




SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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

ENCORAFFENIB - BRAFTOVI®

Présentation

| Classification médicamenteuse | Dosage | Photographies |
|---|----------------|---|
| Inhibiteur de kinases : inhibiteur de RAF | 50 mg 75 mg |  |












Indications AMM

Mélanome non résecable ou métastatique en association au binimetinib chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600

Cancer colorectal métastatique chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E en association au cétuximab et ayant reçu une ligne de traitement antérieure

D'autres indications Hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

| | |
|--|--|
| Une prise par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas |    |
| En continu |        ...  |

Posologie :

- Mélanome : **450 mg (6 x 75 mg) x 1 / jour** en association au binimetinib.
- Cancer colorectal : **300 mg (4 x 75 mg) x 1 / jour**, en association au cetuximab

Adaptations de doses possibles jusqu'à 100 mg x 1 / jour (mélanome) et 150 mg x1/jour (cancer colorectal) en fonction de la tolérance ou en cas d'insuffisance hépatique. En cas d'arrêt temporaire du binimetinib, la dose d'encorafenib doit être réduite à 300 mg 1 x / jour

En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h

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

Gélules à **avalier entières**, avec un verre d'eau, ne pouvant être ni ouvertes, ni dissoutes.

Gélules à prendre à **heure fixe**, pendant ou en dehors des repas

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

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la ^{1/6} licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .

Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|---|---------------|-------|---|
| Affections gastro-intestinales | | | |
| Diarrhées | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. |
| Nausées, Vomissement | TRES FREQUENT | 1 à 4 | 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. |
| Douleurs abdominales | TRES FREQUENT | 1 à 3 | |
| Constipation | TRES FREQUENT | 1 à 2 | Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs. |
| Colite | FREQUENT | | |
| Baisse de l'appétit | TRES FREQUENT | | |
| Troubles oculaires | | | |
| Trouble de la vision | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Réversible à l'arrêt du traitement |
| Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) | TRES FREQUENT | | Examen ophtalmologique si troubles persistants. Adaptation posologique possible |
| Uvéite | FREQUENT | 1 à 3 | Réversible à l'arrêt du traitement |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | | |
| Arthralgies, troubles musculaires/myalgies, dorsalgie, douleurs aux extrémités | TRES FREQUENT | | Prescription possible d'antalgique. Eviter la prise d'anti-inflammatoires |
| Rhabdomyolyse | PEU FREQUENT | 1 à 4 | En association avec le binimetinib. Surveillance régulière des CPK. Hydratation abondante. |
| Troubles généraux | | | |
| Fatigue | TRES FREQUENT | | Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager |
| Fièvre | TRES FREQUENT | | Surveillance de la température. Consultation médicale si T° > 38,5°C |
| Affection de la peau et du tissu sous-cutané | | | |
| Carcinome épidermoïde cutané, Papillome cutané, Nouveau mélanome primitif, Carcinome basocellulaire | FREQUENT | | Evaluation dermatologique avant le traitement. Surveillance par un examen cutané tous les 2 mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt. |
| Hyperkératose, rash, sécheresse cutanée, prurit, alopecie, érythème, hyperpigmentation cutanée | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. |
| Dermatite acnéiforme | TRES FREQUENT | 1 à 2 | En association avec le cetuximab |



| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|--|---------------|-------|--|
| Erythrodysesthésie palmo-plantaire (EPP) | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. 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 |
| Panniculite, photosensibilité | FREQUENT | 1 à 2 | |
| Hématologiques | | | |
| Anémie | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance de la NFS régulière |
| Réactions allergiques et cutanées | | | |
| Hypersensibilité | FREQUENT | | |
| TROUBLES DU SYSTEME NERVEUX | | | |
| Neuropathies périphériques | TRES FREQUENT | | Prescription possible d'antiépileptiques ou d'antidépresseurs. |
| Sensations vertigineuses | TRES FREQUENT | | |
| Céphalées | TRES FREQUENT | 1 à 2 | Prescription d'antalgiques possible. Eviter la prise d'anti-inflammatoires. |
| Dysgueusie | TRES FREQUENT | | Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter |
| Insomnies | TRES FREQUENT | | |
| Parésie faciale | FREQUENT | 1 à 3 | |
| TROUBLES CARDIOVASCULAIRE | | | |
| Allongement espace QTc | RARE | | Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie Adaptation posologique et/ou arrêt temporaire ou définitif du traitement selon durée +/- 60 ms d'un allongement QTcF > 500 ms |
| Dysfonction ventriculaire gauche (DVG) | FREQUENT | | Surveillance FEVG régulière |
| Tachycardie supraventriculaire | TRES FREQUENT | | |
| Hémorragie | TRES FREQUENT | 1 à 4 | Prudence en cas d'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant et antiplaquettaire |
| Hypertension artérielle | TRES FREQUENT | 1 À 4 | En association avec le binimetinib. Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuel au-delà du 1er mois. Consultation médicale si - PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées - PAS > 160 ou PAD > 100 - hypertension symptomatique Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible. |
| Maladie thromboembolique veineuse (MTEV) | FREQUENT | 1 À 4 | En association avec le binimetinib Interruption si Grade 3-4, reprise à dose réduite si amélioration ou arrêt définitif sans améliorations |
| Rénal | | | |



| Toxicité | Fréquence | Grade | Surveillance/Prévention |
|---|--------------------------|-------|---|
| Insuffisance rénale | FREQUENT | 1 à 4 | Surveillance mensuelle de la clairance à la créatinine |
| Affection hépatobiliaire | | | |
| CPK | TRES FREQUENT | 1 à 4 | En association avec le binimetinib. Surveillance mensuelle. Délai médian d'apparition : 3 mois. |
| Enzymes hépatiques : GGT, transaminases | TRES FREQUENT A FREQUENT | 1 à 4 | Enzymes hépatiques : GGT, transaminases |
| Amylase, lipase | TRES FREQUENT | 1 à 3 | Surveillance par un bilan pancréatique |

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique importante. Adaptation posologique à 300 mg x1/jour en cas d'insuffisance hépatique légère. Surveillance clinique renforcée en cas d'insuffisance hépatique. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale mineure. Aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. En l'absence de données, prudence en cas d'insuffisance rénale sévère.

Patients âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus. En association avec le cetuximab, certains effets indésirables étaient significativement plus fréquents (anémie, asthénie, baisse de l'appétit et dyspnée)



Bilan biologique

NFS, bilan hépatique, rénal (ionogramme mensuels) et pancréatique



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les hommes et les femmes pendant le traitement. Allaitement contre-indiqué



Surveillance clinique

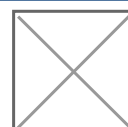
bilan cardiaque : FEVG et ECG (à l'instauration, 1 mois puis trimestriel), symptômes visuels (apparition ou l'aggravation de troubles de la vision), dermatologique (examen cutané tous les 2 mois), oncologique (recherche de tumeurs associées à l'activation du gène RAS)

Métabolismes et transporteurs

| | 2C19 | 2D6 | 3A4/5 | P-gp | 1A2 | 2B6 | 2C9 | UGT1A1 | 2C8 | BCRP | OCT1 | OATP1B1 |
|------------|------|-----|-------|------|-----|-----|-----|--------|-----|------|------|---------|
| Substrat | | | | | | | | | | | | |
| Inducteur | | | X | | X | X | X | | | | | |
| Inhibiteur | | | X | | X | X | X | | | | | |

Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant

Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré



Compte-tenu du double profil du DCI ENCORA FENIB (inhibiteur ou inducteur selon la littérature), l'impact sur le médicament « substrat » doit être évalué avec précaution, en particulier si l'index thérapeutique du substrat est étroit. Un suivi thérapeutique pharmacologique du substrat peut être recommandé s'il existe.

Interactions médicamenteuses majeures



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la ^{4/6} licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International.

Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

Avec les inhibiteurs du CYP3A4 : **augmentation des concentrations plasmatiques de l'encorafenib pouvant majorer les effets indésirables**

| | |
|---|--|
| <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, etc. (sauf spiramycine)</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir/ritonavir, etc.</p> <p>Autres : Cimétidine</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Exposition x 2 voire 3. Association déconseillée avec les inhibiteurs puissants. Surveillance clinique en cas d'association.</p> <p>Adaptations recommandées :</p> <p>Réduction 2/3 de la dose si inhibiteurs puissants</p> <p>Réduction 1/2 de la dose si inhibiteurs modérés</p> |
|---|--|

Avec les inducteurs du CYP3A4 : **diminution des concentrations plasmatiques de l'encorafenib pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| | |
|---|--|
| <p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</p> <p>Autres : efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique)</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Aucune étude clinique. Réduction de l'exposition probable. Surveillance clinique en cas d'association.</p> |
|---|--|

Avec les inhibiteurs / inducteur P-gp : **interaction probablement non cliniquement pertinente**

| | |
|--|----------------------------|
| | <p>Conseil(s) :</p> |
|--|----------------------------|

Substrats du CYP : **diminution ou augmentation des concentrations plasmatiques du substrat**

| | |
|--|---|
| <p>[Substrats 3A4]</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>AVK : warfarine, fluindione, acenocoumarol</p> <p>Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus</p> <p>Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir</p> <p>Carbamazépine, clozapine, alprazolam, amitriptyline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Précaution en cas d'association</p> |
|--|---|

| | |
|---|--|
| <p>[Substrats UGT1A1]</p> <p>irinotecan, raltegravir, atorvastatine, dolutégravir</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Précaution en cas d'association</p> <p>A noter que l'irinotecan est fréquemment utilisé dans l'indication cancer colorectal métastatique en association avec le cétuximab et que les études cliniques conduites n'ont pas mis en évidence d'augmentation de la toxicité de l'irinotecan en présence d'encorafénib.</p> |
|---|--|

| | |
|--------------------|--|
| <p>binimétinib</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Aucune modification de l'exposition au binimétinib (substrat UGT1A1)</p> |
|--------------------|--|

Substrats de transporteurs : **augmentation des concentrations plasmatiques des substrats, pouvant majorer leurs effets indésirables**

| | |
|--|---|
| <p>[Substrats OAT1, OAT3, OCT2]</p> <p>pénicilline, furosémide</p> | <p>Conseil(s) :</p> <p>Précaution en cas d'association</p> |
|--|---|

[Substrats OATP1B1, OATP1B3, OCT1]

bosentan, ézétimibe, glibenclamide, repaglinide, valsartan et statines

| | |
|--|----------------------------|
| <p>Précaution en cas d'association</p> <p>Pour rosuvastatine : augmentation de l'exposition > 2</p> | <p>Conseil(s) :</p> |
|--|----------------------------|



| | |
|---|---|
| <p>[Substrats BCRP] anticancéreux : methotrexate, mitoxantrone, imatinib, irinotecan, lapatinib, topotecan rosuvastatine, sulfasalazine</p> | <p>Conseil(s) : Précaution en cas d'association</p> |
| <p>[Substrats P-gp] Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus Loperamide à haute dose, ondansetron</p> | <p>Conseil(s) : Précaution en cas d'association</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, Ginseng, 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

Inhibiteur du P-gp : Pamplemousse, Pomelo, Thé

Pouvant majorer une hémorragie : Ail, Angélique de Chine, Arnica, Bardane, Boldo, Bourrache, Café, camomille, Cannelle, Cassis, Chia, Curcuma, Céleri, Fennugrec, Ginkgo Biloba, Griffes de chat, Harpagophytum, Kava, Lavande, Lin, Maté, Onagre, Pélargonium, Piment de Cayenne, Quinine Rouge, Reine des Prés, Romarin, réglisse, Safran, Sauge, Saule, Séné, Thé, Trèfle Rouge, huiles de poisson, vitamine E

Pouvant majorer une hépatotoxicité : Actée à grappes, Boldo, Cannelier de Chine, Chardon à glu, Créosotier, Eupatoire perfoliée, Germandrée petit chêne, Grande consoude, Hoffe, Impila, Jin Bu Huan, Kava, Menthe pouliot, Palmier de Floride Pelargonium, Persil, Petit Houx, Polygonum multiflorum, Prêle, Scutellaire latéiflore, Thé, Tusanqi, Tussilage, levure rouge de riz

