



Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

DABRAFENIB - TAFINLAR®

Présentation

| Classification médicamenteuse | Dosage | Photographies |
|--|-------------|---------------|
| Thérapie ciblée, inhibiteur de kinases RAF | 50 ou 75 mg | |

Indications AMM

Mélanome non résecable ou métastatique chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600, en monothérapie ou en association au tramétinib

Mélanome stade III en adjuvant chez les sujets porteurs d'une mutation BRAF V600 après résection complète, en association au tramétinib

Cancer Bronchique Non à Petites Cellules CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600, en association au tramétinib

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

| | |
|--|--|
| 2 prises par jour, à heure fixe, en dehors des repas | < 1h 2h > |
| En continu | J1 J2 J3 J4 J5 J6 J7 ... J28 |

Posologie : **150 mg x 2/jour**

Adaptations de doses possibles de **100mg x 2/jour à 50mg x 2/jour** en fonction de la tolérance

Posologie du tramétinib utilisé en association avec le dabrafénib : 2mg 1x/jour. Adaptations de doses possibles à 1.5mg 1x/jour ou 1mg 1x/jour

En cas d'oubli : Prendre la dose si retard < 6h ($t_{1/2} = 8h$)

En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante

Gélules à **avalier entières** avec de l'eau sans être croquées, ni ouvertes, ni mélangées avec de la nourriture ou des liquides (instabilités chimique du dabrafénib)

Gélules à prendre à **heure fixe, à distance des repas** (1h avant ou 2h après le repas).

Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

Disponible **en pharmacie de ville**

Prescription hospitalière réservée à certains médecins spécialistes (en cancérologie, en hématologie, en oncologie médicale)

Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables

| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|----------|-----------|-------|-------------------------|
|----------|-----------|-------|-------------------------|



| Tumorale | | | |
|---|--------------------------|-------|---|
| Papillome | TRES FREQUENT | | Evaluation dermatologique avant traitement. Surveillance par un examen cutané mensuel et jusqu'à 6 mois après l'arrêt. |
| Carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, accrochordon, carcinome basocellulaire | FREQUENT | | Evaluation dermatologique avant traitement. Surveillance par un examen cutané mensuel et jusqu'à 6 mois après l'arrêt. |
| Nouveau mélanome primitif | PEU FREQUENT | | Evaluation dermatologique avant traitement. Surveillance par un examen cutané mensuel et jusqu'à 6 mois après l'arrêt. |
| Métabolisme | | | |
| Diminution de l'appétit | FREQUENT | 1 à 3 | Repas fractionnés en plusieurs prises de petite quantité |
| Hypophosphatémie, hyperglycémie | FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance de la glycémie régulière |
| Neurologique | | | |
| Céphalée | TRES FREQUENT | | Prescription d'antalgiques possible |
| Pulmonaire | | | |
| Toux | TRES FREQUENT | | |
| Gastro-Intestinale | | | |
| Nausées, vomissements | TRES FREQUENT | | Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques. |
| Diarrhées | TRES FREQUENT | | Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Arrêt du traitement si > 4 selles / jour. |
| Constipation | FREQUENT | | Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs. |
| Cutanée | | | |
| Hyperkératose, alopecie, éruption cutanée, syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, Sécheresse cutanée, prurit, kératose actinique, lésions cutanées, érythème | TRES FREQUENT A FREQUENT | | Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total indispensable (peau et lèvres). Prescription possible de corticoïdes topiques, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale. Syndrome main pied : prescription possible de crèmes kératolytique à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées |
| Ophthalmologique | | | |
| Uvéites, iridocyclites, iritis | PEU FREQUENT | | Suivi ophtalmologique régulier. Prescription possible d'anti-inflammatoires locaux. |
| Musculaire | | | |
| Arthralgies, myalgies, douleurs des extrémités | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Prescription possible d'antalgique |



| Généraux | | | |
|------------------------|---------------|-------|--|
| Asthénie, fatigue | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager |
| Frissons, fièvre | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance de la température. Consultation médicale et interruption du traitement si T° > 38,5°C |
| Syndrome pseudogrippal | FREQUENT | 1 à 3 | |

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « [recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale](#) » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

Insuffisance **hépatique** : métabolisation hépatique importante. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique légère, prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère

Insuffisance rénale : élimination rénale mineure. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée prudence en cas d'insuffisance rénale sévère

Patients âgés : aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé > 65 ans

Population pédiatrique : aucune donnée disponible



Bilan biologique

Surveillance régulière de la créatininémie et de la fonction hépatique des patients traités par le dabrafénib en association au tramétinib toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois.



Grossesse et allaitement

Aucune donnée chez la femme enceinte. Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et 1 mois après. Allaitement contre-indiqué.



Surveillance clinique

Un examen dermatologique est recommandé avant l'instauration du traitement, puis chaque mois durant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du dabrafénib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique.

Métabolismes et transporteurs

| | 2C8 | 3A4/5 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | P-gp |
|------------|--|-------|-----|-----|------|------|
| Substrat | | | | | | |
| Inducteur | | | | | | |
| Inhibiteur | | | | | | |
| | Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant | | | | | |
| | Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré | | | | | |

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 2C8 **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du dabrafénib**

| | |
|--|--|
| Hypolipémiants : gemfibrozil. Anti-asthmatiques : montelukast Antibiotiques : triméthoprime | Conseil(s) : Association à prendre en compte |
|--|--|

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du dabrafénib**

| | |
|---|---|
| <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine)</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir, etc.</p> <p>Autres: Cimétidine</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Association à prendre en compte</p> |
|---|---|

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 et 2C8 **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique du dabrafénib**

| | |
|---|---|
| <p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</p> <p>Autre: bosentan, efavirenz</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Association à prendre en compte</p> |
|---|---|

Avec les médicaments métabolisés par le CYP 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| | |
|---|---|
| <p>[2C9, 3A4, 2B6] Anticoagulants : warfarine, fluindione, acenocoumarol, prasugrel</p> <p>[3A4] Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>[2C19, 2C9, 3A4] Antiépileptiques: acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</p> <p>[2B6, 2C19, 2C9, 3A4] Antidépresseurs: amitriptyline, citalopram, mirtazapine, sertraline,</p> <p>[2C19, 3A4] Antipsychotique: clozapine</p> <p>[2B6, 3A4] Antiviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir,</p> <p>[3A4] Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus</p> <p>[2B6] : bupropion, clopidogrel</p> <p>[2C9] : cyclophosphamide, désogestrel, carvedilol</p> <p>[3A4] : alprazolam, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, ticagrelor, simvastatine</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Association à prendre en compte</p> |
|---|---|

Avec les anti-acides : **Diminution de l'absorption digestive pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| | |
|--|---|
| <p>Anti-H2 : cimétidine, ranitidine</p> <p>IPP : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole</p> <p>Pansements gastro-intestinaux</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Association à prendre en compte</p> |
|--|---|

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

