RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

FICHE MÉDICAMENTS

PROFESSIONNELS DE SANTÉ

DABRAFENIB ± TRAMETINIB
[TAFINLAR® ± MEKINIST®]

Inhibiteurs de protéine kinase (IPK) ciblant respectivement BRAF et MEK

Traitement du mélanome métastatique avec mutation BRAF

DABRAFENIB

- Traitement en deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre au moins une heure avant ou au moins 2 heures après un repas, avec un intervalle d'environ 12 heures entre les doses, aux mêmes heures.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Les gélules ne doivent être ni croquées, ni ouvertes, ni mélangées avec de la nourriture ou des liquides en raison de l'instabilité chimique du dabrafénib.

Si une dose de dabrafénib est omise, elle ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.

TRAMETINIB

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre au moins une heure avant ou 2 heures après un repas, approximativement à la même heure chaque jour.
- À prendre avec un grand verre d'eau. Ne pas mâcher ni écraser les comprimés.

Si une dose de tramétinib est oubliée, ne pas prendre la dose s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante. Si le patient vomit après avoir pris son traitement par tramétinib, le patient ne doit pas reprendre sa dose mais attendre la prochaine prise.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- **Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services de cancérologie et oncologie médicale.**
- **Dispensation en pharmacie de ville du dabrafénib / tramétinib pas encore commercialisé.**

– Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche.
Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/

– Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : http://e-cancer.fr/ rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : http://www.ansm.sante.fr.

– Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

Résomedit Le réseau des OMéDITs
ACORESCA Association des Coordinateurs de Réseaux de Cancérologie

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un IPK, les autres étiologies qu'un effet de l'IPK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Troubles visuels notamment avec le trametinib

- **Décollement séreux rétinien sans symptômes visuels :** poursuite du traitement anticancéreux et évaluation mensuelle de la rétine.
- **Décollement séreux rétinien avec symptômes visuels :** interruption provisoire du tramétinib, poursuite possible du dabrafénib.
- **Occlusion de la veine rétinienne :** arrêt du tramétinib, poursuite possible du dabrafénib.
- **Uvéites :** traitement local standard sans réduction de dose du traitement anticancéreux.

Allongement du QTc notamment en cas de troubles ioniques ou de prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc

- **QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés :** interrompre le dabrafénib jusqu'à résolution (QTc ≤ 450 ms) ou retour à la valeur de base.
- **QTc > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport à ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère :** arrêt définitif du dabrafénib.

Dysfonction ventriculaire gauche notamment si âge > 75 ans, de maladie ou de facteurs de risque cardiovasculaire

- **Signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque :** dosage du BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et adresser le patient à un cardiologue.

Hypertension artérielle

- **Élévation de la tension artérielle (pression systolique > 140 mmHg et/ou pression diastolique > 90 mmHg) :** confirmer l'hypertension par une mesure à domicile ; prise en charge dès un stade I (règles hygiéno-diététiques et traitement anti-hypertenseur en privilégiant l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA II en l'absence de contre-indication).

Éruptions cutanées notamment folliculites dans les 15 premiers jours de traitement

- **Toxicités cutanées avec signes de gravité :** arrêt immédiat du traitement et hospitalisation en urgence dans un service adapté.
- **Éruption localisée symptomatique sans atteinte des muqueuses :** antihistaminiques par voie orale et poursuite du traitement anticancéreux.
- **Éruption étendue symptomatique :** rechercher des signes de gravité cliniques et biologiques (recherche d'une hyperéosinophilie et bilan hépatorénal).
- **Éruptions folliculo-centriques (kératose pilaire) et dermatite séborrhéique :** traitement hydratant ± kératolytique.
- **Syndrome main-pied, signes cutanés minimes, sans douleur associée :** soins de pédicurie, hydratant ± kératolytique.
- **Syndrome main-pied, signes cutanés, avec douleur associée :** crème à base de corticoïde d'activité forte ± anesthésiques locaux ± traitement systémique de la douleur ± port de chaussures adaptées et semelles orthopédiques modifiant les points d'appui.
- **Syndrome main-pied, signes cutanés sévères, avec douleur associée :** crème à base de corticoïde d'activité forte ± traitement systémique de la douleur ± port de chaussures adaptées et semelles orthopédiques modifiant les points d'appui ± modification du traitement anticancéreux.
- **Érythème non douloureux et/ou < 10 % de la surface corporelle :** rappel des mesures préventives.
- **Érythème sensible > 10 % de la surface corporelle, présence de « cloques » :** prise en charge de la douleur, antihistaminiques oraux ± corticoïdes oraux
- **Prurit :** crème émolliente ± antihistaminiques oraux.
- **Nodules sous-cutanés indurés douloureux, fissures, tumeurs cutanées bénignes et malignes :** cf. recommandations.

Anomalies des phanères

- **Alopécie :** perruque ou prothèses capillaires ou changement de coiffure.

Pneumopathie interstitielle notamment si atteinte interstitielle préexistante et dans les 15 premiers jours de traitement (ne concerne que le tramétinib)

- **Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre) :** interruption du traitement et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

Symptômes digestifs

- **Augmentation du nombre de selles quotidiennes < 4 :** lopéramide, mesures hygiéno-diététiques, suivi clinique rapproché. Contrôle de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- **Augmentation du nombre de selles quotidiennes est comprise entre 4 et 6 :** idem : interruption possible du tramétinib jusqu'à résolution.

Anomalies de la fonction hépatique et pancréatique

- **En cas de douleur abdominale inexpliquée** (suspicion de pancréatite), celle-ci doit être rapidement explorée en incluant un dosage de la lipase sérique.
- **Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique :** bilan hépatique.

Arthralgies et myalgies

- **Arthralgies ou myalgies :** repos du patient, les mesures hygiéno-diététiques et un traitement antalgique. Les facteurs aggravants d'une atteinte musculaire doivent être recherchés et corrigés si possible (un arrêt des statines est notamment préconisé).

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un IPK, les autres étiologies qu'un effet de l'IPK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Épisode fébrile non infectieux il est recommandé d'écarter une infection par un examen clinique du patient et de réaliser un bilan biologique (comprenant un ECBU) notamment au moment du 1er épisode

- **Température < 38,5 °C :** paracétamol de préférence et/ou ibuprofène à dose antipyrétique, utilisés en alternance ou si besoin en association.
- **Température ≥ 38,5 °C :** idem et interruption provisoire du traitement anticancéreux.
- **Température > 40 °C ou fièvre mal tolérée :** interruption provisoire du traitement, hospitalisation, réhydratation et recherche d'un sepsis.

Fatigue

- Poursuite de l'IPK à la même dose ; mise à part la prise en charge des autres causes, une activité physique adaptée peut être préconisée.

SURVEILLER VOTRE PATIENT

À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur

Examens cliniques et interrogatoire

Un suivi réalisé par un professionnel de santé 15 jours après l'instauration peut être utile pour détecter précocement les effets indésirables (notamment effets cutanés et ophtalmologiques) :

- interrogatoire régulier sur la survenue de signes et symptômes visuels ;
- examen dermatologique mensuel pendant les 6 premiers mois puis régulièrement.

Suivi biologique

- Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée tous les 3 mois ou en cas de facteur favorisant une hypokaliémie.
- Dosage sérique des transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine toutes les 4 semaines pendant 6 mois puis régulièrement.

Suivi cardiologique

- Mesure régulière de la pression artérielle.
- ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé à la première consultation de suivi) puis en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose, et mensuellement en cas de co-prescription d'un médicament allongeant le QTc.
- Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente :
  - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois ;
  - puis tous les 3 mois pendant la 1re année ;
  - puis régulièrement.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.

Risque d'augmentation de la toxicité

- Molécules torsadogènes ou susceptibles d'allonger le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone…), bradycardisantes (y compris bêtabloquants en collyre), hypokaliémiantes ; molécules photo-sensibilisantes (dont certains AINS et antihistaminiques) ; molécules pouvant induire des atteintes musculaires (dont statines, fibrates et glucocorticoïdes) ; inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides…).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP450 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine…), modificateurs du pH gastrique (antiacides, IPP…).
- Risque de diminution de l'exposition à la digoxine et à la warfarine (surveiller régulièrement l'INR).
- Risque de diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Troubles ophtalmiques.
- Éruptions cutanées, sécheresse de la peau et prurit, érythèmes solaires (photosensibilité), fissures, syndrome main-pied, tumeurs cutanées (bénignes ou malignes).
- Alopécie ou modification de la texture des cheveux.
- Troubles digestifs.
- Arthralgies et myalgies.
- Fièvre, fatigue.

Autosurveillance et prévention

- Photoprotection vis-à-vis des UVA :
  - crème solaire avec haute protection sur les UVA à appliquer toutes les 2 heures y compris sur les lèvres ;
  - protection vestimentaire incluant l'utilisation de lunettes avec filtres UVA et port d'un chapeau.
- Soins de dermocosmétologie puis émollient 1 à 2 fois par jour

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle, œil rouge et douloureux.
- Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs).
- Éruption ou nouvelle lésion cutanée.
- Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée).
- Fièvre.
- Douleur abdominale inexpliquée (suspicion de pancréatite).

Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et durant les 4 semaines suivant l'arrêt du traitement. Les contraceptifs à base d'hormones (pilules, injections ou patchs) peuvent être moins efficaces si la patiente prend l'association dabrafénib/trametinib. Elle devra utiliser une autre méthode de contraception efficace telle qu'une méthode dite barrière (préservatif), afin d'éviter toute grossesse pendant son traitement. Le dabrafénib et le tramétinib sont non recommandés pendant la grossesse. Leurs effets sur la fertilité humaine ne sont pas connus.

Allaitement

- La décision d'interrompre soit l'allaitement, soit le traitement par tramétinib devra prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ces médicaments à l'ensemble des professionnels de santé.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (http://www.ansm.sante.fr).

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.

e-cancer.fr **L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa**

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-286-6 / ISBN NET : 978-2-37219-287-3 RÉF. FICDABRAFENIB17