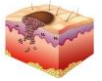




MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

**BRAF
V600**




- Thérapie ciblée : **inhibiteur de la sérine-thréonine kinase BRAF mutée** qui intervient dans la prolifération cellulaire
- Indication : traitement en **monothérapie** des patients adultes atteints d'un **mélanome non résecable ou métastatique** et porteurs de la **mutation BRAF V600**

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Comprimé pelliculé ovale de couleur rose/orangé pâle, dosé à **240 mg**, portant l'inscription « VEM » sur une face.
- Boîte de 56 comprimés conditionnés à l'unité (7 plaquettes de 8 comprimés).
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- **Prescription hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville 

Posologie usuelle recommandée: **1920 mg/jour**, en **2 doses séparées, 960 mg/prise** (soit 4 comprimés de 240 mg), **2 prises/jour**, poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Adaptations possibles (voir § 4.2 RCP) :

- **Grade 1 ou grade 2 tolérable** : maintien de la posologie recommandée

- **Grade 2 intolérable ou grade 3** :

1^{ère} apparition : interruption du traitement jusqu'au retour à un grade

≤ 1 puis reprise à 720 mg 2x/jour (ou à 480 mg 2x/jour si dose déjà réduite) ; **2^{ème} apparition** : interruption du traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 puis reprise à 480 mg 2x/jour (ou arrêt définitif si dose déjà réduite à 480 mg 2x/jour) ; **3^{ème} apparition** : arrêt définitif

- **Grade 4** : interruption du traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 puis reprise à 480 mg 2x/jour (sauf si dose déjà réduite) ou arrêt définitif

Modalités de prise : 2 prises/jour

à heure fixe (idéalement 12 heures entre chaque prise), pendant ou peu de temps après un repas

Comprimés à avaler entiers avec un verre d'eau

- **En cas d'oubli moins de 4h avant la prochaine dose** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas d'oubli plus de 4h avant la prochaine dose** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi².

POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE ¹









- **IR légère/modérée** : aucun ajustement posologique
- **IR sévère** : surveillance étroite



- **IH légère** : aucun ajustement posologique
- **IH modérée/sévère** : surveillance étroite

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

- ◆ Fonctions cardiaques (*ECG et ionogramme dont magnésium*)  Surveillance avant le traitement, après un mois et après toute modification de posologie (risque d'allongement de l'intervalle QT). En cas d'IH modérée à sévère, surveillance mensuelle pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois ou plus fréquemment selon la clinique.
- ◆ Fonction rénale (*créatininémie*)  Surveillance avant le début du traitement puis pendant le traitement en fonction de l'état clinique
- ◆ Fonction hépatique (*transaminases, phosphatases alcalines, bilirubinémie*)  Surveillance avant l'instauration du traitement, puis 1 fois par mois ou selon indication clinique
- ◆ Evaluation dermatologique  Avant l'instauration du traitement puis à intervalles réguliers et jusqu'à 6 mois après l'arrêt (risque de carcinome épidermoïde cutané, nouveau mélanome primitif)
- ◆ Contraception  Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace (le vémurafénib peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux) pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière prise pour les femmes.
- ◆ Grossesse/ Allaitement  Traitement déconseillé pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	→ Toxicité hématologique du vémurafénib ; avis spécialiste
Association déconseillée	Inducteurs du CYP3A4 <i>Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, millepertuis...</i>	↘ Diminution des concentrations plasmatiques (C°) de vémurafénib (inefficacité)
	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° vémurafénib (toxicité) → Surveillance si association inévitable
	Substrats du CYP1A2 <i>Agomélatine, duloxétine, mélatonine, théophylline...</i>	↗ C° substrats (toxicité) → Surveillance clinique et adaptation de la posologie de substrat à MTE pendant le traitement si besoin
	Substrats du CYP3A4 <i>Warfarine, estroprogestatifs contraceptifs, immunosuppresseurs, ...</i>	↘ C° substrats (inefficacité) → Surveillance clinique et adaptation de la posologie de substrat à MTE pendant le traitement si besoin
Précaution d'emploi	Substrats de la P-gp <i>Digoxine, dabigatran, aliskiren, ambrisentan, colchicine...</i>	↗ Risque d'↗ C° substrats → Réduction posologie et/ou surveillance des concentrations de substrats à MTE
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine P; MTE : marge thérapeutique étroite
Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication
 D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, sécheresse, photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émoullit ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (érythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle, sécheresse couvrant 10-30% de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; voir § 4.2 du RCP)
Syndrome mains-pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement selon les formes (modérée, hyperkératosique ou inflammatoire ; voir fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) .
Affections gastro-intestinales	
Effets digestifs : nausées, vomissements, constipation, diarrhées	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de constipation : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) . En cas de diarrhée : réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (+ 4-6 selles/j ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre) . En cas de nausées/vomissements : traitement antiémétique ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements ⁴). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; voir § 4.2 du RCP)
Affections musculo-squelettique et systémiques	
Arthralgies, myalgies	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). En cas de courbatures, masser la zone douloureuse avec une crème antalgique chauffante ; possibilité d'associer un antalgique par voie orale. En cas de contractures/crampes, masser la zone douloureuse avec une crème myorelaxante ; possibilité d'associer un décontractant musculaire par voie orale. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) .
Affections cardiaques	
Allongement du QT	Surveillance régulière du ionogramme sanguin (K+, Mg2+ et Ca2+ corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si QTc > 500 ms (voir § 4.2 du RCP) .
Affections du système nerveux	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Céphalées : traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) . Fatigue : surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; voir § 4.2 du RCP) .
Troubles généraux	
Cédèmes périphériques	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peu être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (voir § 4.2 du RCP) .
<i>D'autres EI peuvent survenir : neuropathie périphérique, toux, tumeurs (bénignes, malignes), uvéite, vascularite (liste non exhaustive, voir RCP)</i>	
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients	

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 14/09/2023) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 08/2023](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](#) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](#)