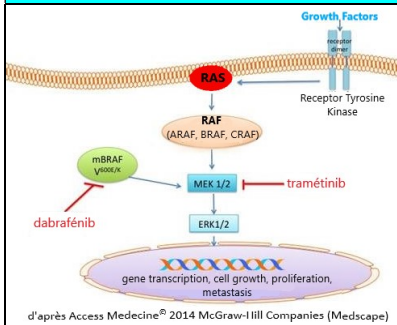


# TAFINLAR® dabrafénib

## INDICATION AMM



Le dabrafénib est un agent antinéoplasique, inhibiteur des protéines kinases RAF, notamment la forme activée des protéines BRAF porteuses de mutations du codon 600 qui intervient dans la stimulation de la division des cellules tumorales

Le dabrafénib est indiqué chez les patients adultes **porteurs d'une mutation BRAF V600** :

- En monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique.
- En association au tramétinib dans le traitement adjuvant du mélanome de stade III après résection complète.
- En association au tramétinib dans le traitement d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé.

d'après Access Medicine® 2014 McGraw-Hill Companies (Medscape)

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

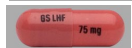
Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes et services de cancérologie ou d'oncologie médicale<sup>1</sup>. Disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, sous la forme de flacons de 120 gélules :



Gélule rouge foncé opaque, portant les inscriptions « GS TEW » et « 50 mg » dosée à 50 mg (3 873,95 € TTC)



Gélule rose foncé opaque, portant les inscriptions « GS LHF » et « 75 mg » dosée à 75 mg (5 745,79 € TTC)

## POSOLOGIE

La posologie recommandée de dabrafénib, en monothérapie ou en association au tramétinib, est de **150 mg, 2 fois par jour**, tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période maximale de 12 mois. En cas d'association, la dose recommandée de tramétinib est de 2 mg une fois par jour (cf fiche VO tramétinib).

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter des adaptations posologiques spécifiques - voir § 4.2 du RCP<sup>2</sup>.

## INTERACTIONS

*La liste complète des médicaments pris par le patient, même sans ordonnance est à considérer.*

Le dabrafénib est un substrat des cytochromes **CYP2C8** et **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ces cytochromes modifient la concentration du dabrafénib. Liste non exhaustive ci-dessous :

### INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue

*Pamplemousse (jus et pulpe) ; Amiodarone ; Diltiazem, Vérapamil ; Antifongiques azolés ; Antiviraux, inhibiteurs de protéases ; Macrolides ; ...*

- ⇒ Association déconseillée avec les inhibiteurs puissants
- ⇒ Surveillance renforcée

### INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre

*Anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) ; Anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, griséofulvine) ; Alcool (en prise chronique), tabac ; Millepertuis (Hypericum perforatum) ; Corticoïdes à fortes doses ; ...*

- ⇒ Association déconseillée
- ⇒ Contre-indication avec le Millepertuis<sup>3</sup>

Le dabrafénib est un inducteur enzymatique des CYP 3A4, 2C8/9/19 et 2B6 des enzymes UGT. Il peut induire les transporteurs (P-gp, MRP2)<sup>2</sup>.

Le dabrafénib peut conduire à une diminution de l'exposition à la **warfarine** et à la **digoxine** => **Surveillance renforcée** pendant et à l'arrêt du traitement.

L'association avec les antisécrétoires anti-H2 et les inhibiteurs de pompe à protons (IPP), entraîne un risque de diminution de la biodisponibilité du dabrafénib, en raison de son absorption pH-dépendante : association à prendre en compte<sup>3</sup>. Il est préférable de respecter les délais de prises avec les anti-acides et les anti H2.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : une vérification au cas par cas est recommandée à l'aide des bases de données disponibles. N'hésitez pas à nous contacter si besoin.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Fièvre ≥ 38,5°C +/- signes d'infection</b>	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Bilan sanguin de routine.	En cas de <b>fièvre isolée</b> ≥ à 38,5°C : le patient doit prévenir le médecin, interrompre le dabrafénib (poursuivre le tramétinib) et prendre un traitement antipyrétique. Le traitement pourra être repris si la fièvre isolée a disparu.  Si la <b>fièvre isolée persiste</b> ou est associée à des <b>signes d'infection</b> : prévenir le médecin spécialiste (fièvre parfois grave : déshydratation, hypotension, insuffisance rénale).
<b>Saignement Thromboses</b>	Surveillance renforcée de l'INR en cas d'association avec la warfarine (en cours de traitement, si modification de dose et à l'arrêt).	Adaptation de la dose de warfarine en fonction de l'INR

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Hyperkératose, éruptions cutanées</b>	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Une crème hydratante peut être appliquée.
<b>Tumeurs cutanées</b>	Auto-surveillance cutanée du patient. Evaluation dermatologique à l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	Informé le médecin ou spécialiste en cas de survenue de toute nouvelle lésion cutanée. Exérèse et examen anatomopathologique (pas d'arrêt de traitement ni de modification de dose recommandé).
<b>Diminution de l'appétit, Nausées et vomissements</b>	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement > 1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
<b>Diarrhées</b>	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool.  Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (loperamide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
<b>Arthralgies-myalgies</b>	A conseiller : boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs, efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
<b>Syndrome mains-pied</b>	A conseiller : Savon doux sans parfum A éviter : soleil et exposition à la chaleur. Vêtements et chaussures trop serrées, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs.	Mains et les pieds à tremper dans l'eau fraîche, puis à sécher sans frotter. Crème émolliente à appliquer (type Dexéryl®). Analgésiques de palier I si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
<b>Céphalées, fatigue,</b>	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
<b>Réactions oculaires (uvéite)</b>	Surveillance régulière.	Traitements locaux pour contrôler l'inflammation. Arrêt du traitement si réactions graves (uvéite, occlusion de la veine rétinienne).

Alopécie, constipation, affection cardiaque, insuffisance rénale ou hépatique, pancréatite, hypophosphatémie, hyponatrémie, hyperglycémie, atteinte pulmonaire, hypertension artérielle et autres peuvent également survenir au cours du traitement <sup>2</sup>.

## RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Gélules de dabrafénib à avaler **sans nourriture** en deux prises par jour toutes les 12 heures environ, **1 heure avant ou 2 heures après les repas**, en monothérapie ou en association au tramétinib. A prendre chaque jour à la même heure. Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées.



En cas d'association, le tramétinib doit être pris au même moment que le dabrafénib (matin ou soir).

**Le pharmacien peut conseiller le patient pour la prise** de son ou ses médicament(s).



Pas d'arrêt de traitement ou de modification de rythme d'administration sans avis du prescripteur.

**En cas d'oubli d'une prise de moins de 6 heures**, la dose oubliée doit être prise immédiatement et le traitement poursuivi selon le schéma posologique normal.



**En cas d'oubli d'une prise de plus de 6 heures**, la dose manquée ne doit pas être prise. La dose suivante sera prise à l'heure normale. **Merçi de le noter dans votre carnet de suivi.**

En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.



**Faire préciser les médicaments, compléments alimentaires, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que le patient prend ou souhaite prendre** En cas de doute, le pharmacien peut vous aider.



Pas de consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Dabrafénib est déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement. Une contraception efficace pendant le traitement et au moins 2 semaines après l'arrêt doit être mise en place (16 semaines si association avec le tramétinib). Le dabrafénib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux : une méthode alternative efficace de contraception doit être utilisée.



A éviter : l'**exposition prolongée au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition.



A conserver à une température ambiante, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les gélules** mais les rapporter au **pharmacien**.



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

- Fièvre, essoufflement, toux, œdème des membres
- Insuffisance rénale (difficulté à uriner, ...)
- Douleur abdominale inexpliquée
- Nouvelle lésion cutanée, éruption bulleuse, décollement de la peau
- Trouble oculaire (rougeur, irritation, vision floue, douleur)

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter à : <sup>1</sup> site ANSM : répertoire des spécialistes pharmaceutiques consulté en juin 2019 ; <sup>2</sup> RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du 26/06/2019 ; <sup>3</sup> Thésaurus des interactions médicamenteuses ANSM Mars 2018

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseau OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL  
- à ICO Angers Nantes, au CRLCC E Marquis Rennes, au GROUM Bretagne, au CHBS Lorient, au CHU Nantes et ARS PL  
- à l'OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand