



ZELBORAF[®] Vémurafénib

INDICATION AMM

Le vémurafénib est un inhibiteur de la protéine BRAF, qui intervient dans la stimulation de la division cellulaire. Les mélanomes porteurs de la mutation BRAF V600E présentent une forme anormale de BRAF entraînant une division incontrôlée des cellules tumorales. En bloquant l'action de la protéine anormale BRAF, le vémurafénib contribue à ralentir la progression et la propagation du cancer. Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome non résecable ou métastatique**, porteurs de la mutation BRAF V600E (40-60% des mélanomes).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans **les pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Une seule présentation est disponible : boîte de 56 comprimés pelliculés de 240 mg et conditionnés à l'unité (1658.14 €). A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité. A conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose de vémurafénib recommandée est de **960 mg deux fois par jour**, soit 4 comprimés de 240 mg le matin et le soir (à 12 heures d'intervalle environ). Le traitement doit être poursuivi le plus longtemps possible jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

INTERACTIONS

Le vémurafénib possède un effet inhibiteur du cytochrome 1A2 et un effet inducteur du cytochrome P450 3A4. Ainsi, tous les médicaments métabolisés par ces cytochromes sont susceptibles de voir leur concentration plasmatique augmenter ou diminuer (notamment les **contraceptifs oraux**) : des adaptations posologiques sont alors à envisager.

Le vémurafénib augmente l'exposition à la **coumadine**. La prudence est donc de rigueur et la surveillance de l'INR doit être renforcée. Le vémurafénib est à utiliser avec **prudence en cas d'association avec des médicaments substrats des protéines de transport telles que la P-gp ou des inhibiteurs du cytochrome 3A4**.

INHIBITEURS du CYP 3A4 : augmentation de la toxicité du vémurafénib	INDUCTEURS du CYP 3A4 : moindre efficacité du vémurafénib
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

Tisanes ou préparation de phytothérapie : attention aux plantes dont les interactions sont inconnues.

Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

EFFETS INDESIRABLES

Rash cutané, photosensibilisation	⇒ A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (mettre de l'écran solaire total).	⇒ Appliquer une crème émolliente (type Dexeryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement. Arrêt définitif du traitement chez tout patient présentant une réaction cutanée sévère (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique).
Carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou nouveau mélanome primitif	⇒ Evaluation dermatologique à l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	⇒ Exérèse et examen anatomopathologique (pas d'arrêt de traitement ni de modification de dose).

<i>Insuffisance rénale</i>	⇒	Surveillance de la créatinine car risque d'insuffisance rénale.	⇒	Voir avec le spécialiste si créatinine anormale.
<i>Anomalies hépatiques</i>	⇒	Bilan hépatique à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement (surveillance des transaminases et de la bilirubinémie).	⇒	Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement : à voir avec le spécialiste.
<i>Réactions oculaires (uvéïte)</i>	⇒	Surveillance régulière.	⇒	Arrêt du traitement si réactions graves (uvéïte, occlusion de la veine rétinienne).
<i>Allongement de l'intervalle QTc</i>	⇒	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme notamment chez les patients à risque.	⇒	Correction des anomalies de l'ionogramme (dont magnésium). Arrêt définitif si QTc > 500 ms et si la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 ms.
<i>Œdèmes périphériques</i>	⇒	A conseiller : élévation des pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. A éviter : vêtements serrés.	⇒	En cas de prise de poids rapide et inattendue: mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).
<i>Céphalées, fatigue</i>	⇒	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	⇒	Prudence en cas de conduite de véhicule.
<i>Infections, fièvre</i>	⇒	Surveillance des signes évocateurs d'infection.	⇒	Bilan sanguin à réaliser. Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de 38,5°C en une prise ou de 38°C à 2 reprises sur moins de 24 heures dans un contexte de neutropénie (PN < 500/mm ³ ou, à défaut, leucocytose < 1000/mm ³), initier un traitement antibiotique suivant le protocole défini.
<i>Arthralgies, myalgies</i>	⇒	A conseiller : boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs et les efforts physiques importants.	⇒	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
<i>Perte d'appétit, nausées, vomissements, dysgueusie</i>	⇒	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. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
<i>Diarrhée</i>	⇒	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 de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.

*Une alopecie et/ou des neuropathies périphériques peuvent survenir pendant le traitement.
Il est recommandé d'interrompre le vémurafénib pendant une radiothérapie.*

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Contactez rapidement le médecin en cas :

- Eruption cutanée sévère ou atteinte des muqueuses
- Fièvre brutale supérieure à 38°C

Les comprimés de vémurafénib se prennent par voie orale avec grand verre d'eau **matin et soir**, de préférence en dehors des repas, toutes les 12 heures environ. Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou croqués.

Il ne faut pas jeter les **emballages entamés, ni les comprimés restants à la poubelle**, mais les rapporter au **pharmacien**.

Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour qu'il l'**aide dans les prises**.

Eviter l'**exposition prolongée au soleil** et **expliquer au patient qu'il doit se protéger**.

En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.

En cas d'oubli d'une prise et si le délai jusqu'à la prise suivante est supérieur à 4 heures, le patient peut prendre la dose oubliée. Sinon, prendre la dose suivante à l'heure normale.