

Vemurafenib

ZELBORAF®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

ZELBORAF® est une thérapie ciblée qui inhibe puissamment la forme activée des protéines kinases BRAF mutées, responsables de la prolifération cellulaire des cellules cancéreuses concernées.

Présentation : comprimés pelliculés de 240 mg. Présentés par boîtes de 56 comprimés conditionnés à l'unité.

Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.
- Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament disponible en pharmacie de ville.

Indications

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteint d'un **mélanome non résecable ou métastatique**, porteurs de la mutation BRAF V600E (40-60% des mélanomes).

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée: 960 mg deux fois par jour (soit 4cp de 240 matin et soir)	Chaque dose <u>doit être prise de la même manière matin et soir</u> (à 12 heures d'intervalle environ), soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas. Toutefois la prise à jeun des deux doses quotidiennes de manière constante doit être évitée Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.
---	---

Grossesse, allaitement

Le ZELBORAF® n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement. L'utilisation de ZELBORAF® chez la femme en âge de procréer devra être accompagnée de mesures contraceptives adaptées, jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. ZELBORAF® peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.









Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Photosensibilité (légère à sévère)	Eviter l'exposition au soleil, mettre des vêtements couvrants et appliquer un écran solaire UVA/UVB et un baume pour les lèvres. Modification de la dose en cas de réaction de grade 2 (intolérable) ou plus : voir avec l'oncologue.
Carcinome épidermoïde	Evaluation dermatologique à l'instauration puis mensuelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Exérèse et examen anatomopathologique. (pas de modification de dose)
Nouveau mélanome primitif	Evaluation dermatologique à l'instauration puis mensuelle jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Exérèse et poursuite du traitement.
Carcinome épidermoïde non cutané	Examens de la tête et du cou à l'instauration puis tous les 3 mois (+ muqueuse buccale et ganglions lymphatiques) Examens tomодensitométrique thoracique à l'instauration puis tous les 6 mois. Un examen anal et un examen pelvien sont recommandés avant et à la fin du traitement.
Anomalie hépatique	Bilan des enzymes hépatiques à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement. Réduction de dose, interruption ou arrêt si indispensable : à voir avec l'oncologue.
Réactions oculaires (uvéïte)	Surveillance régulière. Arrêt si réactions graves (uvéïte, occlusion de la veine rétinienne)
Allongement de l'intervalle QT	ECG et ionogramme (dont magnésium) avant le traitement, après 1 mois et après toute modification de dose Surveillance supplémentaire mensuelle durant les 3 premiers mois puis tous les 3 mois chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Eviter l'association à d'autres agents allongeant l'espace QT.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.
Diarrhée, constipation	<u>Diarrhée</u> : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégier les féculents (riz, pâtes...), les carottes, bananes. <u>Constipation</u> : Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibre et une activité physique régulière.
autres	Perte d'appétit, céphalées, dysgueusie, douleurs, arthralgies, paralysie du nerf facial Fatigue, pyrexie, œdèmes périphériques. Elevation des GGT.

Interactions médicamenteuses

- Zelboraf® 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.
- Zelboraf® augmente l'exposition à la warfarine. La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante à la warfarine.
- Le Zelboraf® est un inhibiteur des pompes d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) et protéine de résistance au cancer du sein (BCRP). La prudence est de rigueur lors de l'administration de Zelboraf® en association avec des substrats de la P-gp
- Zelboraf® est à utiliser avec **prudence en cas d'association avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4 et/ou des protéines de transport (P-gp)** (tels que les inhibiteurs de protéase du VIH, la télithromycine, les antifongiques azolés...etc), **de même qu'avec les inducteurs de la P-gp, et/ou du CYP 3A4** (tels que la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis...etc).

Conseils à donner aux patients

-  Ne pas croquer ni écraser les comprimés. Chaque dose doit être prise de la même manière matin et soir (à 12 heures d'intervalle environ), soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas.
-  Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.
-  Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
-  Suivre correctement les examens de surveillance du traitement.
-  Consulter rapidement le médecin en cas de réaction cutanée ou oculaire importante.
-  **Si une prise a été oubliée**, la dose omise peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à deux prises par jour. Les deux doses ne doivent pas être prises simultanément.
- En cas de vomissement** suite à l'administration de Zelboraf®, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et doit poursuivre le traitement de manière habituelle.
-  **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**
-  **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**
Lésion radio-induites, érythème, hyperkératose, ulcères, vésicules, eczéma

Pour une information complète, se reporter au RCP