

SURVEILLER VOTRE PATIENT

À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur

Examens cliniques et interrogatoire

Un suivi réalisé par un professionnel de santé 15 jours après l'instauration peut être utile pour détecter précocement les effets indésirables (notamment les effets cutanés et ophtalmologiques) :

- interrogatoire régulier sur la survenue de signes et symptômes visuels ;
- examen dermatologique mensuel pendant les 6 premiers mois puis régulièrement.

Suivi biologique

- Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée tous les 3 mois ou en cas de facteur favorisant une hypokaliémie.
- Dosage sérique des transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine toutes les 4 semaines pendant 6 mois puis régulièrement.

Suivi cardiologique

- Mesure régulière de la pression artérielle.
- ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé à la première consultation de suivi) puis en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose, et mensuellement en cas de co-prescription d'un médicament allongeant le QTc (sétrons...).
- Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente :
 - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois ;
 - puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année ;
 - puis régulièrement.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au **thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM**. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.

Risque d'augmentation de la toxicité

- Molécules torsadogènes ou susceptibles d'allonger le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone...), bradycardisantes (y compris bêtabloquants collyres), hypokaliémiantes ; molécules photo-sensibilisantes (AINS, antihistaminiques...); molécules pouvant induire des atteintes musculaires (fibrates, glucocorticoïdes...); inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine...); inhibiteurs de la P-gp tels que ciclosporine (mais uniquement pour le cobimétinib).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP450 (Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine).
- Le vemurafenib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux, augmenter le risque hémorragique avec la warfarine, et augmenter la toxicité des substrats de la P-gp.

e-cancer.fr

L'intégralité des recommandations est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Troubles ophtalmiques.
- Éruptions cutanées, sécheresse de la peau et prurit, érythèmes solaires (photosensibilité), fissures, syndrome main-pied, tumeurs cutanées (bénignes ou malignes).
- Alopécie ou modification de la texture des cheveux.
- Troubles digestifs.
- Arthralgies et myalgies.
- Fièvre, fatigue.

Autosurveillance et prévention

- Photoprotection vis-à-vis des UVA :
 - crème solaire avec haute protection sur les UVA à appliquer toutes les 2 heures y compris sur les lèvres ;
 - protection vestimentaire incluant l'utilisation de lunettes avec filtres UVA et port d'un chapeau.
- Soins de dermatocosmétique puis émouillants 1 à 2 fois par jour.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle, œil rouge et douloureux.
- Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs).
- Éruption ou nouvelle lésion cutanée.
- Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée).
- Fièvre.
- Douleur abdominale inexpliquée (suspicion de pancréatite).

Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière prise pour le cobimétinib et au moins 6 mois après la dernière prise pour le vemurafenib. Le vemurafenib et le cobimétinib sont non recommandés pendant la grossesse. Leurs effets sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

Allaitement

- La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement avec le vemurafenib et/ou le cobimétinib doit être prise en tenant en compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ces médicaments à l'ensemble des professionnels de santé.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>).

ISBN : 978-2-37219-296-5 / ISBN NET : 978-2-37219-297-2

RÉF. FICVEMURAF117



FÉVRIER 2017

FICHE MÉDICAMENTS
INFORMER, PRÉVENIR ET GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

DEMURAFÉNI ± COBIMÉTI NI

[ZELBORAF® ± COTELLIC®]

Inhibiteurs de protéine kinase (IPK) ciblant respectivement BRAF et MEK

Traitement du mélanome métastatique avec mutation BRAF

DEMURAFENIB

- Traitement en deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre avec ou sans nourriture en évitant les prises systématiquement à jeun. Les comprimés ne doivent pas être croqués ni écrasés.

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante. En cas de vomissements suite à l'administration, ne pas prendre de dose supplémentaire et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

COBIMETINIB

- Traitement en une prise par jour, pendant 21 jours puis arrêt pendant 7 jours (cycle de 28 jours).
- À prendre avec ou sans nourriture, à avaler entier.

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante. En cas de vomissements suite à l'administration, ne pas prendre de dose supplémentaire et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes cancérologie et oncologie médicale.
- Dispensation en pharmacie de ville du vemurafenib/dispensation en pharmacie hospitalière du cobimétinib.

Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible sur les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : e-cancer.fr rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».

Déclarer les effets indésirables auprès de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>)
Thésaurus des interactions médicamenteuses <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses>

RESOMED



GÉRER LES EFFETS INDÉSIRABLES

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un IPK, les autres étiologies qu'un effet de l'IPK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut

être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

TROUBLES VISUELS notamment avec le cobimétinib.

- Décollement séreux rétinien sans symptômes visuels : poursuite du traitement anticancéreux et évaluation mensuelle de la rétine.
- Décollement séreux rétinien avec symptômes visuels : interruption provisoire du cobimétinib, poursuite possible du vémurafénib.
- Occlusion de la veine rétinienne : arrêt du cobimétinib, poursuite possible du vémurafénib.
- Uvéites : traitement local standard sans réduction de dose du traitement anticancéreux.

ALLONGEMENT DU QTc notamment en cas de troubles ioniques ou de prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc.

- QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés : interrompre le vémurafénib jusqu'à résolution (QTc ≤ 450 ms) ou retour à la valeur de base.
- QTc > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport à ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère : arrêt définitif du vémurafénib.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE notamment si âge > 75 ans, de maladie ou facteurs de risque cardiovasculaire.

- Signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque : dosage du BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et adresser le patient à un cardiologue.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

- Élévation de la tension artérielle (pression systolique > 140 mmHg et/ou pression diastolique > 90 mmHg) : confirmer l'hypertension par une mesure à domicile ; prise en charge dès un stade I (règles hygiéno-diététiques et traitement antihypertenseur en privilégiant l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA II en l'absence de contre-indication).

ÉRUPTIONS CUTANÉES notamment folliculites dans les 15ers jours de traitement.

- Toxicités cutanées avec signes de gravité : arrêt immédiat du traitement et hospitalisation en urgence dans un service adapté.
- Éruption localisée symptomatique sans atteinte des muqueuses : antihistaminiques par voie orale et poursuite du traitement anticancéreux.
- Éruption étendue symptomatique : rechercher des signes de gravité cliniques et biologiques (recherche d'une hyperéosinophilie et bilan hépatorénal).
- Éruptions folliculo-centriques (kératose pilaire) et dermatite séborrhéique : traitement hydratant ± kératolytique.
- Syndrome main-pied, signes cutanés minimes, sans douleur associée : soins de pédicurie, hydratant ± kératolytique.
- Syndrome main-pied, signes cutanés, avec douleur associée : crème à base de corticoïdes d'activité forte ± anesthésiques locaux ± traitement systémique de la douleur ± port de chaussures adaptées et semelles orthopédiques modifiant les points d'appui.
- Syndrome main-pied, signes cutanés sévères, avec douleur associée : crème à base de corticoïdes d'activité forte ± traitement systémique de la douleur ± port de chaussures adaptées et semelles orthopédiques modifiant les points d'appui ± modification du traitement anticancéreux.
- Érythème non douloureux et/ou < 10 % de la surface corporelle : rappel des mesures préventives.
- Érythème sensible > 10 % de la surface corporelle, présence de « cloques » : prise en charge de la douleur, antihistaminiques oraux ± corticoïdes oraux
- Prurit : crème émolliente ± antihistaminiques oraux.
- Nodules sous-cutanés indurés douloureux, fissures, tumeurs cutanées bénignes et malignes : cf. recommandations.

ANOMALIES DES PHANÈRES

- Alopecie : perruque ou prothèses capillaires ou changement de coiffure.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE notamment si atteinte interstitielle préexistante et dans les 15 premiers jours de traitement.

- Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre) : interruption du traitement et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

SYMPTÔMES DIGESTIFS

- Augmentation du nombre de selles par jour < 4 : loperamide, mesures hygiéno-diététiques, suivi clinique rapproché. Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- Augmentation du nombre de selles par jour comprise entre 4 et 6 : idem que précédent, interruption possible du cobimétinib jusqu'à résolution.

ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET PANCRÉATIQUE

- En cas de douleur abdominale inexpliquée (suspicion de pancréatite), celle-ci doit être rapidement explorée en incluant un dosage de la lipase sérique.
- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique : bilan hépatique.

ARTHRALGIES ET MYALGIES

- Arthralgies ou myalgies : repos du patient, mesures hygiéno-diététiques et traitement antalgique. Les facteurs aggravants d'une atteinte musculaire doivent être recherchés et corrigés si possible (un arrêt des statines est notamment préconisé).

ÉPISODE FÉBRILE NON INFECTIEUX, il est recommandé d'écarter une infection par un examen clinique du patient et de réaliser un bilan biologique (comprenant un ECBU) notamment au moment du 1er épisode.

- Température < 38,5 °C : paracétamol de préférence et/ou ibuprofène à dose antipyrétique, utilisés en alternance ou si besoin en association
- Température ≥ 38,5 °C : idem et interruption provisoire du traitement anticancéreux.
- Température > 40 °C ou fièvre mal tolérée : interruption provisoire du traitement, hospitalisation, réhydratation et recherche d'un sepsis.

FATIGUE

- Poursuite de l'IPK à la même dose ; mise à part la prise en charge des autres causes, une activité physique adaptée peut être préconisée.