

# Fiche aide professionnel de santé

## DABRAFENIB TAFINLAR®

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit.

### Formes / Présentations / Prix

#### - Formes :

- **Gélule à 50 mg** : rouge foncée opaque, avec l'inscription « GS TEW » et « 50 mg ».
- **Gélule à 75 mg** : rose foncée opaque, avec l'inscription « GS LHF » et « 75 mg ».



Tafinlar® 50 mg



Tafinlar® 75 mg

- Présentation : Flacon de 120 gélules.

#### - Prix :

4 798 € le flacon de 120 gélules à 50 mg, soit 40 € la gélule.

7 132 € le flacon de 120 gélules à 75 mg, soit 59,44 € la gélule.

### Conditions de prescription et délivrance

- Liste I
- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Classe pharmacologique

Agent antinéoplasique : **Inhibiteur de protéines kinases BRAF mutées.**

Les mutations oncogéniques de BRAF sont très fréquentes dans certains cancers : 50% dans les mélanomes, et la **mutation BRAF V600E** représente 90% de ces mutations.

Le dabrafenib en ciblant les protéines produites par le gène BRAF muté provoque une inhibition de la prolifération cellulaire.

## Indication de l'AMM

**En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.**

## Posologie

**Avant le traitement**, la confirmation par un test validé d'une mutation BRAF V600 doit être faite.

La dose recommandée est **150 mg, 2 fois par jour**, soit une **dose totale quotidienne de 300 mg**.

Adaptation posologique ou interruption du traitement en fonction des effets indésirables :

- 1<sup>ère</sup> réduction : 100 mg, 2 fois par jour.
- 2<sup>ème</sup> réduction : 75 mg, 2 fois par jour.
- 3<sup>ème</sup> réduction : 50 mg, 2 fois par jour.

Cependant, il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement lors de la survenue d'un carcinome épidermoïde cutané ou d'un nouveau mélanome primitif.

## Mode d'administration

Prendre le dabrafenib avec un grand verre d'eau au moins **1h avant ou au moins 2h après un repas**, avec un intervalle d'environ 12h entre les doses.

Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours aux **mêmes heures de la journée et toujours au même moment par rapport au repas**.

Ne pas ouvrir, sucer, croquer, ni mâcher les gélules.

Omission de dose : la dose oubliée ne doit pas être prise s'il reste moins de 6h avant la dose suivante.

## Précautions d'emploi

- **Pyrexie** : interruption du traitement si la température corporelle est supérieure à 38,5°C.
- **Carcinome épidermoïde cutané (CEC) et nouveau mélanome primitif** : examen dermatologique avant, puis chaque mois pendant le traitement et 6 mois après le traitement.
- **Tumeurs non cutanées** : examen de la tête, du cou (muqueuse buccale, ganglions lymphatiques) avant traitement, puis tous les 3 mois. TDM thoracique et abdominale avant traitement puis tous les 6 mois.
- **Insuffisance rénale** : surveillance régulière de la créatininémie.
- **Uvéite** : surveillance ophtalmique régulière.
- **Pancréatite** : surveillance clinique, surveillance régulière de l'amylase et la lipase.
- **Allongement de l'espace QT** : ECG, mesure du taux d'électrolytes avant le traitement, puis 1 mois après le début et à chaque modification de dose.

**Contraception obligatoire pendant le traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement.**

## Interactions médicamenteuses

- Le dabrafenib est **un substrat des cytochromes CYP3A4 et CYP2C8** et peut donc interagir avec tous les substrats, inducteurs et inhibiteurs de CYP :

**Inhibiteurs CYP3A4** = antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse...

⇒ risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dabrafenib.

**Inducteurs CYP3A4** = rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone...

⇒ risque de diminution des concentrations plasmatiques de dabrafenib.

- Le dabrafénib est également un inducteur enzymatique et entraîne la baisse d'efficacité des médicaments métabolisés par le CYP3A4, 2Cs et 2B6 ; il peut également augmenter la synthèse des transporteurs de certains médicaments : faire **attention avec les statines, hypnotiques, contraceptifs oraux, corticoïdes, anticoagulants...**

**Surveillance renforcée de l'INR en cas d'association aux AVK.**

**Prudence si association avec la digoxine.**

- **Eviter les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons et antihistaminiques H2** qui diminuent la solubilité et l'absorption du dabrafenib.

## Grossesse et allaitement

- Interdiction pendant la grossesse.
- Utilisation avec précautions chez la femme allaitante si le ratio bénéfice/risque est élevé.

## Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

## **Effets indésirables les plus fréquents** **Prévention et conduite à tenir en cas de :**

### **Diarrhées (très fréquent)**

**Prévention** = Surveiller l'alimentation.

**Que faire ?** Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.

**Eviter** l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits...).

**Privilégier** les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes...

Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).

Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant.

**Surveiller** le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

### **Nausées, vomissements (très fréquent)**

**Prévention** = Antiémétiques, repas légers et fractionnés (5 à 6 par jour).

**Que faire ?** Antiémétiques, boire **fréquemment** de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées, renutrition/réhydratation.

Même surveillance que lors des diarrhées.

### **Syndrome mains-pieds (très fréquent)**

Utiliser un savon neutre sans parfum pour ne pas agresser la peau.

Eviter le soleil, la chaleur, les vêtements et chaussures trop serrés.

Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains.

Sécher les mains et pieds sans frotter.

Appliquer une crème hydratante.

### **Affections cutanées (fréquent)**

Eruptions cutanées, alopecie, prurit, hyperkératose, sécheresse de la peau, photosensibilité.

Prévention = crème hydratante, protection solaire, maquillage hypoallergénique, savon surgras.

Que faire ? Si éruptions graves, contacter l'oncologue

### **Fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal (très fréquent)**

**Que faire ?** Si la température corporelle dépasse les 38,5°C, le traitement doit être interrompu.

Le traitement sera repris si la fièvre disparaît, accompagné d'un traitement par paracétamol.

### **Arthralgies, myalgies, douleur dans les extrémités (très fréquent)**

**Prévention** = Boire régulièrement, éviter les mouvements répétitifs et les efforts physiques importants. Faire des exercices légers (marche).

**Que faire ?** Contacter le médecin traitant.

### **Troubles généraux (fréquent)**

Asthénie, céphalées, fatigue, diminution de l'appétit, toux

**Que faire ?** Recommander une bonne hygiène de vie et du repos.