SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

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

DABRAFENIB - TAFINLAR®

Présentation

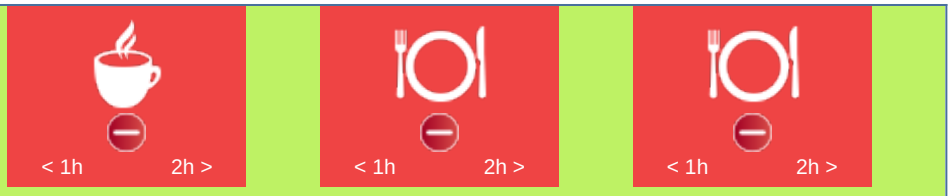
Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée, inhibiteur de kinases RAF	50 ou 75 mg	

Indications AMM

- **Mélanome non résécable 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	
En continu	

- 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 avaler 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

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

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, alopécie, 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
Ophtalmologique			
Uvéites, iridocyclites, iritis	PEU FREQUENT		Suivi ophtalmologique régulier. Prescription possible d'anti-inflammatoires locaux.
Musculaire			

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

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 dabrafenib 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**

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

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

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

Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **Antibiotiques :** rifampicine, rifabutine **Autre:** bosentan, efavirenz	**Conseil(s) :** Association à prendre en compte

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

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

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

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

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, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

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

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