

# Dabrafénib

TAFINLAR®

## FICHE CONSEIL Professionnel

### Présentation et caractéristiques

TAFINLAR® est un inhibiteur des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600, la mutation V600E étant la plus fréquente dans les mélanomes.

Le traitement par dabrafénib inhibe la prolifération de lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation BRAF V600.

**Présentation :** gélules de 50 mg (rouges) et 75 mg (roses). Présenté en flacon de 120 gélules.

### Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante. Ne pas laisser à la portée des enfants.
- Médicament soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Le Dabrafénib est disponible dans les pharmacies de ville (sauf les comprimés dispersibles pour suspension buvables).

### Indications

- En monothérapie ou en association au Tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome** non résecable ou métastatique porteur d'une **mutation BRAF V600** (confirmée par un test validé).
- Traitement **adjuvant du mélanome** : en association avec le tramétinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade 3 porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète
- En association au Tramétinib dans le **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) avancé, porteur d'une **mutation BRAF V600**.

### Grossesse, allaitement

Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant **2 semaines après l'arrêt du traitement et 16 semaines suivant la dernière prise de tramétinib lorsqu'il est administré en association au dabrafénib**. Le dabrafénib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux et une méthode alternative de contraception doit être utilisée.

### Posologie et mode d'administration

<p><u>Posologie recommandée de Dabrafénib:</u></p> <p><b>150 mg (2 gél de 75 mg) 2 fois par jour à 12 heures d'intervalle donc 300mg/j</b></p> <p><i>Dose associée de Tramétinib lorsqu'il est associé : 2 mg une fois par jour.</i></p>	<p>Prise <b>en dehors des repas</b> : 1 heure avant ou 2 heures après le repas.</p>
--	---

*La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire du traitement, **une réduction de dose par palier** (100 mg deux fois par jour ; 75 mg 2 fois par jour ; 50 mg 2 fois par jour) ou un arrêt du traitement.*

*Pas d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal ou hépatique mais utiliser avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et/ou une insuffisance hépatique modérée à sévère.*

## Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Pancréatite	Dosage de l'amylase et lipase sérique devant toute douleur abdominale inexpliquée.
Carcinome épidermoïde cutané, nouveau mélanome primitif	Examen dermatologique avant l'instauration du traitement puis chaque mois durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après la fin. Exérèse et examen anatomopathologique (pas d'adaptation posologique)
Perte d'appétit	Manger les aliments appréciés et essayer de prendre régulièrement des petits repas. En cas de perte de poids, prescription de compléments alimentaires.
Syndrome main-pied	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrés. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs. Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Toxicité cutanée : hyperkératose, éruption cutanée, alopecie, photosensibilité	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Arthralgie, myalgie, douleur dans les extrémités	S'hydrater et se reposer fréquemment. Des exercices légers (marche) peuvent être utiles. Traitement par du paracétamol ou AINS.
Fièvre, asthénie, céphalées	Se reposer souvent et faire des exercices légers (marche). Prudence en cas de conduite de véhicule. Le traitement doit être interrompu si température $\geq 38,5$ °C, rechercher les signes ou symptômes d'une infection.
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG	Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. FEVG contrôlée avant la mise en place du traitement et tout au long du traitement. Effet asymptomatique dans 90% des cas, réversible à l'arrêt.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.
Diarrhée	Diarrhée : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.
Constipation	Constipation : privilégier une alimentation riche en fibres, une bonne hydratation et un exercice physique régulier.
autres	Hyperglycémie et hypophosphatémie, toux, uvéite, insuffisance rénale aigue.

## Interactions médicamenteuses


Les IPP, antagonistes des récepteurs H2 et anti-acides peuvent réduire l'efficacité du dabrafénib.


Le dabrafénib est un **substrat du CYP3A4 et du CYP2C8**. Les inducteurs puissants de ces enzymes (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis...) peuvent réduire l'efficacité du dabrafénib. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, gemfibrozil...) peuvent augmenter la toxicité du dabrafénib.


Le dabrafénib est également un inducteur des enzymes de métabolisation et de transport actif : une revue complète des médicaments concomitants est essentielle (notamment surveillance renforcée avec la warfarine et la digoxine).


Se reporter aux RCP pour voir tous les médicaments concernés.

### Conseils à donner aux patients


 Les gélules de dabrafénib doivent être avalées entières (ni ouvertes, ni croquées, ni mélangées avec de la nourriture), avec un verre d'eau, **1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les prises. Il doit être pris tous les jours aux mêmes heures afin d'optimiser l'observance du patient.**


 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des gélules.

 Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante ainsi que chez l'adolescent de moins de 18 ans.

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

 **En cas d'oubli d'une prise**, prenez votre dose habituelle s'il reste plus de 6 heures avant la prise suivante.

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

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

- Fièvre supérieure ou égale à 38,5°C
- Erythème des pieds ou des mains
- Douleurs abdominales inexpliquées
- Symptômes visuels pouvant faire évoquer une uvéite (modification de la vision, photophobie, douleurs oculaires)

Pour une information complète, se reporter au RCP.

