




SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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

Vémurafénib – ZELBORAF®

Présentation
































| Classification médicamenteuse | Dosage | Photographies |
|--|--------|---|
| Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases BRAF | 240 mg |  |

Indications AMM

- **mélanome non résecable ou métastatique** avec **mutation BRAF V600**

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas |  |  |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| En continu |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

- Posologie : **960 mg x 2/jour** soit 4 comprimés à 240 mg par prise
- Adaptations de dose possibles jusqu'à **480 mg x 2/jour** en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 8h
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés
- Comprimés **à prendre à heure fixe**, au moment ou en dehors des repas. **La prise à jeun des doses quotidiennes doit être évitée.**
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** 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 [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).
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 |
|---|---------------|-------|--|
| GASTRO-INTESTINALE | | | |
| Nausées, vomissements | Très fréquent | | 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 | Très fréquent | | 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 |
| Constipation | Très fréquent | | Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs. |
| CUTANÉE | | | |
| Prurit, sécheresse, éruption | Très fréquent | | Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. |
| Photosensibilité | | | Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total indispensable (peau et lèvres) |
| Syndrome main-pied | Très fréquent | | |
| Carcinome épidermoïde cutané ou CEC et potentiellement non cutané Mélanome primitif | Fréquent | | Evaluation dermatologique avant traitement. Surveillance par un examen cutané mensuel et jusqu'à 6 mois après l'arrêt. |
| Alopécie | Fréquent | | |
| MUSCULO-SQUELETTIQUE | | | |
| Douleurs des extrémités, arthralgies, myalgies | Très fréquent | | Prescription possible d'antalgiques. |
| GÉNÉRAL | | | |
| Fatigue | Rare | | Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager. |
| Diminution de l'appétit | Rare | | |
| CARDIAQUE | | | |
| Trouble du rythme | Rare | | Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie Adaptation posologique à 1440 mg/j voire 960 mg/j et/ou arrêt temporaire ou définitif du traitement |
| Allongement de l'espace QTc | Rare | | Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie Adaptation posologique à 1440 mg/j voire 960 mg/j et/ou arrêt temporaire ou définitif du traitement |
| Œdème périphérique | Rare | | |
| HÉPATIQUE | | | |
| Hépatotoxicité | Peu fréquent | | Surveillance de la fonction hépatique régulière (transaminases, bilirubine, PAL) |
| Hyperbilirubinémie | Peu fréquent | | Surveillance de la fonction hépatique régulière (transaminases, bilirubine, PAL) |
| OCULAIRE | | | |



| | | |
|---|-------------------------|--|
| Uvéites, occlusion de la veine de la rétine | Fréquent à peu fréquent | Un examen ophtalmologique approfondi doit être réalisé rapidement chez les patients signalant l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels (diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle) ou un œil rouge ou douloureux. (lire la note de l'ANSM du 07/09/2018) |
|---|-------------------------|--|

Populations particulières et recommandations

- **Mécanisme de résistance** : impliquant N-RAS, RAF ou la voie de signalisation cellulaire (amplification plutôt que nouvelles mutations)
- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique importante. Néanmoins, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique n'est préconisée. Surveillance étroite en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (risque d'exposition augmentée)
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale faible, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale. Surveillance étroite en cas d'insuffisance rénale sévère
- **Patients âgés** : aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé

| | |
|---|--|
|  <p>Bilan biologique Surveillance régulière: NFS, plaquettes bilan hépatique et rénal</p> |  <p>Grossesse et allaitement Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 6 mois après Allaitement interdit</p> |
|---|--|

Métabolisme et transporteurs

| Type | 1A2 | 2B6 | 2C8 | 3A4/5 | P-gp | BCRP |
|------------|--|-----|-----|-------|------|------|
| substrat | | | | | | |
| inducteur | | | | | | |
| inhibiteur | | | | | | |
| | Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant | | | | | |
| | Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré | | | | | |

Interactions médicamenteuses majeures

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

| Médicaments | Conseils |
|---|---|
| Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil Antifongiques azolés : fluconazole, kétonazole, voriconazole Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, erythromycine (sauf spiramycine) Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir, etc. Autre : Cimétidine | Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association |



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [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 inducteurs puissants du CYP 3A4. **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

| Médicaments | Conseils |
|--|---|
| Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine Autres : Efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique) | Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association |

Avec les inhibiteurs des protéines de transport P-gp et BCRP. **Augmentation des concentrations plasmatiques**

| Médicaments | Conseils |
|---|---|
| Inhibiteurs : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène, | Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association |

Avec les inducteurs des protéines de transport P-gp et BCRP. **Diminution des concentrations plasmatiques**

| Médicaments | Conseils |
|--|---|
| Inducteurs : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine | Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association |

Avec les substrats du CYP 1A2, 2C8, P-gp et BCRP. **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats**

| Médicaments | Conseils |
|---|---|
| CYP 1A2 : alosétron, clozapine, duloxétine, mélatonine, propranolol, théophylline, verapamil, zolpidem CYP 2C8 : répaglinide, paclitaxel P-gp et BCRP : Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus Lopéramide, ondansétron | Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association Adaptation possible de la posologie en cas d'association |

Avec les substrats du CYP 3A4 et 2B6 : **Diminution des concentrations plasmatiques des substrats**

| Médicaments | Conseils |
|--|---|
| CYP 3A4 : Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil AVK : warfarine, fluindione, acenocoumarol Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir Carbamazépine, clozapine, alprazolam, amitriptyptiline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine CYP 2B6 : efavirenz, bupropion, névirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline | Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association |



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. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

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, Saugue

Plantes allongeant l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).
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>