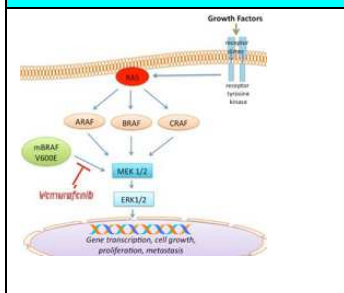


TAFINLAR® dabrafénib

INDICATION AMM



Le *dabrafénib* est un agent antinéoplasique, inhibiteur des protéines kinases RAF, notamment la forme anormale de la protéine BRAF qui intervient dans la stimulation de la division des cellules tumorales

Le *dabrafénib* est indiqué :

- En monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
- En association avec tramétinib pour le traitement de l'adulte atteint de cancer bronchique non à petites cellules avancé présentant la mutation BRAF V600.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (LISTE I). Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en cancérologie ou en oncologie médicale (site ANSM 04/09/2015). Il est disponible dans les **pharmacies de ville**. Prise en charge par l'assurance maladie à 100% (JO 22/07/2014 et JO 01/12/2016).

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, sous la forme de flacons de 120 gélules :



Gélule rouge foncé opaque, portant l'inscription « GS TEW » et « 50 mg » dosée à 50 mg (3 666 € HT)



Gélule rose foncé opaque, portant l'inscription « GS LHF » et « 75 mg » dosée à 75 mg (5 500 € HT)

A conserver à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de dabrafénib, en monothérapie ou en association au tramétinib, est de **150 mg (soit deux gélules de 75 mg) 2 fois par jour** tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. Si des toxicités liées au traitement surviennent au cours de l'utilisation de dabrafénib en association au tramétinib, les doses des deux traitements doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Il y a des exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements (RCP 11/09/2018).

INTERACTIONS

Le *dabrafénib* est un substrat des cytochromes **CYP2C8** et **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ces cytochromes modifient la concentration du TAFINLAR®. Liste non exhaustive ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue

Pamplemousse (jus et pulpe)
Amiodarone
Diltiazem, Vérapamil
Antifongiques azolés
Antiviraux inhibiteurs de protéases
Macrolides

INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre

Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne
Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine
Griséofulvine
Alcool (en prise chronique) Tabac
Millepertuis (*Hypericum perforatum*)
Corticoïdes à fortes doses

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

Le dabrafénib agit sur la concentration des substrats du CYP 3A4, 2C8/9/19 et 2B6. Il peut induire les transporteurs (P-gp, MRP2) (voir liste RCP 11/09/2018).

Le dabrafénib peut conduire à une diminution de l'exposition à la warfarine (surveillance renforcée de l'INR) et à la digoxine. A surveiller en cas d'utilisation concomitante et lors de l'arrêt de *dabrafénib*.

Il est préférable de respecter les délais de prises avec les anti-acides et les anti H2.

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

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Fièvre isolée ≥ 38.5°C		En cas de fièvre supérieure à 38,5°C, le patient doit interrompre Tafinlar (poursuivre Mekinist). Surveillez le patient (infection). Soit la fièvre isolée a disparu et le patient peut reprendre Tafinlar, soit la fièvre persiste ou revient avec d'autres signes d'infection et dans ce cas, prévenir le spécialiste pour ajuster la dose.
Fièvre ≥ 38.5°C Frissons et toux	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Une surveillance du bilan hépatique, rénal, surveillance de la phosphorémie et de la glycémie sont recommandées	Bilan sanguin à réaliser. Fièvre parfois grave : frissons, déshydratation, hypotension, insuffisance rénale : prévenir le spécialiste.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hyperkératose, éruptions cutanées, alopecies, tumeurs,...	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total). Surveillez régulièrement l'apparition de papillome ou de carcinome épidermoïde cutané jusqu'à 6 mois après le traitement.	Une crème hydratante peut être appliquée. En cas de tumeurs, informez le spécialiste pour décider d'une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Diminution de l'appétit, Nausées et vomissements	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. Le patient ne doit 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.
Diarrhées	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Arthralgies-myalgies	A conseiller : boisson régulière. A éviter : gestes répétitifs, efforts physiques importants.	Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Syndrome mains-pied	A conseiller : Savon doux sans parfum A éviter : soleil et exposition à la chaleur. Vêtements et chaussures trop serrés, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs.	Mains et les pieds à tremper dans l'eau fraîche, puis à sécher sans frotter. Crème émolliente à appliquer (type Dexéryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Céphalées, fatigue	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Prudence en cas de conduite de véhicule.

D'autres effets indésirables, à titre d'hémorragies, de troubles visuels, de diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche, d'insuffisance rénale, d'événements hépatiques, d'atteinte pulmonaire, d'hypertension artérielle, de pancréatite, de thrombose veineuse profonde peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les gélules de Tafinlar® sont à avaler, sans nourriture, avec un verre d'eau en deux prises par jour le matin et le soir **toutes les 12 heures environ, 1 heure avant ou 2 heures après les repas**, en monothérapie ou en association au tramétinib. Essayez de les prendre chaque jour à la même heure.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les gélules à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien**. **Le pharmacien peut aider le patient dans les prises.**



Les gélules ne doivent être ni ouvertes, ni mâchées, ni écrasées, ni mélangées avec de la nourriture.



Il ne faut pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



A conserver à une température inférieure à 25°C, dans l'emballage d'origine, 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.



Tafinlar® est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Une contraception efficace pendant le traitement et au moins 4 semaines après l'arrêt doit être mise en place.



Il ne faut pas arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise de moins de 6 heures, le patient peut prendre la dose.
En cas d'oubli d'une prise de plus de 6 heures, le patient ne peut pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure normale. **Merci de le noter dans votre carnet de suivi.**
En cas de vomissements, ne prenez pas de dose supplémentaire et ne doublez pas la prise suivante.



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

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- Fièvre, essoufflement, toux
- Aggravation ou modifications des problèmes de la peau.
- Insuffisance rénale (difficulté à uriner,...)
- Problème oculaire (yeux rouges et irrités, vision floue, douleur, ...)



REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit 11/09/2018).

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, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL
- à ICO Angers Nantes, au CRLCC E Marquis Rennes, au GROUM Bretagne, au CHBS Lorient, au CHU Nantes et ARS PL
- à l'OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand