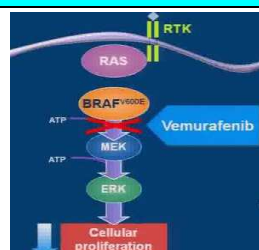


# ZELBORAF® vémurafénib

## INDICATION AMM



Le principe actif de Zelboraf®, le vémurafénib, est un inhibiteur de la protéine BRAF, qui intervient dans la stimulation de la division cellulaire. Les mélanomes porteurs de la mutation BRAF V600 présentent une forme anormale de BRAF permettant une division incontrôlée des cellules tumorales. En bloquant l'action de la protéine anormale BRAF, Zelboraf® contribue à ralentir la progression et la propagation du cancer.

Zelboraf® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un **mélanome non résecable ou métastatique**, porteurs de la mutation BRAF V600 (40-60% des mélanomes).

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (site ANSM octobre 2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

## PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES



Une seule présentation est disponible : boîte de 56 comprimés pelliculés de 240 mg et conditionnés à l'unité (1 609 € HT).

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité. Conserver hors de la portée des enfants.

## POSOLOGIE

La dose de vémurafénib recommandée est de **960 mg deux fois par jour, soit 4 comprimés de 240 mg matin et soir** (à 12 heures d'intervalle environ). Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

## INTERACTIONS

Le vémurafénib possède un effet inhibiteur du cytochrome 1A2 et un effet inducteur du cytochrome P450 3A4. Ainsi, tous les médicaments métabolisés par ces cytochromes sont susceptibles de voir leur concentration plasmatique augmenter ou diminuer (notamment les contraceptifs oraux). Des adaptations posologiques sont alors à envisager.

Le vémurafénib augmente l'exposition à la warfarine. La prudence est donc de rigueur en cas d'administration concomitante à la warfarine.

Le vémurafénib est à utiliser avec **prudence en cas d'association avec des protéines de transport (P-gp) et/ou les inhibiteurs du cytochrome 3A4** (tels que les inhibiteurs de protéase du VIH, macrolides, les antifongiques azolés, diltiazem, vérapamil, amiodarone, quinidine, nicardipine, pamplemousse ...), **de même qu'avec les inducteurs de la P-gp, et/ou du CYP 3A4** (tels que la carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, griseofulvine, alcool en prise chronique, tabac, millepertuis, corticoïdes à forte dose ...) qui pourraient induire une sous-exposition au vémurafénib.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Rash cutané, photosensibilisation</b>	A conseiller : savon doux agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère.
<b>Carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou nouveau mélanome primitif</b>	Evaluation dermatologique à l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	Exérèse et examen anatomopathologique (pas d'arrêt de traitement ni de modification de dose).
<b>Insuffisance rénale</b>	Surveillance attentive de la créatinine car néphrotoxicité fréquente.	Voir avec le spécialiste si créatinine anormale
<b>Anomalies hépatiques</b>	Bilan hépatique à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement (surveillance des transaminases et hyperbilirubinémie).	Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement si indispensable : à voir avec le spécialiste.
<b>Réactions oculaires (uvéïte)</b>	Surveillance régulière.	Arrêt du traitement si réactions graves (uvéïte, occlusion de la veine rétinienne).
<b>Réactions d'hypersensibilité</b>		Arrêt définitif du traitement chez tout patient présentant une réaction d'hypersensibilité sévère.
<b>Réactions cutanées sévères</b>		Arrêt définitif du traitement chez tout patient présentant une réaction cutanée sévère (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique).
<b>Allongement de l'intervalle QT</b>	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme notamment chez les patients à risque.	Correction des anomalies de l'ionogramme (dont magnésium). Arrêt définitif si QTc > 500ms et si la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 ms.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
<b>Œdèmes périphériques</b>	A conseiller : élévation des pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. A éviter : vêtements serrés.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).
<b>Céphalées, fatigue</b>	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.
<b>Signes d'infection</b>	Surveillance des signes évocateurs d'infection.	Bilan sanguin à réaliser.
<b>Arthralgies-myalgies</b>	A conseiller : Boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs et les efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
<b>Perte d'appétit, nausées, vomissements, dysgueusie</b>	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture. A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie.
<b>Diarrhée</b>	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool.  Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites, les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si $\geq 3$ selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. <b>Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment</b>

Une alopecie et/ou des fourmillements des mains et des pieds peuvent survenir pendant le traitement.  
Il est recommandé d'interrompre le ZELBORAF® pendant une radiothérapie.

### RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés de ZELBORAF® se prennent par voie orale avec grand verre d'eau matin et soir, toutes les 12 heures environ. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, toutefois la prise à jeun des deux doses quotidiennes de manière constante doit être évitée.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les comprimés à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou croqués.



En raison de son métabolisme, éviter de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.



A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes** (ex : **Millepertuis**) **avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



A éviter : l'exposition **au soleil**. A conseiller : **protection** en cas d'exposition



En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise et si le délai jusqu'à la prise suivante est supérieur à 4 heures, le patient peut prendre la dose oubliée. Sinon, prendre la dose suivante à l'heure normale et noter cet oubli dans le carnet de suivi.



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

- Eruption cutanée sévère ou atteinte des muqueuses
- Fièvre brutale supérieure à 38°C

#### REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit 27/04/2016).

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, l'Ordre des Pharmaciens B PL, les Directions Régionales du Service Médical B PL, les OMEDITs B PL et le Cancéropôle Grand Ouest  
- au CRLCC E Marquis Rennes, ICO R. Gauducheau Nantes, au CHBS Lorient et au Comité des patients du CHRU de Brest  
- à l'OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand.