

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

### **Myalgies, arthralgies : très fréquentes**

**Prévention** = Faire des exercices légers (marche).

**Que faire ?** Paracétamol. Si persistance des douleurs, contacter le médecin traitant.

**Affection cardiovasculaire :** Allongement de l'intervalle QT.

**Que faire ?** Faire des ECG régulièrement.

### **Nausées, vomissements, anorexie, dysgueusie : très fréquents**

**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.

### **Diarrhées : très fréquentes**

**Prévention** = Surveiller l'alimentation.

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

### **Affections cutanées :**

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.

### **Asthénie, fatigue : fréquente**

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

**Troubles généraux :** Baisse de l'appétit, céphalées, toux, œdèmes périphériques.

### **Modifications biologiques :**

Augmentation d'ASAT, ALAT, Phosphatase alcaline, Bilirubine.

**Que faire ?** Faire des bilans biologiques réguliers, consulter le médecin traitant.

### **Diarrhées : très fréquentes**

**Prévention** = Surveiller l'alimentation.

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

**Éviter** 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).

### **Affections oculaires :**

Uvéite, conjonctivite.

**Que faire ?** Consulter le médecin traitant

## Aide professionnel de santé

**VEMURAFENIB**  
**ZELBORAF®**

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

### **Formes/Présentations/Prix**

- **Comprimé pelliculé ovale à 240 mg**, blanc-rosâtre à blanc-orangé, gravé VEM sur une face et lisse sur l'autre face.

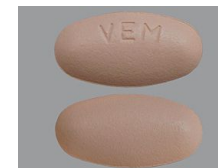
- **Boîte de 7 plaquettes thermoformées de 8 comprimés**, soit 56 comprimés.

- **Taille :**

Longueur : 19,2 mm

Largueur : 9,7 mm

Épaisseur : 7,4 mm



- **Prix : 1772,96 €** la boîte de **56 comprimés à 240 mg**, soit **31,66€** le comprimé.

### **Conditions de prescription et délivrance**

- Liste I
- Médicament à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Commande directement auprès du centre de distribution Roche**

## Classe pharmacologique

- Inhibiteur puissant et sélectif de la forme mutée (mutation V600) de la sérine-thréonine kinase BRAF.
- Cette inhibition entraîne un blocage 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

⇒ **960 mg deux fois par jour (dose quotidienne = 1920 mg)**, soit 4 comprimés le matin et 4 comprimés le soir.

⇒ posologie minimale : 480 mg 2 fois/jour, soit 2 comprimés matin et soir.

## Mode d'administration

Vemurafenib doit être pris 2 fois par jour avec un verre d'eau, chaque jour.

Cette prise doit s'effectuer de la **même manière matin et soir** (à 12 heures d'intervalle environ), **soit toujours au cours d'un repas, soit toujours en dehors d'un repas.**

Ne pas écraser, ni sucer, ni croquer, ni couper les comprimés.

En cas de vomissements, ne pas reprendre une dose.

En cas d'omission d'une dose, celle-ci peut être prise **jusqu'à 4 heures avant la dose suivante**. Les deux doses ne doivent pas être prises en même temps.

## Précautions d'emploi

### **1. Avant le début du traitement :**

- Confirmation par un test validé de la présence de la mutation BRAF V600.
- NFS, créatinine, **ionogramme (dont le magnésium)**, transaminases, bilirubine sérique, PAL.
- **ECG.**
- Examen dermatologique complet avec dépistage de carcinome épidermoïde.
- Test clinique de dépistage des carcinomes épidermoïdes non cutanés.
- Scanner thoracique à la recherche de carcinomes épidermoïdes non cutanés.
- Test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement.

### **2. Pendant le traitement :**

#### **- Anomalies de l'ECG :**

Un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant est possible.

Si allongement du QTc > 500 ms en cours de traitement :

- interruption temporaire du traitement
- correction des anomalies du ionogramme (dont le magnésium)
- contrôle des facteurs de risque cardiaque d'allongement de l'intervalle QT
- reprise du traitement si intervalle QTc < 500 ms avec diminution de posologie

**ECG tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois, ainsi qu'à chaque modification de posologie.**

**- Carcinome épidermoïde cutané (CEC) et Carcinomes épidermoïde non cutané :** examen dermatologique mensuel en cours de traitement et durant les 6 mois après la fin du traitement.

#### **- Photosensibilité et radiosensibilité:**

✓ Les patients ne devront pas s'exposer au soleil, doivent porter des vêtements couvrants et utiliser un écran solaire ayant un indice de protection maximal à large spectre ainsi qu'un baume pour les lèvres ayant un indice de protection maximal.

✓ Vémurafenib doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avant, pendant, ou après une radiothérapie.

**- Eruption cutanée :** En cas de grade 3 ou plus, une interruption ou adaptation posologique du traitement est recommandée.

Il doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré avant, pendant ou après une radiothérapie.

#### **- Anomalies du bilan hépatique :**

Surveillance mensuelle du bilan hépatique.

#### **-Anomalie de la fonction rénale**

Le vemurafenib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et les patients doivent être surveillés étroitement.

#### **Interactions médicamenteuses**

Vemurafenib est un inhibiteur du CYP1A2 et un **inducteur du CYP3A4, prendre en compte l'association à des substrats du CYP3A4 et CYP1A2 :**

Substrats CYP3A4 = amiodarone, inhibiteurs calciques, losartan, statines, rivaroxaban, répaglinide, opioïdes, ciclosporine, tacrolimus, carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle, millepertuis, certains neuroleptiques...

Substrats CYP1A2 = antidépresseurs imipraminiques, théophylline, caféine, flutamide, lidocaine, propranolol, terbinafine, warfarine....

***Risque de diminution de l'efficacité des pilules contraceptives métabolisées par le CYP3A4.***

***Surveillance renforcée de l'INR en cas d'association à la warfarine.***

Un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant a été observé, une association avec des agents connus comme ayant un potentiel proarythmique doit être évitée.

#### **Contre-indications**

- Hypersensibilité au Vémurafenib ou à l'un des excipients.

#### **Grossesse/Allaitement**

- Allaitement interdit.

- Utiliser une méthode **efficace** de contraception pendant le traitement et **au moins six mois après la dernière prise.**

- Ne pas utiliser chez la femme enceinte.