminution d'au moins 10% de la FEVG en valeur absolue par rapport à la valeur initiale, le binimetinib doit être définitivement arrêté et la FEVG doit être ré-évaluée toutes les 2 semaines jusqu'à résolution.

Hémorragie

Des hémorragies, y compris des accidents hémorragiques majeurs, peuvent survenir lors de l'administration de binimetinib (voir rubrique 4.8). Le risque hémorragique peut augmenter en cas d'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant et antiplaquettaire. La survenue d'accidents hémorragiques de grade ≥ 3 doit être prise en charge avec la diminution de la dose, l'interruption temporaire du traitement ou l'arrêt définitif (voir Tableau 2 à la rubrique 4.2) et selon le tableau clinique.

Toxicités oculaires

Des toxicités oculaires, notamment décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) et occlusion de la veine rétinienne (OVR), peuvent se produire lors de l'administration de binimetinib. Des cas d'uvéite (dont iridocyclite et iritis) ont été rapportés chez des patients traités par binimetinib en association à l'encorafenib (voir rubrique 4.8).

Le binimetinib n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents d'OVR. La sécurité du binimetinib n'a pas été établie chez les patients présentant des facteurs prédisposants à l'OVR, notamment un glaucome non contrôlé, une hypertension oculaire, un diabète incontrôlé ou des antécédents de syndrome d'hyperviscosité ou d'hypercoagulabilité. Par conséquent, le binimetinib doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

À chaque visite, les symptômes visuels doivent être évalués chez les patients. Si des symptômes indiquant l'apparition ou l'aggravation de troubles de la vision notamment une baisse de la vision centrale, une vision trouble ou une perte de la vue sont identifiés, il est recommandé de procéder rapidement à un examen ophtalmologique.

La survenue d'un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine peut être prise en charge par une interruption du traitement, une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Le binimetinib doit être définitivement arrêté en cas de survenue d'une Occlusion de la Veine Rétinienne. (Voir Tableau 1 à la rubrique 4.2).

En cas de survenue d'une uvéite pendant le traitement, voir la rubrique 4.2 du RCP de l'encorafenib pour plus d'informations.

Élévation des taux de CPK et rhabdomyolyse

Une élévation des taux de CPK a été rapportée chez les patients traités par le binimetinib (voir rubrique 4.8) ; des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés peu fréquemment. Une attention particulière devra être portée aux patients atteints de troubles neuromusculaires associés à l'élévation des CPK et à la rhabdomyolyse.

Les taux de CPK et de la créatinine doivent être contrôlés tous les mois pendant les 6 premiers mois de traitement et en fonction du tableau clinique. Les patients doivent être avisés de maintenir une bonne hydratation pendant le traitement. Selon la sévérité des symptômes, le degré d'élévation des taux de CPK ou de la créatinine, une réduction de dose, une interruption de dose ou l'arrêt définitif du binimetinib peuvent être nécessaires (voir le Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Hypertension

Une hypertension, ou l'aggravation d'une hypertension préexistante, peut se produire lors de l'utilisation de binimetinib. La pression artérielle doit être mesurée à l'initiation du traitement et au cours du traitement, et toute hypertension doit être contrôlée par les thérapies usuelles, le cas échéant. En cas d'hypertension artérielle sévère, une interruption temporaire du binimetinib est recommandée jusqu'à ce que l'hypertension soit contrôlée (voir le Tableau 2 de la rubrique 4.2).

Maladie thromboembolique (MTEV)

Une maladie thromboembolique veineuse peut survenir lors d'un traitement par binimetinib (voir rubrique 4.8). Le binimetinib doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque de maladie thromboembolique veineuse ou ayant des antécédents thromboemboliques veineux.

En cas de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire survenue pendant le traitement, il conviendra de recourir à une réduction de dose, une interruption de dose ou à un arrêt définitif du traitement (voir Tableau 1 à la rubrique 4.2).

Pneumopathie inflammatoire/Pneumopathie interstitielle diffuse

Une pneumopathie inflammatoire/pneumopathie interstitielle diffuse peut apparaître lors du traitement par binimetinib. Le traitement par binimetinib doit être interrompu chez les patients présentant une pneumopathie inflammatoire ou une pneumopathie interstitielle diffuse suspectée, notamment chez les patients présentant des symptômes pulmonaires nouveaux ou évolutifs, comme toux, dyspnée, hypoxie, opacités réticulées ou infiltrats parenchymateux (voir Tableau 1 à la rubrique 4.2). Le binimetinib doit être définitivement arrêté chez les patients chez lesquels un diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse a été posé.

Nouvelles tumeurs primitives

De nouvelles tumeurs primitives, cutanées et non cutanées, ont été observées chez des patients traités par inhibiteurs de BRAF et peuvent apparaître lors de l'administration du binimetinib en association à l'encorafenib (voir rubrique 4.8).

Tumeurs cutanées

Des tumeurs cutanées, telles qu'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), incluant des cas de kératoacanthome, ont été observées chez des patients traités par binimetinib lorsqu'il est utilisé en association à l'encorafenib.

Un examen clinique dermatologique doit être effectué avant le début du traitement par binimetinib en association à encorafenib, tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois maximum après l'arrêt de celui-ci. Les lésions suspectes de la peau doivent être traitées par exérèse cutanée avec un examen dermato-anatomopathologique. Les patients doivent être avertis que dans ces cas, ils doivent immédiatement signaler à leur médecin l'apparition de toute nouvelle lésion cutanée. Le traitement par le binimetinib en association à l'encorafenib peut être poursuivi sans modifications de dose.

Tumeurs non cutanées

En raison de son mécanisme d'action, l'encorafenib peut favoriser l'apparition de tumeurs associées à l'activation du gène RAS via des mutations ou d'autres mécanismes. Les patients recevant le binimetinib en association à l'encorafenib doivent bénéficier d'un examen clinique de la tête et du cou, d'un scanner thoraco-abdominal et d'un examen de la région anale et pelvienne (pour les femmes), ainsi que d'une numération de formule sanguine complète avant le début, au cours et à la fin du traitement, comme cliniquement approprié.

L'arrêt définitif du binimetinib et de l'encorafenib doit être envisagé chez les patients qui développent des tumeurs non cutanées avec mutation du gène RAS. Les avantages et les risques doivent être évalués attentivement avant d'administrer le binimetinib en association à l'encorafenib aux patients ayant des antécédents de cancer ou atteints actuellement d'un cancer associé à une mutation du gène RAS.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

La survenue de SLT, qui peut être fatale, a été associée à l'utilisation du binimetinib en association avec l'encorafenib (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque du SLT comprennent une charge tumorale élevée, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et une urine acide. Ces patients doivent être étroitement surveillés et traités rapidement selon les indications cliniques, et une hydratation prophylactique doit être envisagée.

Anomalies biologiques hépatiques

Des anomalies biologiques hépatiques, notamment une élévation des transaminases ASAT et ALAT peuvent survenir avec le binimetinib (voir rubrique 4.8). Les paramètres biologiques hépatiques doivent faire l'objet d'un contrôle avant le début du traitement par binimetinib et encorafenib et faire l'objet d'une surveillance au moins mensuelle pendant les 6 premiers mois de traitement, puis si cliniquement indiqué. Les anomalies biologiques hépatiques doivent être prises en charge avec une réduction de dose, une suspension de dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir Tableau 1 de la rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Le métabolisme hépatique principalement via glycurono-conjugaison est la principale voie d'élimination du binimetinib (voir rubrique 5.2). L'encorafenib étant déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C), l'administration du binimetinib n'est pas recommandée dans ces cas (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Intolérance au lactose

Mektovi contient du lactose. Les rares patients souffrant d'intolérance héréditaire au lactose, déficit total en lactase ou malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le binimetinib

Le binimetinib est principalement métabolisé via glycurono-conjugaison médiée par UGT1A1. Il est peu probable que l'étendue des interactions médicamenteuses médiées par l'UGT1A1 soit cliniquement pertinente (voir rubrique 5.2) ; toutefois, comme cela n'a pas été évalué dans une étude clinique formelle, les inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine et le phénobarbital) et les inhibiteurs (comme indinavir, atazanavir, sorafénib) doivent être administrés avec prudence.

Alors que l'encorafenib est un inhibiteur relativement puissant et réversible de l'UGT1A1, aucune différence au niveau de l'exposition au binimetinib n'a été observée du point de vue clinique lors de l'administration concomitante du binimetinib et de l'encorafenib (voir rubrique 5.2).

Les inducteurs des enzymes CYP1A2 (tels que la carbamazépine et la rifampicine) et les inducteurs du transport de la Pgp (tels que le millepertuis ou la phénytoïne) peuvent réduire l'exposition au binimetinib, ce qui pourrait diminuer son efficacité.

Effets du binimetinib sur d'autres médicaments

Le binimetinib est un inducteur potentiel de CYP1A2 et il convient de faire preuve de prudence lorsqu'il est associé à des substrats sensibles (tels que la duloxétine ou la théophylline).

Le binimetinib est un inhibiteur faible de l'OAT3, et il convient de faire preuve de prudence lorsqu'il est associé à des substrats sensibles (tels que la pravastatine ou la ciprofloxacine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par binimetinib et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du binimetinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le binimetinib n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si le binimetinib est utilisé pendant la grossesse ou si une grossesse survient pendant le traitement par binimetinib, la patiente devra être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion du binimetinib ou ses métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Mektovi en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de binimetinib sur la fertilité chez les humains.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le binimetinib a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des troubles de la vision ont été rapportés chez certains patients traités par le binimetinib pendant les études cliniques. Il faut recommander aux patients de ne pas conduire de véhicules ou d'utiliser de machines en cas de troubles de la vision ou de tout autre effet indésirable qui pourrait nuire à leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du binimetinib (45 mg par voie orale deux fois par jour) associé à l'encorafenib (450 mg par voie orale une fois par jour) a été évaluée chez 274 patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable à gène BRAF présentant la mutation V600 (ci-après désigné comme l'ensemble de la population COMBO450), selon deux études de phase II (CMEK162X2110 et CLGX818X2109) et une étude de phase III (CMEK162B2301, partie 1).

À la dose recommandée, (n = 274) chez les patients atteints d'un mélanome métastatique ou non résecable, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25 %) survenus chez les patients traités par binimetinib en association à l'encorafenib étaient les suivants : fatigue, nausées, diarrhée, vomissements, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, douleurs abdominales, arthralgies, CPK plasmatiques augmentées et myalgies.

La sécurité de l'encorafenib (300 mg par voie orale une fois par jour) associé au binimetinib (45 mg par voie orale deux fois par jour) a été évaluée chez 257 patients atteints de mélanome métastatique ou non résecable à gène BRAF présentant la mutation V600 (ci-après désigné comme la population COMBO 300), selon l'étude de phase III (CMEK162B2301, partie 2). Les effets indésirables les plus fréquents (> 25 %) survenus chez les patients traités par encorafenib 300 mg en association au binimetinib étaient les suivants : fatigue, nausées et diarrhée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon la classe de système d'organes MedDRA et la convention de fréquence suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : Effets indésirables survenant chez des patients recevant le binimetinib en association à l'encorafenib à la dose recommandée (n = 274)

Classe de système d'organes	Effets indésirables	Fréquence (tous grades confondus)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	Carcinome épidermoïde cutané ^a	Fréquent
	Carcinome basocellulaire*	Fréquent
	Papillome cutané*	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^b	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Syndrome de lyse tumorale	Indéterminée
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique*	Très fréquent
	Sensations vertigineuses*	Très fréquent
	Céphalées*	Très fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Parésie faciale ^c	Peu fréquent
Affections oculaires	Troubles de la vision*	Très fréquent
	Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)*	Très fréquent
	Uvéite*	Fréquent
Affections cardiaques	Dysfonction ventriculaire gauche (DVG) ^d	Fréquent
Affections vasculaires	Hémorragie ^e	Très fréquent
	Hypertension*	Très fréquent
	Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) ^f	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale*	Très fréquent
	Diarrhée*	Très fréquent
	Vomissements*	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Constipation	Très fréquent
	Colite ^g	Fréquent
	Pancréatite*	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperkératose*	Très fréquent
	Rash*	Très fréquent
	Sécheresse cutanée*	Très fréquent
	Prurit*	Très fréquent
	Alopécie*	Très fréquent
	Photosensibilité*	Fréquent
	Dermatite acnéiforme*	Fréquent
	Érythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP)	Fréquent

	Érythème*	Fréquent
	Panniculite*	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies*	Très fréquent
	Troubles musculaires/myalgies ^h	Très fréquent
	Dorsalgie	Très fréquent
	Douleurs aux extrémités	Très fréquent
	Rhabdomyolyse	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale*	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre*	Très fréquent
	Œdème périphérique ⁱ	Très fréquent
	Fatigue*	Très fréquent
Investigations	Créatine phosphokinase plasmatique augmentée	Très fréquent
	Transaminases augmentées*	Très fréquent
	Gamma-glutamyltransférase (GGT) augmentée*	Très fréquent
	Créatinine sanguine augmentée*	Fréquent
	Phosphatase alcaline sanguine augmentée	Fréquent
	Amylase augmentée	Fréquent
	Lipase augmentée	Fréquent

* noms composés qui comprenaient plusieurs termes préférés

^a comprend kératoacanthome, carcinome épidermoïde, carcinome épidermoïde de la lèvre et carcinome épidermoïde de la peau

^b comprend œdème de Quincke, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité, vascularite d'hypersensibilité et urticaire

^c comprend trouble lié au nerf facial, paralysie faciale, parésie faciale

^d comprend dysfonction ventriculaire gauche, fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée, insuffisance cardiaque et fraction d'éjection ventriculaire anormale

^e comprend hémorragie à différents sites y compris hémorragie cérébrale

^f comprend embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, embolie, thrombophlébite, thrombophlébite superficielle et thrombose

^g comprend colite, colite ulcéreuse, entérocolite et proctite

^h comprend myalgies, faiblesse musculaire, spasme musculaire, lésion musculaire, myopathie, myosite

ⁱ comprend rétention hydrique, œdèmes périphériques, œdèmes localisés

Lorsque l'encorafenib était administré à une dose de 300 mg une fois par jour en association au binimetinib à 45 mg deux fois par jour (COMBO300) dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, la catégorie de fréquence était inférieure par rapport à l'ensemble de la population COMBO450 pour les effets indésirables suivants : anémie, neuropathie périphérique, hémorragie, hypertension, prurit (fréquent) et colite, ainsi qu'augmentation de l'amylase et de la lipase (peu fréquent).

Description de certains effets indésirables

Tumeurs cutanées

Un carcinome épidermoïde cutané a été rapporté lorsque le binimetinib était utilisé en association à l'encorafenib (voir la rubrique 4.8 du RCP de l'encorafenib).

Atteintes oculaires

Dans l'ensemble de la population COMBO450, un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine a été signalé chez 29,6 % des patients (81/274). Le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine était de grade 1 (asymptomatique) chez 21,2 % des patients (58/274), de grade 2 chez 6,6 % des patients (18/274) et de grade 3 chez 1,8 % des patients (5/274).

La plupart des événements ont été rapportés comme rétinopathie, décollement de la rétine, liquide sous-rétinien, œdème maculaire et chorio-rétinopathie et ont entraîné des interruptions de dose ou des modifications de dose chez 4,7 % des patients (13/274). Le délai médian d'apparition du premier événement de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (tous grades confondus) était de 1,5 mois (allant de 0,03 à 17,5 mois).

Des troubles visuels, y compris vision trouble et baisse de l'acuité visuelle, sont survenus chez 21,5 % des patients (59/274). Les troubles visuels ont généralement été réversibles.

L'uvéïte a été également rapportée lorsque le binimetinib était utilisé en association à l'encorafenib (voir la rubrique 4.8 du RCP de l'encorafenib).

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine est survenu chez 12,5 % des patients (32/257), un grade 4 étant observé chez 0,4 % des patients (1/257).

Dysfonction ventriculaire gauche

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une dysfonction ventriculaire gauche a été rapportée chez 8,4 % des patients (23/274). Des événements de grade 3 se sont survenus chez 1,1 % des patients (3/274). La dysfonction ventriculaire gauche a nécessité des interruptions du traitement chez 0,4 % des patients (1/274) et des réductions de dose chez 6,6 % des patients (18/274).

Le délai médian jusqu'à la première survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche (tous grades confondus) était de 4,4 mois (allant de 0,03 à 21,3 mois) chez les patients ayant développé une FEVG inférieure à 50 %. La valeur moyenne des FEVG a diminué de 5,9 % dans l'ensemble de la population COMBO450, passant d'une moyenne de 63,9 % à l'inclusion à 58,1 %. La dysfonction ventriculaire gauche a généralement été réversible après réduction de dose ou interruption du traitement.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été observés chez 17,9 % des patients (49/274) dans l'ensemble de la population COMBO450. La plupart de ces événements étaient de grade 1 ou 2 (14,6 %) et 3,3 % étaient de grade 3 ou 4. Peu de patients ont nécessité une interruption du traitement ou une réduction de dose (0,7 %, soit 2/274). Les événements hémorragiques ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 1,1 % des patients (3/274). Les événements hémorragiques les plus fréquents étaient hématurie chez 3,3 % des patients (9/274), rectorragie chez 2,9 % des patients (8/274) et hématochézie chez 2,9 % des patients (8/274). Une hémorragie fatale due à un ulcère gastrique avec une défaillance multiviscérale comme cause simultanée de décès, a été rapportée chez un patient. Une hémorragie cérébrale est survenue chez 1,5 % des patients (4/274), d'évolution fatale chez 3 patients. Tous les événements sont survenus dans le contexte de nouvelles métastases cérébrales ou évolutives.

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, des événements hémorragiques sont survenus chez 6,6 % des patients (17/257), avec un grade 3-4 observé chez 1,6 % des patients (4/257).

Hypertension

L'apparition d'une hypertension ou l'aggravation d'une hypertension préexistante ont été rapportées chez 11,7 % (32/274) des patients traités avec COMBO450. L'hypertension rapportée était de grade 3 chez 5,5 % des patients (15/274), y compris crise hypertensive (0,4 % (1/274)). L'hypertension a conduit à une interruption ou une modification de dose chez 2,9 % des patients et a nécessité un traitement complémentaire chez 8,0 % des patients (22/274).

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Chez les patients traités avec COMBO450, une MTEV est survenue chez 4,7 % des patients (13/274), dont 2,2 % des patients (6/274) ayant présenté une embolie pulmonaire. Dans l'ensemble de la population COMBO450, la METV était de grade 1 ou 2 chez 3,6 % des patients (10/274) et de grade 3 ou 4 chez 1,1 % des patients (3/274). La METV a conduit à une interruption du traitement ou une modification de dose chez 1,1 % des patients (3/274) et à un traitement complémentaire chez 4,7 % des patients (13/274).

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés lors du traitement par le binimetinib en association à l'encorafenib (voir la rubrique 4.8 du RCP de l'encorafenib).

Réactions cutanées

Des réactions cutanées peuvent survenir lorsque le binimetinib est utilisé en association à l'encorafenib.

Rash

Dans l'ensemble de la population COMBO450, un rash est survenu chez 19,7 % des patients (54/274). La plupart des événements étaient sans sévérité, avec des événements de grade 3 ou 4 rapportés chez 0,7 % des patients (2/274). Le rash a conduit à l'arrêt du traitement chez 0,4 % des patients (1/274) et à une interruption ou une modification de la dose chez 1,1 % des patients (3/274).

Dermatite acnéiforme

Chez les patients traités par COMBO450, une dermatite acnéiforme de grade 1 et 2 est survenue chez 4,4 % des patients (12/274). Aucun événement n'a entraîné un arrêt du traitement. Une modification de la dose a été rapportée chez 0,7 % (2/274) des patients.

Érythrodysesthésie palmo-plantaire

Une érythrodysesthésie palmo-plantaire peut survenir lorsque le binimetinib était utilisé en association à l'encorafenib (voir la rubrique 4.8 du RCP de l'encorafenib).

Photosensibilité

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une photosensibilité a été observée chez 4,0 % (11/274) des patients. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2, un événement de grade 3 ayant été rapporté chez 0,4 % (1/274) des patients. Aucun événement n'a conduit à un arrêt définitif traitement. Une interruption ou une modification de la dose a été rapportée chez 0,4 % (1/274) des patients.

Parésie faciale

Une parésie faciale a été rapportée lorsque le binimetinib était utilisé en association à l'encorafenib (voir la rubrique 4.8 du RCP de l'encorafenib).

Élévation de la CPK et rhabdomyolyse

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une élévation de la CPK, généralement peu importante et asymptomatique, a été rapportée chez 27,0 % des patients (74/274). L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 5,8 % (16/274). Le délai médian d'apparition du premier événement était de 2,7 mois (allant de 0,5 à 17,5 mois).

La rhabdomyolyse a été rapportée chez 0,4 % (1/274) des patients traités par le binimetinib en association à l'encorafenib. Chez ce patient, la rhabdomyolyse a été observée avec une élévation symptomatique de la CPK de grade 4.

Insuffisance rénale

Des cas d'augmentation de la créatinine sanguine et des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés lors de l'utilisation du binimetinib en association à l'encorafenib (voir la rubrique 4.8 du RCP de l'encorafenib).

Anomalies biologiques hépatiques

L'incidence des anomalies biologiques hépatiques rapportées dans la population COMBO450 est indiquée ci-dessous :

- Augmentation des transaminases : 15,7 % (43/274) tous grades confondus - Grade 3-4 : 5,5 % (15/274)
- Augmentation des GGT : 14,6 % (40/274) tous grades confondus - Grade 3-4 : 8,4 % (23/274)

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, l'incidence des anomalies biologiques hépatiques est indiquée ci-dessous :

- Augmentation des transaminases : 13,2 % (34/257) tous grades confondus – Grade 3-4 : 5,4 % (14/257)
- Augmentation des GGT : 14,0 % (36/257) tous grades confondus – Grade 3-4 : 4,7 % (12/257)

Affections gastro-intestinales

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une diarrhée a été rapportée chez 38 % des patients (104/274) et était de grade 3 ou 4 chez 3,3 % des patients (9/274). La diarrhée a conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 0,4 % des patients et à une interruption ou une modification de dose chez 4,4 % des patients. Une constipation, de grade 1 ou 2, est survenue chez 24,1 % des patients (66/274). Une douleur abdominale a été rapportée chez 27,4 % des patients (75/274) et de grade 3 chez 2,6 % des patients (7/274).

Des nausées sont survenues chez 41,6 % des patients (114/274) avec un grade 3 ou 4 observé chez 2,6 % des patients (7/274). Des vomissements sont survenus chez 28,1 % des patients (77/274) avec un grade 3 ou 4 rapporté chez 2,2 % des patients (6/274).

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, des nausées sont survenues chez 27,2 % des patients (70/257) avec un grade 3 observé chez 1,6 % des patients (4/257). Des vomissements sont survenus chez 15,2 % des patients (39/257) avec un grade 3 observé chez 0,4 % des patients (1/257). Une diarrhée est survenue chez 28,4 % des patients (73/257) avec un grade 3 observé chez 1,6 % des patients (4/257).

Les troubles gastro-intestinaux ont généralement été traités selon les thérapies usuelles.

Anémie

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une anémie a été rapportée chez 19,7 % des patients (54/274) ; 4,7 % des patients (13/274) ont présenté des événements de grade 3 ou 4. L'anémie n'a pas entraîné d'arrêt du traitement et a nécessité une interruption ou modification de dose chez 1,5 % des patients (4/274).

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, une anémie est survenue chez 9,7 % des patients (25/257) avec un grade 3-4 observé chez 2,7 % des patients (7/257).

Céphalée

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une céphalée est survenue chez 21,5 % des patients (59/274) avec un grade 3 observé chez 1,5 % des patients (4/274).

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, une céphalée est survenue chez 12,1 % des patients (31/257) avec un grade 3 observé chez 0,4 % des patients (1/257).

Fatigue

Dans l'ensemble de la population COMBO450, une fatigue est survenue chez 43,8 % des patients (120/274) avec un grade 3 observé chez 2,9 % des patients (8/274).

Dans l'étude CMEK162B2301, partie 2, bras COMBO300, une fatigue est survenue chez 33,5 % des patients (86/257) avec un grade 3-4 observé chez 1,6 % des patients (4/257).

Populations spéciales

Personnes âgées

Parmi les patients traités par COMBO450 (n = 274), 194 patients (70,8 %) étaient âgés de moins de 65 ans, 65 patients (23,7 %) étaient âgés de 65 à 74 ans et 15 patients (5,5 %) étaient âgés de plus de 75 ans. De manière globale, aucune différence quant à la sécurité ou à l'efficacité du produit n'a été mise en évidence entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les patients âgés

≥ 65 ans n'ont pas présenté plus d'effets indésirables que les patients plus jeunes. Dans le groupe de patients de 75 ans et plus, de faible effectif (n = 15), les patients étaient plus susceptibles de présenter des événements indésirables graves et des événements indésirables conduisant à un arrêt définitif du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La dose la plus élevée de binimetinib administré seul, évaluée dans les études cliniques était de 80 mg deux fois par jour par voie orale et associée à des toxicités oculaire (chorio-rétinopathie) et cutanée (dermatite acnéiforme).

Il n'y a pas d'antidote en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit être pris en charge avec des soins de support et une surveillance appropriée si nécessaire.

Le binimetinib étant lié aux protéines plasmatiques, une hémodialyse serait probablement inefficace dans le traitement d'un surdosage par binimetinib.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01EE03

Mécanisme d'action

Le binimetinib est un inhibiteur non compétitif réversible de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2. Dans un système acellulaire, le binimetinib inhibe MEK1 et MEK2 avec une concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀) de l'ordre de 12 à 46 nM. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal-related kinase) qui favorise la prolifération cellulaire. Dans le mélanome et d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le binimetinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK. Le binimetinib inhibe la prolifération des lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600 et démontre des effets anti-tumoraux dans les modèles animaux porteurs d'un mélanome avec une mutation BRAF V600.

Association à l'encorafenib

Le binimetinib et l'encorafenib (inhibiteur de BRAF, voir la rubrique 5.1 du RCP de l'encorafenib) inhibent tous les deux la voie MAPK et conduisent ainsi à une activité anti-tumorale accrue.

En outre, l'association de l'encorafenib et du binimetinib a permis de prévenir l'émergence d'une résistance au traitement dans des xénogreffes de mélanomes humains porteurs de la mutation BRAF V600E *in vivo*.

Efficacité et sécurité cliniques

Mélanome inopérable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600

La sécurité et l'efficacité de binimetinib associé à l'encorafenib ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée (1:1:1) en deux parties, multicentrique, ouverte et contrôlée par traitement actif,

chez des patients atteints d'un mélanome inopérable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600 E ou K (étude CMEK162B2301) mise en évidence à l'aide d'un test de détection des mutations de BRAF. Les patients présentaient un mélanome primitif histologiquement confirmé cutané ou inconnu mais ceux qui étaient atteints d'un mélanome choroïdien ou muqueux ont été exclus. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement adjuvant préalable et une ligne préalable d'immunothérapie pour une maladie localement avancée inopérable ou métastatique. Un traitement préalable par des inhibiteurs de BRAF/MEK n'était pas autorisé.

Étude CMEK162B2301, partie 1

Dans la partie 1, les patients de l'étude ont été randomisés pour recevoir le binimetinib 45 mg par voie orale deux fois par jour plus encorafenib 450 mg par voie orale une fois par jour (COMBO450, n = 192), l'encorafenib 300 mg par voie orale une fois par jour (ci-après dénommé Enco 300, n = 194) ou le vemurafenib 960 mg par voie orale deux fois par jour (ci-après dénommé Vem, n = 191). Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée selon les stades (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, vs IVM1c) de la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l'indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 vs 1) et selon qu'une immunothérapie préalable a été reçue ou non pour la maladie inopérable ou métastatique.

Le critère d'évaluation principal en termes d'efficacité était la survie sans progression (SSP) du bras COMBO450 comparé au vemurafenib évalué par un comité indépendant de revue centralisée (BIRC, Blinded Independent Review Committee). La survie sans progression évaluée par les investigateurs (évaluation des investigateurs) était une analyse complémentaire de l'analyse du critère principal. Un critère d'évaluation secondaire supplémentaire comprenait la survie sans progression de COMBO450 comparé à Enco 300. D'autres comparaisons secondaires de l'efficacité entre COMBO450 et le vemurafenib ou l'Enco 300 comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (ORR), la durée de la réponse (DR) et le taux de contrôle de la maladie (TCM) comme évalués par le BIRC et par l'évaluation des investigateurs.

L'âge médian des patients était de 56 ans (de 20 à 89 ans), 58 % étaient des hommes, 90 % de type caucasien et 72 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'inclusion. La plupart des patients étaient atteints d'une maladie métastatique (95 %) et étaient de Stade IVM1c (64 %) ; 27 % des patients présentaient à l'inclusion un taux élevé de lactate déshydrogénase sérique (LDH) et 45 % des patients avaient au moins 3 organes présentant des lésions tumorales à l'inclusion et 3,5 % avaient des métastases cérébrales. 27 patients (5 %) avaient préalablement reçu des inhibiteurs de « points de contrôle » (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumab [anti-CTL-A4]) (8 patients dans le bras COMBO450 (4 %) ; 7 patients dans le bras vemurafenib (4 %) ; 12 patients dans le bras Enco 300 (6 %)), dont 22 patients dans un cadre métastatique (6 patients dans le bras COMBO450 ; 5 patients dans le bras vemurafenib ; 11 patients dans le bras Enco 300) et 5 patients dans le cadre d'un traitement adjuvant (2 patients dans le bras COMBO450 ; 2 patients dans le bras vemurafenib ; 1 patient dans le bras Enco 300).

La durée médiane d'exposition était de 11,7 mois chez les patients traités par COMBO450, de 7,1 mois chez les patients traités par Enco 300 et de 6,2 mois chez les patients traités par vemurafenib. La dose-intensité relative (RDI) médiane pour COMBO450 était de 99,6 % pour le binimetinib et de 100 % pour l'encorafenib ; la RDI médiane était de 86,2 % pour Enco 300 et de 94,5 % pour le vemurafenib.

La partie 1 de l'étude CMEK162B2301 a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression chez les patients traités par COMBO450 par rapport à ceux traités par vemurafenib. Le tableau 4 et la figure 1 résument la survie sans progression et les autres résultats d'efficacité basés sur la revue faite en aveugle par un comité indépendant de radiologues.

Les résultats d'efficacité reposant sur l'évaluation des investigateurs étaient cohérents avec l'évaluation centrale indépendante. Des analyses de sous-groupes en dehors de toute stratification ont démontré des estimations ponctuelles en faveur du COMBO450, notamment le taux de LDH à l'inclusion, l'indice de performance ECOG et le stade AJCC.

Tableau 4 : Étude CMEK162B2301, partie 1 : résultats de la survie sans progression et de la réponse globale confirmée (examen central indépendant)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (COMBO450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Analyse du 19 mai 2016			
Survie Sans Progression (analyse principale)			
Nombre d'événements (progression de la maladie [PM]) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	14,9 (11,0 ; 18,5)	9,6 (7,5 ; 14,8)	7,3 (5,6 ; 8,2)
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié) ^b	0,54 (0,41 ; 0,71) < 0,001		
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur nominale de p		0,68 (0,52 ; 0,90) 0,007	
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Enco 300) Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié) ^b	0,75 (0,56 ; 1,00) 0,051		
Réponses globales confirmées			
Taux de réponse globale, n (%) (IC à 95 %)	121 (63,0) (55,8 ; 69,9)	98 (50,5) (43,3 ; 57,8)	77 (40,3) (33,3 ; 47,6)
Réponse complète, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
Réponse partielle, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
Maladie stable, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
Taux de contrôle de la maladie n (%) (IC à 95 %)	177 (92,2) (87,4 ; 95,6)	163 (84,0) (78,1 ; 88,9)	156 (81,7) (75,4 ; 86,9)
Durée de réponse			
Médiane, en mois (IC à 95 %)	16,6 (12,2 ; 20,4)	14,9 (11,1 à Non estimable)	12,3 (6,9 ; 16,9)
Analyse mise à jour du 7 novembre 2017			
Survie Sans Progression			
Nombre d'événements (progression de la maladie) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	14,9 (11,0 ; 20,2)	9,6 (7,4 ; 14,8)	7,3 (5,6 ; 7,9)
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur nominale de p	0,51 (0,39 ; 0,67) < 0,001		
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur nominale de p		0,68 (0,52 ; 0,88) 0,0038	
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Enco 300) Valeur nominale de p	0,77 (0,59 ; 1,00) 0,0498		

IC = Intervalle de confiance ; Taux de contrôle de la maladie (Réponse Complète + Réponse Partielle + Maladie stable + Non-Réponse Complète/Non-Progression de la maladie ; Non-Réponse complète/Non-Progression de la maladie s'applique uniquement aux patients sans lésion cible qui n'ont pas atteint la Réponse Complète ou n'ont pas une Progression de la maladie).

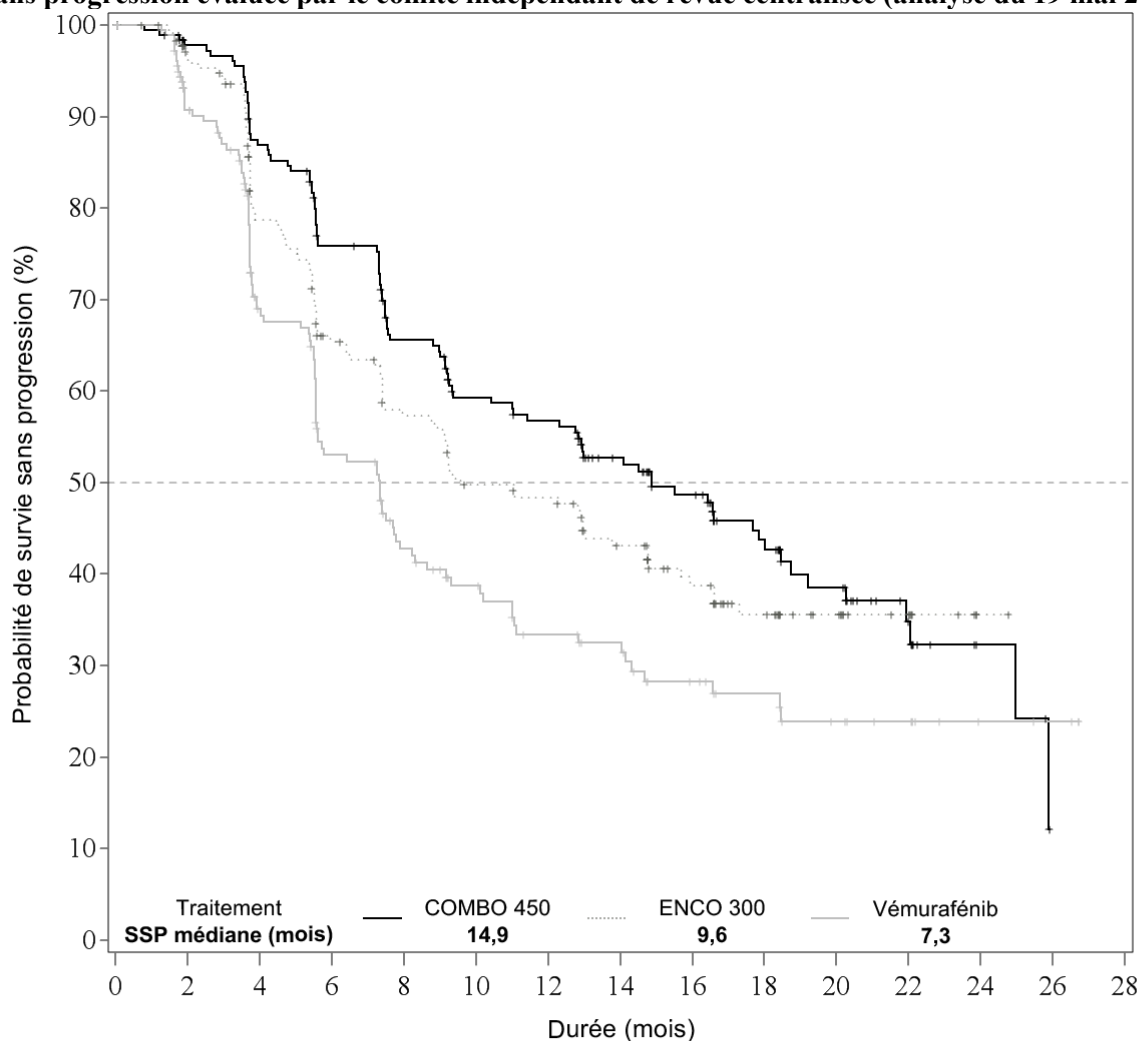
Vem = vemurafenib.

; HR = rapport des risques instantanés (Hazard Ratio)

^a Rapport des risques instantanés selon un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié

^b Valeur p du test Mantel-Haenzel (test bilatéral)

Figure 1 : Étude CMEK162B2301, partie 1 : courbes de Kaplan-Meier d'analyse de la survie sans progression évaluée par le comité indépendant de revue centralisée (analyse du 19 mai 2016)



Patients à risque

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vémurafénib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

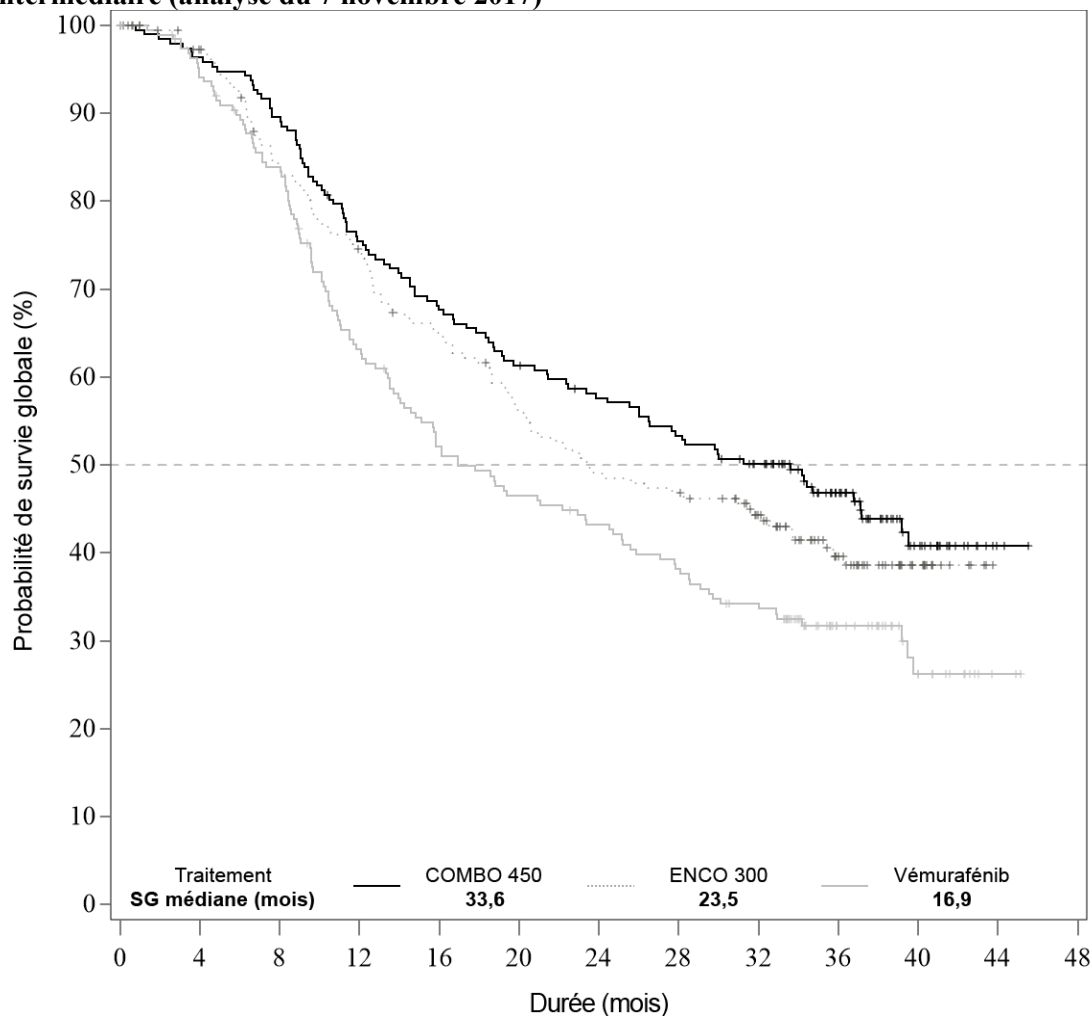
Une analyse intermédiaire de la Survie Globale (SG) dans l'étude CMEK162B2301, partie 1 (analyse du 7 novembre 2017) a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale dans le bras COMBO450 en comparaison avec le vemurafenib (voir Tableau 5 et Figure 2).

Une proportion similaire de patients dans chaque bras de traitement a reçu un traitement après progression avec des inhibiteurs de « point de contrôle », principalement le pembrolizumab, le nivolumab et l'ipilimumab (34,4 % du bras COMBO450, 36,1 % du bras encorafenib, 39,8 % du bras vemurafenib).

Tableau 5 : Étude CMEK162B2301, partie 1 : résultats provisoires de survie globale (analyse du 7 novembre 2017)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (COMBO450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Survie Globale			
Nombre d'événements (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	33,6 (24,4 ; 39,2)	23,5 (19,6 ; 33,6)	16,9 (14,0 ; 24,5)
Survie à 12 mois (IC à 95 %)	75,5 % (68,8 ; 81,0)	74,6 % (67,6 ; 80,3)	63,1 % (55,7 ; 69,6)
Survie à 24 mois (IC à 95 %)	57,6 % (50,3 ; 64,3)	49,1 % (41,5 ; 56,2)	43,2 % (35,9 ; 50,2)
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Vem) Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié)	0,61 (0,47 ; 0,79) < 0,0001		
Hazard Ratio ^a (IC à 95 %) (par rapport à Enco 300) Valeur p (test Mantel-Haenzel stratifié)	0,81 (0,61 ; 1,06) 0,061		

Figure 2 : Étude CMEK162B2301, partie 1 : courbes de Kaplan-Meier de la survie globale intermédiaire (analyse du 7 novembre 2017)



Patients à risque

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vémurafénib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Qualité de vie (QdV) (analyse du 19 mai 2016)

Le score FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), le questionnaire de qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30) et le questionnaire EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level) ont été utilisés pour explorer les mesures rapportées par les patients, concernant la qualité de vie liée à la santé, les critères fonctionnels, les symptômes liés au mélanome et les événements indésirables liés au traitement. Une détérioration définitive de 10 % dans le FACT-M et dans l'EORTC QLQ-C30 a été considérablement retardée chez les patients traités par COMBO450 par rapport aux autres traitements. Le temps médian jusqu'à détérioration définitive de 10 % dans le score FACT-M n'a pas été atteint dans le bras COMBO450 et était de 22,1 mois (IC à 95 % : 15,2 non estimable) dans le bras vemurafenib avec un Hazard Ratio pour la différence de 0,46 (IC à 95 % : 0,29 à 0,72). Une analyse du délai jusqu'à une détérioration définitive de 10 % dans le score EORTC QLQ-C30 a donné des résultats semblables. Les patients recevant COMBO450 n'ont signalé aucun changement ou une légère amélioration du changement moyen par rapport à l'indice EQ-5D-5L à l'inclusion à toutes les visites, alors que les patients recevant vemurafenib ou encorafénib ont signalé des diminutions à toutes les visites (avec des différences significatives sur le plan statistique). Une évaluation du changement de score au fil du temps a donné la même tendance pour l'EORTC QLQ-C30 et à toutes les visites pour FACT-M.

Étude CMEK162B2301, partie 2

La partie 2 de l'étude CMEK162B2301 était conçue pour évaluer la contribution du binimetinib dans le cadre de l'association de l'encorafenib au binimetinib.

La survie sans progression de l'encorafenib à 300 mg par voie orale une fois par jour en association au binimetinib à 45 mg administré par voie orale deux fois par jour (COMBO300, n = 258) a été comparée à la survie sans progression d'Enco 300 (n = 280, dont 194 patients issus de la partie 1 et 86 patients de la partie 2). Le recrutement dans la partie 2 a commencé après la randomisation de tous les patients de la partie 1.

Les données préliminaires de la partie 2 à la date d'analyse du 9 novembre 2016 ont démontré la contribution du binimetinib avec une amélioration de la survie sans progression médiane estimée de 12,9 mois (IC à 95 % : 10,1 à 14,0) pour le bras COMBO300, contre 9,2 mois (IC à 95 % : 7,4 à 11,0) pour le bras Enco 300 (parties 1 et 2) selon le comité indépendant de revue centralisée (BIRC). Des résultats similaires ont été observés lors de l'évaluation par les investigateurs.

Le taux de réponse objective (ORR) confirmé par le BIRC était de 65,9 % (IC à 95 % : 59,8 à 71,7) pour le bras COMBO300 et de 50,4 % (IC à 95 % : 44,3 à 56,4) pour le bras Enco 300 (parties 1 et 2). La durée de réponse médiane pour les réponses confirmées par le BIRC était de 12,7 mois [IC à 95 % : 9,3 à 15,1] pour le bras COMBO300 et de 12,9 mois [IC à 95 % : 8,9 à 15,5] pour le bras Enco 300. La durée médiane du traitement était plus longue pour COMBO300 que pour Enco 300 (52,1 semaines vs 31,5 semaines).

Électrocardiographie

Dans l'analyse de tolérance des études poolées de l'encorafenib 450 mg une fois par jour en association au binimetinib 45 mg deux fois par jour (COMBO450), l'incidence de l'apparition d'un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms était de 0,7 % (2/268) dans le groupe encorafenib 450 mg plus binimetinib et de 2,5 % (5/203) dans le groupe encorafenib utilisé seul. Un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms comparé aux valeurs avant traitement a été observé chez 4,9 % des patients (13/268) dans le groupe encorafenib plus binimetinib et chez 3,4 % (7/204) dans le groupe encorafenib utilisé seul (voir la rubrique 5.1 du RCP d'encorafenib).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le binimetinib dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le mélanome (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du binimetinib a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients présentant des tumeurs solides et des mélanomes cutanés avancés et inopérables ou métastatiques. Après une dose répétée de deux fois par jour concomitante avec l'encorafenib, l'état d'équilibre pour le binimetinib a été atteint dans un délai de 15 jours, sans accumulation majeure. La concentration maximale moyenne (CV %) était de 654 ng/ml (34,7 %) et l'exposition (aire sous la courbe) moyenne était de 2,35 µg.h/ml (28,0 %) en association à l'encorafenib, comme estimé par la modélisation de PK de population. La pharmacocinétique du binimetinib s'est révélée approximativement linéaire avec la dose.

Absorption

Après administration orale, le binimetinib est rapidement absorbé avec un T_{max} médian de 1,5 heures. Après une dose orale unique de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib chez des sujets sains, au moins 50 % de la dose de binimetinib ont été absorbés. L'administration d'une dose unique de 45 mg de binimetinib avec un repas riche en matières grasses et en calories a fait baisser la concentration maximale (C_{max}) de 17 %, alors que l'aire sous la courbe (ASC) n'a pas changé. Une étude d'interaction médicamenteuse réalisée chez des sujets sains a indiqué que l'ampleur de l'exposition au binimetinib n'était pas altérée en présence d'un agent modifiant le pH gastrique (rabéprazole).

Distribution

Le binimetinib est lié aux protéines plasmatiques humaines à 97,2 % *in vitro*. La distribution du binimetinib est plus importante dans le plasma que dans le sang. Chez l'homme, le rapport sang/plasma est de 0,718. Après une dose orale unique de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib chez des sujets sains, le volume apparent de distribution (V_z/F) du binimetinib est de 374 l.

Biotransformation

Après une dose orale unique de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib chez des sujets sains, les principales voies de biotransformation du binimetinib observées chez l'homme comprennent la glycurono-conjugaison, la N-désalkylation, l'hydrolyse de l'amide et la perte d'éthane-diol de la chaîne latérale. La contribution maximale de la glycurono-conjugaison directe pour la clairance du binimetinib a été estimée à 61,2 %. Après une dose orale unique de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib chez des sujets sains, environ 60 % de l'ASC de radioactivité circulante dans le plasma était attribuable au binimetinib. *In vitro*, CYP1A2 et CYP2C19 catalysent la formation du métabolite actif, ce qui cliniquement représente moins de 20 % de l'exposition au binimetinib.

Élimination

Après une dose orale unique de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib chez des sujets sains, une moyenne de 62,3 % de la radioactivité a été éliminée dans les selles alors que 31,4 % était éliminés dans l'urine. Dans l'urine, 6,5 % de la radioactivité a été excrétée sous forme de binimetinib. La clairance apparente (CL/F) moyenne (CV en %) de binimetinib était de 28,2 l/h (17,5 %). La demi-vie terminale médiane du binimetinib (T_{1/2}) était de 8,66 h (8,10 à 13,6 h).

Interactions médicamenteuses

Effet des inducteurs ou des inhibiteurs de l'UGT1A1 sur le binimetinib

Le binimetinib est principalement métabolisé via une glycurono-conjugaison médiée par l'UGT1A1. Cependant, dans une sous-analyse de l'étude clinique, il n'y avait aucune relation apparente observée entre l'exposition au binimetinib et le statut de mutation de l'UGT1A1. De plus, des simulations visant à étudier l'effet de 400 mg d'atazanavir (inhibiteur de l'UGT1A1) sur l'exposition de 45 mg de binimetinib ont prédit une C_{max} de binimetinib semblable en présence ou non d'atazanavir. L'étendue des interactions médicamenteuses médiées par l'UGT1A1 est donc minime, et probablement non cliniquement pertinente ; toutefois, comme cela n'a pas été évalué dans une étude clinique formelle, les inducteurs et les inhibiteurs de l'UGT1A1 doivent être administrés avec prudence.

Effet des enzymes CYP sur binimetinib

In vitro, CYP1A2 et CYP2C19 catalysent la formation du métabolite actif, AR00426032 (M3) par N-déméthylation oxydative.

Effet du binimetinib sur les substrats de CYP

Le binimetinib est un inhibiteur faible et réversible de CYP1A2 et de CYP2C9.

Effet des transporteurs sur binimetinib

Des expériences *in vitro* indiquent que le binimetinib est un substrat de la p-glycoprotéine (P-gp) et de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, breast cancer resistance protein). Il est peu probable que la P-gp ou la BCRP engendrent une augmentation des concentrations de binimetinib importante d'un point de vue clinique puisque le binimetinib présente une perméabilité passive modérée à élevée.

Effet du binimetinib sur les transporteurs

Le binimetinib est un inhibiteur faible de l'OAT3. Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique causée par le binimetinib sur les autres transporteurs n'est attendue.

Le binimetinib est métabolisé par les UGT et CYP1A2, et est un substrat de la P-gp. Les inducteurs spécifiques de ces enzymes n'ont pas été étudiés et peuvent entraîner une perte d'efficacité.

Populations spéciales

Âge, poids corporel

Selon une analyse pharmacocinétique de la population, l'âge ou le poids corporel n'ont pas d'effet significatif sur le plan clinique sur l'exposition systémique du binimetinib.

Sexe

D'après une analyse pharmacocinétique (PK) de la population, le PK du binimetinib était semblable chez les hommes et chez les femmes.

Race

Les données ne sont pas suffisantes pour évaluer les différences éventuelles au niveau de l'exposition au binimetinib selon la race ou l'origine ethnique.

Insuffisance hépatique

Comme le binimetinib est principalement métabolisé et éliminé par le foie, les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère peuvent être davantage exposés. Les résultats provenant d'une étude clinique spécifique sur le binimetinib seul indiquent des expositions similaires chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et chez les sujets dont la fonction hépatique est normale. L'exposition totale au binimetinib (ASC) a été doublée chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) à sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.2). Cette augmentation passe à trois fois plus en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère lorsque l'on considère l'exposition en binimetinib libre (voir rubrique 4.2).

Maladie de Gilbert

Le binimetinib n'a pas été évalué chez les patients atteints de la maladie de Gilbert. La principale voie de transformation hépatique du binimetinib étant la glycurono-conjugaison, la décision de traiter doit être prise par le médecin traitant en tenant compte du rapport bénéfice-risque individuel.

Insuffisance rénale

L'élimination rénale du binimetinib est minime. Les résultats d'une étude clinique spécifique ont montré que les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère ($DFGe \leq 29$ ml/min/1,73 m²), avaient eu une augmentation de 29 % de l'exposition (ASC_{inf}), une augmentation de 21 % de la C_{max}, et une baisse de 22 % de la CL/F par rapport aux sujets sains correspondants. Ces différences se situaient dans la variabilité observée pour ces paramètres dans les deux cohortes de cette étude (25 % à 49 %) et la variabilité observée antérieurement dans des études cliniques, c'est pourquoi ces différences sont peu susceptibles d'être pertinentes sur le plan clinique.

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du binimetinib en association à l'encorafenib n'ont pas été évalués sur le plan clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'administration orale répétée de binimetinib chez le rat pendant une durée allant jusqu'à 6 mois était associée à une minéralisation des tissus mous, à des lésions de la muqueuse gastrique et à des changements minimes à modérés et réversibles de certains paramètres biochimiques à une dose correspondant à 7 à 12,5 fois l'exposition à la dose thérapeutique chez l'Homme. Dans une étude d'irritation gastrique chez le rat, une augmentation de l'incidence des lésions de la muqueuse superficielle et des ulcères hémorragiques a été observée. Chez les singes cynomolgus, l'administration orale de binimetinib était associée à une intolérance gastro-intestinale, à des changements modérés des paramètres biochimiques, à une hypercellularité de la moelle osseuse et à des lésions microscopiques

d'inflammation gastro-intestinale, réversibles aux plus faibles doses, inférieures aux expositions thérapeutiques humaines.

Le potentiel cancérigène du binimetinib n'a pas été évalué. Les études standard de génotoxicité avec binimetinib étaient négatives.

Les effets potentiels du binimetinib sur le développement embryo-fœtal ont été évalués chez le rat et le lapin. Chez le rat, un ralentissement du gain de poids de la femelle gestante et une diminution du poids des fœtus ont été notées un nombre réduit de sternèbres ossifiées a été observé chez les fœtus. Aucun effet n'a été observé à 14 fois l'exposition thérapeutique humaine.

Chez le lapin, de la mortalité, des signes cliniques de toxicité, un plus faible poids corporel et des avortements ont été observés chez les femelles gestantes. Le nombre de fœtus viables et le poids des fœtus étaient réduits et les pertes et résorptions post-implantation augmentées. Une augmentation de l'incidence des portées avec des fœtus présentant des communications interventriculaires cardiaques et des altérations du tronc pulmonaire a été notée à des élevées. Aucun effet n'a été noté à une exposition correspondant à 3 fois l'exposition thérapeutique humaine.

Aucune étude évaluant la fertilité n'a été menée avec le binimetinib. Dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal, aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence à partir des examens histologiques des organes reproducteurs chez le rat et le singe.

Le binimetinib a un potentiel phototoxique *in vitro*.

Un risque minime de photosensibilisation a été mis en évidence *in vivo* à une dose orale correspondant à une exposition 3,8 fois celle obtenue à la dose thérapeutique humaine. Ces données indiquent que le binimetinib présente un risque minime de réaction phototoxique aux doses thérapeutiques pour les patients.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé

Monohydrate de lactose
Cellulose microcristalline (E460i)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool (polyvinylique) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E533b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PVDC/Alu contenant 12 comprimés. Chaque boîte contient 84 ou 168 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1315/001 84 comprimés pelliculés
EU/1/18/1315/002 168 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 Septembre 2018
Date du dernier renouvellement : 23 Juin 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur le médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progipharm, rue du Lycée
45500 GIEN
France

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mektovi 15 mg, comprimés pelliculés
binimetinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de binimetinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les comprimés contiennent aussi du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 comprimés pelliculés
168 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1315/001 84 comprimés pelliculés
EU/1/18/1315/002 168 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

mektovi

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mektovi 15 mg, comprimés
binimetinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pierre Fabre Médicament

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Mektovi 15 mg, comprimés pelliculés binimetinib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mektovi et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mektovi
3. Comment prendre Mektovi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mektovi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mektovi et dans quel cas est-il utilisé

Mektovi est un médicament anticancéreux qui contient la substance active « binimetinib ». Il est utilisé chez les adultes en association à un autre médicament contenant de l'encorafenib pour traiter un type de cancer de la peau appelé mélanome qui présente

- une modification particulière (une mutation) au niveau d'un gène responsable de la production d'une protéine dénommée BRAF et
- s'est propagé à d'autres parties du corps ou qui ne peut pas être retiré par une chirurgie.

Des mutations du gène BRAF peuvent produire des protéines à l'origine du développement du mélanome. Mektovi cible une autre protéine appelée « MEK » qui stimule la croissance des cellules cancéreuses. Lorsque Mektovi est utilisé en association à l'encorafenib (qui cible la protéine modifiée « BRAF »), cette association ralentit ou stoppe le développement de votre cancer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mektovi

Avant de commencer le traitement, votre médecin vérifiera la présence de la mutation BRAF.

Puisque Mektovi doit être utilisé en association à l'encorafenib, lisez attentivement la notice relative à l'encorafenib ainsi que la présente notice.

Ne prenez jamais Mektovi

- si vous êtes allergique au binimetinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Avant de prendre Mektovi, parlez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous présentez l'un des problèmes suivants :

- des problèmes cardiaques (du cœur) ;
- des problèmes de saignements ou si vous prenez des médicaments qui risquent de provoquer un saignement ;
- des problèmes oculaires, notamment un glaucome ou une pression accrue dans vos yeux ;
- des problèmes musculaires ;
- une tension artérielle élevée ;
- des caillots sanguins ;
- des problèmes pulmonaires ou respiratoires ;
- des problèmes hépatiques (du foie) .

Informez votre médecin si vous avez déjà eu une obstruction de la veine évacuant le sang de votre œil (occlusion de la veine rétinienne), car Mektovi n'est pas recommandé dans ce cas.

Informez votre médecin si vous avez eu un autre type de cancer que le mélanome, car le binimetinib lorsqu'il est pris avec l'encorafenib peut aggraver certains autres types de cancers.

Informez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez les problèmes suivants pendant que vous prenez ce médicament :

- **Problèmes cardiaques (du cœur) :** Mektovi peut amener votre cœur à fonctionner moins bien, ou aggraver les problèmes cardiaques existants. Votre médecin vérifiera que votre cœur fonctionne correctement avant et pendant le traitement avec ce médicament. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous avez des symptômes de problèmes cardiaques tels que sensations de vertige, de fatigue ou d'étourdissement, essoufflement, l'impression que votre cœur bat très fort, rapidement ou irrégulièrement, ou gonflement des jambes.
- **Problèmes de saignement :** Mektovi peut engendrer de graves problèmes de saignement. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous avez des symptômes de problèmes de saignement tels que toux avec des filets de sang ou des caillots de sang, vomi contenant du sang ou qui ressemble à du « marc de café », selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron, présence de sang dans l'urine, douleur au ventre (abdominale), saignement vaginal inhabituel. Informez également votre médecin en cas de maux de tête, vertiges ou faiblesse.
- **Problèmes oculaires :** Mektovi peut engendrer de graves problèmes au niveau de vos yeux. Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous avez des symptômes tels que vision trouble, perte de la vision ou autres changements de la vision (tels que points colorés dans votre vision), halo (voir un contour flou autour des objets). Votre médecin peut alors demander un examen ophtalmologique en cas de problèmes de vue pendant que vous prenez Mektovi.
- **Problèmes musculaires :** Mektovi peut engendrer une dégradation des muscles (rhabdomyolyse). Votre médecin ordonnera des analyses de sang pour détecter des problèmes de muscles avant et pendant le traitement. Par précaution, buvez abondamment pendant le traitement. Adressez-vous immédiatement à votre médecin en cas de douleurs, crampes, raideurs ou spasmes musculaires, urine foncée.
- **Tension artérielle élevée :** Mektovi peut augmenter la tension artérielle. Votre médecin ou infirmier/ère surveillera votre tension artérielle avant et pendant le traitement par Mektovi. Adressez-vous immédiatement à votre médecin en cas de maux de tête graves, sensations vertigineuses, étourdissements ou si la tension artérielle que vous mesurez à la maison à l'aide d'un tensiomètre est nettement plus élevée que d'habitude.

- Caillots sanguins : Mektovi peut provoquer des caillots sanguins dans les bras ou les jambes, et s'ils se déplacent vers les poumons, ils peuvent entraîner le décès. Adressez-vous immédiatement à votre médecin en cas de douleur au niveau de la poitrine, essoufflement soudain, difficulté à respirer, douleurs dans les jambes avec ou sans gonflement, gonflement des bras et des jambes, ou un bras ou une jambe froide et pâle. Si nécessaire, votre médecin peut interrompre votre traitement, voire même l'arrêter définitivement.
- Problèmes pulmonaires ou respiratoires : Ce médicament peut causer des problèmes pulmonaires ou respiratoires, y compris une inflammation des poumons (pneumopathie inflammatoire ou pneumopathie interstitielle diffuse) ; les signes et symptômes peuvent comprendre : toux, essoufflement ou fatigue. Si nécessaire, votre médecin peut interrompre votre traitement, voire même l'arrêter définitivement.
- Modifications de votre peau : Mektovi, lorsqu'il est pris avec l'encorafenib, peut causer d'autres types de cancer de la peau tels qu'un carcinome épidermoïde cutané. Votre médecin examinera votre peau avant le début du traitement, tous les 2 mois pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt de ces médicaments pour dépister tout nouveau cancer de la peau. Informez immédiatement votre médecin si vous détectez des changements de votre peau pendant et après le traitement notamment : une nouvelle verrue, une peau irritée ou une grosseur rougeâtre qui saigne ou ne cicatrise pas ou un changement de taille ou de couleur d'un grain de beauté.
Par ailleurs, votre médecin devra examiner attentivement votre tête, votre cou, votre bouche, ainsi que vos ganglions lymphatiques pour détecter la présence d'un carcinome épidermoïde cutané et vous passerez régulièrement des scanners. Il s'agit d'une précaution au cas où un carcinome épidermoïde cutané se développerait dans votre organisme. Des examens gynécologiques (pour les femmes) et anaux sont également recommandés avant le début et à la fin de votre traitement.
- Problèmes de foie : Mektovi peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins liés à votre foie (élévation des enzymes hépatiques). Votre médecin ordonnera des analyses de sang pour surveiller votre foie avant et pendant le traitement.

Si vous ressentez les symptômes suivants, contactez immédiatement votre médecin car cela peut mettre votre vie en danger : nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, convulsions, trouble des urines, diminution de la production d'urine et fatigue. Ceux-ci peuvent être causés par des difficultés de fonctionnement de votre corps pouvant survenir au cours du traitement du cancer et qui sont provoquées par la destruction des cellules cancéreuses (syndrome de lyse tumorale (SLT) qui peut entraîner des modifications de la fonction des reins (voir également la rubrique 4 : Quels sont les effets indésirables éventuels).

Enfants et adolescents

Mektovi n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans. Ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Mektovi

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent affecter la façon dont Mektovi agit, ou favoriser l'apparition d'effets secondaires. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments de cette liste ou d'autres médicaments :

- certains médicaments traitant les infections bactériennes comme la rifampicine et la ciprofloxacine
- certains médicaments généralement utilisés pour traiter l'épilepsie tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine
- certains médicaments pour le traitement du VIH tels qu'indinavir, atazanavir
- un médicament pour le traitement de certains cancers appelé sorafénib

- un traitement à base de plantes contre la dépression : millepertuis
- un médicament utilisé pour traiter la dépression tel que la duloxétine
- un médicament généralement utilisé pour traiter le cholestérol élevé tel que la pravastatine
- un médicament utilisé pour traiter les problèmes respiratoires (théophylline)

Grossesse

Mektovi n'est pas recommandé pendant la grossesse. Il peut entraîner des dommages permanents ou des malformations congénitales chez l'enfant à naître.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme en mesure de procréer, vous devez utiliser une contraception fiable pendant que vous prenez Mektovi, et vous devez continuer à utiliser une contraception fiable jusqu'à au moins 1 mois après avoir pris votre dernière dose. Contactez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte alors que vous prenez Mektovi.

Allaitement

Mektovi n'est pas recommandé pendant l'allaitement maternel. On ne sait pas si Mektovi passe dans le lait maternel. Si vous allaitez votre enfant ou si vous envisagez de le faire, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Mektovi peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous avez des troubles de la vue, ou tout autre effet secondaire pouvant affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4), pendant que vous prenez Mektovi. Parlez à votre médecin si vous n'êtes pas sûr(e) de pouvoir conduire.

Mektovi contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, parlez-lui avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Mektovi

Combien faut-il en prendre ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Mektovi est de 45 mg (3 comprimés de 15 mg) deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle (correspondant à une dose quotidienne totale de 90 mg). Vous recevrez également un autre médicament, l'encorafenib.

Si vous présentez des effets secondaires graves (tels que des problèmes au niveau du cœur, des yeux ou de la peau) votre médecin peut diminuer la dose ou arrêter le traitement temporairement ou de façon permanente.

Comment prendre Mektovi

Les comprimés s'avalent entiers avec de l'eau. Mektovi peut être pris pendant ou entre les repas.

Si vous êtes malade

Si vous vomissez à n'importe quel moment après la prise de Mektovi, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante comme prévu.

Si vous avez pris plus de Mektovi que vous n'auriez dû

Si vous prenez plus de comprimés que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Si possible, montrez-lui cette notice et la boîte de médicaments.

Si vous oubliez de prendre Mektovi

Si vous oubliez une dose de Mektovi, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, si plus de 6 heures se sont écoulées après l'heure de prise de la dose oubliée, sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ensuite, continuez à prendre vos comprimés aux heures régulières comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Mektovi

Il est important de prendre Mektovi aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament à moins que votre médecin ne vous le dise.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Mektovi peut engendrer des effets indésirables graves. Informez immédiatement votre médecin si vous avez l'un des effets indésirables graves suivants, que ce soit pour la première fois ou s'ils s'aggravent (voir aussi la rubrique 2).

Problèmes au niveau du cœur : Mektovi peut affecter le fonctionnement de votre cœur (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) ; les signes et symptômes peuvent comprendre :

- sensation de vertige, de fatigue ou d'étourdissement
- essoufflement
- avoir l'impression que votre cœur bat très fort, rapidement ou irrégulièrement
- gonflement des jambes

Tension artérielle élevée : Mektovi peut augmenter la tension artérielle. Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez des maux de tête graves, des sensations vertigineuses ou des étourdissements ou si votre tension artérielle mesurée à la maison à l'aide d'un tensiomètre est beaucoup plus élevée que d'habitude.

Caillots sanguins : Mektovi peut provoquer des caillots sanguins (Maladie thromboembolique veineuse, notamment embolie pulmonaire) ; les signes et symptômes peuvent comprendre :

- douleur au niveau de la poitrine
- essoufflement soudain ou difficulté à respirer
- douleurs dans les jambes avec ou sans gonflement
- gonflement des bras et des jambes
- un bras ou une jambe froid et pâle

Problèmes au niveau des yeux : Mektovi peut provoquer une accumulation de liquide sous la rétine dans l'œil, ce qui provoque le détachement de différentes couches dans l'œil (détachement de l'épithélium pigmenté de la rétine) qui pourrait conduire à :

- vision trouble, perte de la vision ou autres changements de la vision (tels que points colorés dans votre vision)
- halo (voir un contour flou autour des objets)
- douleurs, gonflement ou rougeur dans l'œil

Problèmes au niveau des muscles : Mektovi peut provoquer une dégradation des muscles (rhabdomyolyse) qui peut entraîner des lésions au niveau des reins et peut être fatale ; les signes et symptômes peuvent comprendre :

- douleurs, crampes, raideurs ou spasmes musculaires
- urine foncée

Problèmes de saignement : Mektovi peut engendrer de graves problèmes de saignement. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez un saignement inhabituel ou des signes de saignement, notamment :

- maux de tête, vertiges ou faiblesse
- toux avec crachats de filets de sang ou des caillots de sang
- vomi contenant du sang ou qui ressemble à du « marc de café »
- selles rouges ou noires qui ressemblent à du goudron
- présence de sang dans l'urine
- douleur à l'estomac (abdominale)
- saignement vaginal inhabituel

Autres cancers de la peau : lorsque Mektovi est pris en association à l'encorafenib, le patient peut développer d'autres types de cancer de la peau tels qu'un carcinome épidermoïde cutané. Habituellement, ces cancers de la peau (voir également la rubrique 2) sont limités à une petite surface et peuvent être retirés par une petite intervention chirurgicale et le traitement avec Mektovi (et l'encorafenib) peut continuer sans interruption.

Syndrome de lyse tumorale : Mektovi peut provoquer une destruction rapide des cellules cancéreuses qui, chez certaines personnes, peut être mortelle. Les symptômes peuvent être des nausées, un essoufflement, un rythme cardiaque irrégulier, des crampes musculaires, des convulsions, un trouble des urines, une diminution de la production d'urine et de la fatigue.

Autres effets secondaires lorsque Mektovi et l'encorafenib sont pris ensemble :

Outre les effets secondaires graves mentionnés ci-dessus, les personnes qui prennent Mektovi et l'encorafenib ensemble peuvent également présenter les effets secondaires suivants.

Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10)

- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- problème avec les nerfs provoquant de la douleur, la perte de sensation ou des picotements dans les mains et les pieds
- maux de tête
- sensation vertigineuse
- saignements en différents endroits du corps
- problèmes de vision (troubles visuels)
- mal au ventre (douleur d'estomac)
- diarrhée
- vomissements
- nausées
- constipation
- démangeaisons
- peau sèche
- perte des cheveux ou cheveux devenant anormalement fins (alopécie)
- éruption cutanée de divers types
- épaissement des couches superficielles de la peau
- douleurs articulaires (arthralgie)
- douleurs, faiblesse ou spasmes musculaires
- dorsalgie (mal de dos)
- extrémités douloureuses
- fièvre
- gonflement des mains ou des pieds (œdème périphérique), gonflement localisé

- fatigue
- résultats anormaux des analyses sanguines portant sur le fonctionnement du foie
- résultat anormal des analyses sanguines portant sur la créatine kinase sanguine, qui indique des atteintes au niveau du cœur et aux muscles

Fréquent (peut affecter au plus 1 personne sur 10)

- certains types de tumeurs cutanées comme le papillome cutané et le carcinome basocellulaire
- réaction allergique qui peut comprendre le gonflement du visage et des difficultés à respirer
- changements du goût des aliments
- inflammation de l'œil (uvéïte)
- inflammation du côlon (colite)
- rougeur, gerçures ou « fissures » de la peau
- inflammation de la couche profonde sous la peau, les symptômes comprennent des nodules cutanés douloureux au toucher
- éruptions cutanées avec une zone décolorée plate ou des boutons comme l'acné (dermatite acnéiforme)
- rougeur, exfoliation cutanée ou cloques sur les mains et les pieds (érythrodysesthésie palmo-palmaire ou syndrome mains-pieds)
- problèmes au niveau des reins
- résultats anormaux des tests rénaux (élévations de la créatinine)
- résultats anormaux des analyses sanguines concernant le fonctionnement du foie (phosphatase alcaline)
- résultats anormaux des analyses sanguines concernant le fonctionnement du pancréas (amylase, lipase)
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil

Peu fréquent (peut affecter au plus 1 personne sur 100)

- faiblesse et paralysie des muscles du visage
- inflammation du pancréas (pancréatite) causant des douleurs abdominales intenses

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Mektovi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mektovi

- La substance active est le binimetinib. Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg de binimetinib.

- Les autres composants sont :
 - Comprimé : monohydrate de lactose, cellulose microcristalline (E460i), silice colloïdale anhydre (E551), croscarmellose sodique (E468) et stéarate de magnésium (E470b). Voir la rubrique 2 « Mektovi contient du lactose ».
 - Pelliculage du comprimé : alcool (polyvinylique) (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxyde de titane (E171), talc (E533b), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Mektovi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Mektovi sont jaune à jaune foncé, non sécables, biconvexes, de forme ovale, gravés avec le logo « A » sur un côté et « 15 » de l'autre côté.

Mektovi est disponible en boîtes de 84 comprimés (7 plaquettes de 12 comprimés chacune) ou de 168 comprimés (14 plaquettes de 12 comprimés chacune).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

France

Fabricant

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif au(x) PSUR(s) concernant les spécialités à base de binimetinib, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au regard des données disponibles sur le risque de syndrome de lyse tumorale provenant à la fois des cas d'essais cliniques et des notifications spontanés, rapportant dans 3 cas une relation temporelle étroite et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il existe une relation causale raisonnablement possible entre le binimetinib et le syndrome de lyse tumorale. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du binimetinib devraient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé les conclusions scientifiques générales et les motifs de la recommandation formulées par le PRAC.

Motifs de modification des termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au binimetinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du binimetinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'/des autorisation(s) de mise sur le marché.