




SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

Vémurafénib – ZELBORAF®

Présentation












Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur de kinases BRAF	240 mg	

Indications AMM

- **mélanome non résecable ou métastatique** avec **mutation BRAF V600**

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

2 prises par jour, à heure fixe, pendant ou en dehors des repas								
En continu								

- Posologie : **960 mg x 2/jour** soit 4 comprimés à 240 mg par prise
- Adaptations de dose possibles jusqu'à **480 mg x 2/jour** en fonction de la tolérance
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 8h
- En cas de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante
- Comprimés **à avaler entiers** avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés
- Comprimés **à prendre à heure fixe**, au moment ou en dehors des repas. **La prise à jeun des doses quotidiennes doit être évitée.**
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- **Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

Effets indésirables



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).
Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance / Prévention
GASTRO-INTESTINALE			
Nausées, vomissements	Très fréquent		Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Diarrhées	Très fréquent		Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques
Constipation	Très fréquent		Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
CUTANÉE			
Prurit, sécheresse, éruption	Très fréquent		Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement.
Photosensibilité			Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total indispensable (peau et lèvres)
Syndrome main-pied	Très fréquent		
Carcinome épidermoïde cutané ou CEC et potentiellement non cutané Mélanome primitif	Fréquent		Evaluation dermatologique avant traitement. Surveillance par un examen cutané mensuel et jusqu'à 6 mois après l'arrêt.
Alopécie	Fréquent		
MUSCULO-SQUELETTIQUE			
Douleurs des extrémités, arthralgies, myalgies	Très fréquent		Prescription possible d'antalgiques.
GÉNÉRAL			
Fatigue	Rare		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
Diminution de l'appétit	Rare		
CARDIAQUE			
Trouble du rythme	Rare		Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie Adaptation posologique à 1440 mg/j voire 960 mg/j et/ou arrêt temporaire ou définitif du traitement
Allongement de l'espace QTc	Rare		Surveillance ECG et ionogramme sanguin dont kaliémie Adaptation posologique à 1440 mg/j voire 960 mg/j et/ou arrêt temporaire ou définitif du traitement
Œdème périphérique	Rare		
HÉPATIQUE			
Hépatotoxicité	Peu fréquent		Surveillance de la fonction hépatique régulière (transaminases, bilirubine, PAL)



Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Surveillance de la fonction hépatique régulière (transaminases, bilirubine, PAL)
OCULAIRE		
Uvéites, occlusion de la veine de la rétine	Fréquent à peu fréquent	Un examen ophtalmologique approfondi doit être réalisé rapidement chez les patients signalant l'apparition ou l'aggravation de troubles visuels (diminution de la vision centrale, vision floue ou perte de l'acuité visuelle) ou un œil rouge ou douloureux. (lire la note de l'ANSM du 07/09/2018)

Populations particulières et recommandations

- **Mécanisme de résistance** : impliquant N-RAS, RAF ou la voie de signalisation cellulaire (amplification plutôt que nouvelles mutations)
- **Insuffisance hépatique** : métabolisation hépatique importante. Néanmoins, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique n'est préconisée. Surveillance étroite en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (risque d'exposition augmentée)
- **Insuffisance rénale** : élimination rénale faible, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale. Surveillance étroite en cas d'insuffisance rénale sévère
- **Patients âgés** : aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé

 <p>Bilan biologique Surveillance régulière: NFS, plaquettes bilan hépatique et rénal</p>	 <p>Grossesse et allaitement Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 6 mois après Allaitement interdit</p>
---	--

Métabolisme et transporteurs

Type	1A2	2B6	2C8	3A4/5	P-gp	BCRP
substrat						
inducteur						
inhibiteur						
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant					
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré					

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4. **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables**



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](#).
Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

Médicaments	Conseils
<p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, kétonazole, voriconazole</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télichromycine, erythromycine (sauf spiramycine)</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, nelfinavir, etc.</p> <p>Autre: Cimétidine</p>	<p>Conseil(s) : Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association</p>

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4. **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

Médicaments	Conseils
<p>Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p>Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</p> <p>Autres: Efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique)</p>	<p>Conseil(s) : Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association</p>

Avec les inhibiteurs des protéines de transport P-gp et BCRP. **Augmentation des concentrations plasmatiques**

Médicaments	Conseils
<p>Inhibiteurs : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène,</p>	<p>Conseil(s) : Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association</p>

Avec les inducteurs des protéines de transport P-gp et BCRP. **Diminution des concentrations plasmatiques**

Médicaments	Conseils
<p>Inducteurs : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine</p>	<p>Conseil(s) : Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association</p>

Avec les substrats du CYP 1A2, 2C8, P-gp et BCRP. **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats**

Médicaments	Conseils
<p>CYP 1A2 : alosétron, clozapine, duloxétine, mélatonine, propranolol, théophylline, vérapamil, zolpidem</p> <p>CYP 2C8 : répaglinide, paclitaxel</p> <p>P-gp et BCRP :</p> <p>Cardiovasculaires : digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran</p> <p>Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc</p> <p>Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus Lopéramide, ondansétron</p>	<p>Conseil(s) : Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association Adaptation possible de la posologie en cas d'association</p>

Avec les substrats du CYP 3A4 et 2B6 : **Diminution des concentrations plasmatiques des substrats**

Médicaments	Conseils
<p>CYP 3A4 :</p> <p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>AVK : warfarine, fluindione, acenocoumarol</p> <p>Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus</p> <p>Antirétroviraux : atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir</p> <p>Carbamazépine, clozapine, alprazolam, amitriptyptiline, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, prasugrel, ticagrelor, simvastatine</p> <p>CYP 2B6 : efavirenz, bupropion, névirapine, clopidogrel, prasugrel, sertraline</p>	<p>Conseil(s) : Association à prendre en compte Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association</p>



Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Saugé

Plantes allongeant l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Passiflore, Pissenlit

