



MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS ATU 1,2

- Thérapeutique ciblée: **inhibiteur spécifique de la sérine-thrénine kinase BRAF**. Il inhibe la prolifération de lignées cellulaires exprimant la mutation BRAF V600.
- Indications :
 - En association avec le tramétinib dans le **gliome de bas grade** (Grade I ou II) porteur de la **mutation BRAF V600E**, en rechute ou réfractaire, chez les patients âgés de 6 à 17 ans.
 - **Histiocytose langheransienne ou non langheransienne** présentant la **mutation BRAF V600**, en rechute ou réfractaire, chez les patients ne pouvant avaler les comprimés.

**BRAF
V600**

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES 2



- Flacon de **comprimés dispersibles** de dabrafenib **10 mg** avec un bouchon de sécurité enfant
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION 2

- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en hématologie ou en oncologie médicale
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies hospitalières



Posologie usuelle recommandée :

- Enfant 6 - 12 ans : **5,25 mg/kg/j**
- Enfant > 12 ans : **4,5 mg/kg/j**
- **IR légère à modérée** : pas d'adaptation posologique
- **IR sévère** : absence de données, utiliser avec prudence
- **IH légère** : pas d'adaptation posologique
- **IH modérée à sévère** : absence de données, utiliser avec prudence

Modalités de prise : 2 prises/ jour

à heure fixe, en dehors des repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après le repas).

Prélever l'eau à l'aide d'une seringue en fonction de la dose prescrite (cf tableau) et disperser les comprimés pendant 3 minutes ou jusqu'à dissolution complète. Administrer la suspension buvable (soit directement au verre soit à l'aide d'une seringue pour administration orale) dans les 30 minutes suivant la préparation.

Dose prescrite	Eau à prélever
20 à 40 mg par prise (soit 2 à 4 comprimés)	5 ml
50 à 140 mg par prise (soit 5 à 14 comprimés)	10ml
150 mg par prise (soit 15 comprimés)	20ml

En cas d'oubli, la dose peut être prise jusqu'à 6 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 6 heures avant la dose suivante, ne pas prendre la dose manquée et ne pas doubler la prise suivante. Poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelle de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴

En cas de vomissement, ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles de la prise suivante. Le noter dans le carnet de suivi⁴

SURVEILLANCES 1

- ◆ Fonction hépatique → A évaluer tous les mois pendant les 6 premiers mois de traitement. Poursuivre au-delà en cas d'indication clinique.
- ◆ Tumeurs cutanées → Examen dermatologique avant l'instauration du traitement puis tous les mois pendant la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt ou jusqu'à l'instauration d'un traitement.
- ◆ Fonction cardiaque (tension artérielle, FEVG) → FEVG : avant la mise en place du traitement, après le premier mois de traitement et tous les trois mois par la suite. TA : à l'instauration du traitement et pendant le traitement. Si besoin, prise en charge par un traitement standard.
- ◆ Tumeurs malignes non cutanées → Examen de la tête et du cou à l'instauration du traitement puis tous les 3 mois. Tomodensitométrie thoracique et abdominale à l'instauration du traitement puis tous les 6 mois.
- ◆ Grossesse/allaitement → Traitement non recommandé pendant la grossesse et l'allaitement
Contraception efficace pendant le traitement et durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	<i>dasabuvir, rilpivirine, isavuconazole, elbasvir+grazoprévir, ombitasvir+paritaprévir, midostaurine</i>	↘ concentrations plasmatiques (C°) et ↘ efficacité des médicaments par le dabrafenib
	Millepertuis	↘ C° et ↘ efficacité du dabrafenib par augmentation de son métabolisme
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>antiviraux, inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, macrolides</i>	↗ C° de dabrafenib => toxicité accrue
	Inducteurs du CYP3A4 <i>carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, rifampicine, névirapine, éfavirenz, apalutamide</i>	↘ C° et efficacité du dabrafenib => surveillance si association inévitable
	<i>Estroprogestatifs contraceptifs, progestatifs contraceptifs, oxycodone, naloxegol, bictégravir, sertraline, ...</i>	↘ C° et ↘ efficacité des médicaments par le dabrafenib
A prendre en compte	Substrats du CYP3A4, 2C, 2B6 et P-gp <i>immunosuppresseurs, anticoagulants oraux, simvastatine, antiarythmiques, ...</i>	↘ C° et ↘ efficacité des médicaments par le dabrafenib
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (exemple : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine-P



Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Hématologique	
Anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie	Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 2 (<i>GB < 3 G/L, Hb < 10 g/dL, PNN < 1,5 G/L, plaquettes < 75 G/L</i> ; voir § 4.2 du RCP). Surveillance clinique et biologique adaptée. Informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...).
Gastro-intestinale	
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon sévérité (se référer à la fiche gestion des EI ⁴). Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si grade ≥ 2 (<i>≥ 3-5 vomissements/j, diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</i> ; voir § 4.2 du RCP)
Diarrhées, douleurs abdominales	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si grade ≥ 2 (<i>+ 4 à 6 selles /j</i> ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre).
Dermatologique	
Eruption cutanée, sécheresse cutanée, prurit	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Antalgiques ± antihistaminiques ± émoullients ± dermocorticoïdes ± traitement des surinfections selon la sévérité ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension selon sévérité (voir § 4.2 du RCP).
Syndrome main pied	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Topique émoullient ± kératolytiques ± antalgiques ± dermocorticoïdes selon la forme et le grade ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si grade ≥ 2 (<i>modifications cutanées avec douleur</i> ; voir § 4.2 du RCP)
Musculo-squelettique	
Arthralgie, myalgie	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Troubles généraux	
Signes d'infection : fièvre, frissons, toux, maux de gorge, brûlures urinaires	Mesures de réduction du risque de contamination (voir fiche patient). Informer le patient que tout symptôme évocateur d'infection nécessite une information sans délai auprès du médecin. Interruption du traitement si température ≥ 38,5°C + traitement antipyrétique par ibuprofène ou paracétamol ± corticostéroïdes (voir § 4.2 du RCP).
Fatigue, vertiges, céphalées	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillances biologique et clinique ; rechercher une anémie.



D'autres EI peuvent survenir : hémorragie, hypertension, fraction d'éjection du ventricule gauche diminuée, tumeurs malignes cutanées ou non cutanées, troubles visuels, stomatite ... (liste non exhaustive, voir RCP)

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 01/03/2021) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr/