

MONOGRAPHIE

Pr **ZELBORAF**[®]

vémurafénib

Comprimés pelliculés à 240 mg

Norme reconnue

Inhibiteur de la protéine kinase

Hoffmann-La Roche Limitée
7070, Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
Canada

Date de révision :
le 15 février 2018

www.rochecanada.com

Numéro de contrôle de la présentation : 210699

ZELBORAF[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.
Fabriqué sous licence de Plexxikon Inc., membre du groupe Daiichi Sankyo.

© Copyright 2012-2018 Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR3

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr **ZELBORAF**[®]
vémurafénib

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de ZELBORAF pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ZELBORAF. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

ZELBORAF sert à traiter les adultes atteints d'un cancer de la peau (le mélanome non résecable ou métastatique) dont le gène « BRAF » a subi une mutation (un changement) et qui ne peut être enlevé par chirurgie ou qui s'est répandu à d'autres parties du corps.

Les patients doivent se prêter à un test de dépistage de ce changement au gène « BRAF » avant de commencer leur traitement par ZELBORAF.

Effets de Zelboraf

ZELBORAF cible les protéines fabriquées par le gène BRAF muté, afin de ralentir ou d'arrêter la croissance des cellules cancéreuses.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas ZELBORAF si vous êtes allergique (hypersensible) au vémurafénib ou à tout autre ingrédient de ZELBORAF. Voir les **Ingrédients non médicinaux**.

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de ZELBORAF est le vémurafénib.

Ingrédients non médicinaux

Silice anhydre colloïdale, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, acétate-succinate d'hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge, macrogol 3350, poly(alcool de vinyle), talc, oxyde de titane.

Présentation

Comprimés pelliculés de vémurafénib à 240 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les effets secondaires graves sont les suivants :

- **Atteinte hépatique**
- **Changements à l'activité électrique du cœur, connus sous le nom d'« allongement de l'intervalle QT/QTc »**

- **Réactions cutanées graves (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse**
- **Cancers secondaires**
- **Lésions causées par l'irradiation**

ZELBORAF doit être prescrit uniquement par un médecin expérimenté dans l'emploi des médicaments anticancéreux.

ZELBORAF n'a pas été étudié chez des patients dont le fonctionnement du foie était gravement déficient.

ZELBORAF a un effet sur l'activité électrique du cœur, connu sous le nom d'« allongement de l'intervalle QT/QTc ». Cet effet peut être mesuré par un changement à l'électrocardiogramme (ECG). Les médicaments qui produisent un tel effet sur l'ECG risquent d'entraîner des perturbations du rythme cardiaque (arythmies ou dysrythmies) pouvant causer des étourdissements, des palpitations (sensation de battements de cœur rapides, violents ou irréguliers), un évanouissement ou le décès. Ces perturbations du rythme cardiaque sont plus susceptibles de se produire en présence de facteurs de risque, tels qu'une maladie cardiaque, ou de certaines interactions avec des médicaments. En général, les personnes âgées de plus de 65 ans ou les femmes courent un risque accru. Il est important de respecter les directives de votre médecin en ce qui concerne la dose ou tout test spécial. Vous aurez besoin de passer régulièrement des électrocardiogrammes (ECG) et des tests sanguins mesurant votre taux de potassium, de calcium et de magnésium pendant votre traitement par ZELBORAF. Si vous éprouvez tout symptôme évoquant la possibilité d'un trouble du rythme cardiaque, comme des étourdissements, des palpitations (sensations de battements de cœur rapides, violents ou irréguliers), un évanouissement ou des convulsions, une consultation médicale immédiate s'impose.

ZELBORAF risque de causer des changements au niveau de la peau, notamment un nouveau mélanome et un carcinome épidermoïde de la peau. La prise de ZELBORAF risque aussi de causer une éruption cutanée grave accompagnée de fièvre et d'enflure des glandes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), ou encore des rougeurs, douleurs, enflure ou bulles aux lèvres, aux yeux ou à la bouche, une peau qui pèle et des symptômes qui ressemblent à la grippe (syndrome de Stevens-Johnson ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse). Un épaissement anormal des tissus sous la paume des mains ou la plante des pieds a également été observé pendant la prise de ZELBORAF. Avec le temps, ce trouble peut devenir douloureux, voire incapacitant. Signalez à votre médecin tout changement de la peau pendant que vous prenez ZELBORAF et jusqu'à six mois après avoir pris la dernière dose.

Pendant que vous prenez ZELBORAF, vous risquez aussi de devenir plus sensible au soleil et d'avoir des coups de soleil parfois plus intenses. Au cours du traitement, **évit**ez l'**exposition au soleil** ou prenez les mesures suivantes si vous vous exposez au soleil :

- portez des vêtements qui protègent la peau, y compris la tête et le visage, les bras et les jambes, ainsi que les mains et les pieds;

- appliquez un baume sur les lèvres ayant un écran solaire à large spectre (FPS 30 minimum, réappliqué toutes les 2 à 3 heures).

ZELBORAF risque aussi de causer une réaction allergique grave, dont voici quelques-uns des symptômes : enflure du visage, des lèvres ou de la langue; difficulté à respirer; éruption cutanée; évanouissement.

Compte tenu du mode d'action de ZELBORAF, ce médicament est en mesure de causer l'aggravation ou la propagation de certains cancers, surtout ceux qui sont causés par une mutation d'un autre gène, le gène RAS.

Un médicament appelé YERVOY™ (ipilimumab) est aussi utilisé pour traiter le mélanome. La prise de ce médicament en même temps que ZELBORAF s'est révélée augmenter les problèmes de foie. On ne recommande pas l'association de ces deux médicaments.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ZELBORAF dans les cas suivants :

- Vous avez eu un cancer non associé à votre mélanome ou vous êtes actuellement atteint d'un autre cancer différent.
- **Vous avez un trouble cardiaque**, tel que des battements de cœur irréguliers, un signal électrique anormal appelé « allongement de l'intervalle QT » ou encore des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou de mort subite cardiaque à moins de 50 ans.
 - vous faites de l'hypertension;
 - vous avez des antécédents d'évanouissements;
 - vous avez un déséquilibre des électrolytes (p. ex. faible taux sanguin de calcium, de potassium ou de magnésium) ou un autre trouble médical pouvant entraîner un déséquilibre des électrolytes (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation);
 - vous avez un trouble alimentaire ou vous suivez un régime alimentaire strict;
 - vous êtes diabétique, surtout si le diabète est associé à des troubles des nerfs.
- **Vous souffrez de troubles du foie ou des reins.**
- **Vous avez des problèmes de la vue.**
- **Vous avez reçu une radiothérapie ou prévoyez en recevoir une.**
- **Vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.** ZELBORAF risque de nuire à un enfant à naître. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant qu'elles prennent ZELBORAF et pendant au moins six mois après avoir pris la dernière dose. Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse pendant votre traitement par ZELBORAF, dites-le immédiatement à votre médecin.
- **Vous allaitez ou envisagez d'allaiter.** On ignore si ZELBORAF passe dans le lait maternel. Vous devrez décider, avec votre médecin, si vous allez prendre ZELBORAF ou allaiter.

ZELBORAF n'est pas recommandé aux enfants ni aux adolescents. On ignore les effets de ZELBORAF sur les personnes âgées de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de commencer votre traitement, veuillez mentionner à votre médecin tous les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment (médicaments sur ordonnance ou non, vitamines et suppléments à base de plantes). C'est extrêmement important, car la prise de plus d'un médicament à la fois peut amplifier ou affaiblir leur effet.

Surtout, n'oubliez pas de mentionner les médicaments suivants à votre médecin :

- Un médicament pour prévenir les caillots sanguins, appelé warfarine.
- Un médicament contre la toux, appelé dextrométhorphan.
- Un sédatif utilisé durant la chirurgie, appelé midazolam.
- Des médicaments qui changent les battements de cœur :
 - médicaments contre les troubles du rythme cardiaque (antiarythmiques), comme la quinidine, l'amiodarone;
 - médicaments contre la dépression, comme l'amitriptyline, l'imipramine;
 - médicaments contre les psychoses, comme la ziprasidone et l'halopéridol;
 - médicaments contre les infections, comme l'érythromycine, la clarithromycine, la moxifloxacine ou le kétoconazole;
 - médicaments contre les nausées et les vomissements, comme l'ondansétron, la dompéridone;
 - autres médicaments contre le cancer, comme le sunitinib ou le nilotinib;
 - analgésiques opiacés;
 - médicaments contre l'asthme, comme le formotérol ou le salmétérol;
 - diurétiques (contre la rétention d'eau);
 - digoxine.
- Des médicaments contre les convulsions, comme la phénytoïne ou la carbamazépine.
- Des médicaments anti-VIH, comme l'atazanavir, le saquinavir, le ritonavir ou l'indinavir.
- D'autres antibiotiques, comme la rifampine ou la rifabutine.
- Un relaxant musculaire, appelé tizanidine.
- Un médicament pour les problèmes respiratoires, appelé théophylline.
- Un médicament pour soulager la douleur, la dépression et l'anxiété, appelé duloxétine.

ZELBORAF pourrait augmenter la sensibilité de votre organisme à la radiothérapie.

Consultez aussi votre médecin avant de commencer de prendre tout autre nouveau médicament pendant que vous prenez ZELBORAF.

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse ou les produits contenant des extraits de pamplemousse sont aussi à éviter pendant la prise de ZELBORAF.

Il faut éviter de consommer une quantité excessive de caféine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

La posologie habituelle est de 960 mg (4 comprimés) à prendre 2 fois par jour. Prenez 4 comprimés le matin, puis 4 comprimés le soir, environ 12 heures plus tard. Prenez ZELBORAF de façon constante, toujours avec de la nourriture ou toujours sans. Avalez les comprimés en entier, avec un verre d'eau, sans les broyer ni les mâcher.

Surdosage

Si vous avez pris plus de ZELBORAF que prévu ou en cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, les urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose et que la prochaine dose est prévue dans plus de 4 heures, prenez la dose oubliée dès que vous vous en souviendrez. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si la prochaine dose est prévue dans moins de 4 heures, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée. Ne prenez pas 2 doses en même temps.

Vomissements

En cas de vomissement, continuez de prendre ZELBORAF comme d'habitude, sans prendre de dose additionnelle.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, ZELBORAF peut causer des effets secondaires, mais pas chez tout le monde.

Effets secondaires très fréquents de ZELBORAF :

- éruption cutanée, démangeaisons, peau sèche
- problèmes de peau, y compris des verrues
- cancer de la peau (carcinome épidermoïde de la peau). Signalez immédiatement à votre médecin tout changement de la peau, tel qu'une nouvelle verrue, une plaie ou une bosse rougeâtre, ou encore une plaie qui saigne ou ne guérit pas.
- anomalie de la fonction hépatique (qui peut être grave et provoquer le jaunissement de la peau et du blanc des yeux, une urine brune ou foncée, des nausées ou des vomissements et une perte d'appétit)

- sensibilité accrue au soleil et aux coups de soleil
- perte de cheveux
- douleur aux articulations ou aux muscles, douleur aux muscles et aux os
- sensation de fatigue
- nausées, vomissements
- diarrhée
- constipation
- fièvre
- maux de tête
- perte d'appétit
- changements gustatifs
- maux de dos
- douleur aux extrémités
- diminution du débit urinaire
- tests de la fonction rénale anormaux (hausse de la créatinine)
- rétention d'eau, surtout dans les jambes
- mains et pieds rouges, dont la peau pèle ou présente des ampoules (syndrome palmo-plantaire)
- toux
- perte de poids

Effets secondaires fréquents :

- cancer de la peau (carcinome basocellulaire)
- nouveau mélanome primitif
- nodules rouges et sensibles juste sous la peau, fièvre, fatigue
- battements de cœur irréguliers (fibrillation auriculaire)
- hypertension
- étourdissements
- déshydratation
- sensation de picotement ou de brûlement dans les mains et les pieds (neuropathie périphérique)
- problèmes oculaires, comme une inflammation des yeux
- inflammation de la racine des cheveux

Effets secondaires graves possibles :

- **Atteinte hépatique.** Signalez immédiatement à votre médecin les effets suivants :
 - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
 - fatigue
 - urine brune ou foncée
 - nausées ou vomissements
 - perte d'appétit
- **Atteinte rénale.** Signalez immédiatement à votre médecin les effets suivants :
 - diminution du débit urinaire
 - rétention d'eau causant l'enflure des jambes, des chevilles ou des pieds
- **Changements des battements de cœur (allongement de l'intervalle QT), battements très rapides ou anormaux.** Si vos battements de cœur sont anormaux, si vous avez des convulsions, si vous vous sentez étourdi ou sur le point de perdre connaissance, consultez un médecin immédiatement.
- **Possibilité de réactions allergiques.** Signalez immédiatement à votre médecin la présence d'une éruption cutanée, une sensation de perdre connaissance,

de la difficulté à respirer ou une enflure du visage, des lèvres ou de la langue.

- **Réactions cutanées.** Signalez immédiatement à votre médecin les effets suivants :
 - éruption cutanée grave accompagnée de fièvre et de glandes enflées (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) ou rougeurs, douleurs, enflure ou bulles aux lèvres, aux yeux ou à la bouche, peau qui pèle et symptômes ressemblant à la grippe (syndrome de Stevens-Johnson ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)
 - épaissement des tissus sous la paume des mains entraînant une contraction des doigts vers la paume
 - épaissement des tissus de la plante des pieds causant des douleurs pendant la marche
- **Problèmes aux yeux.** Signalez immédiatement à votre médecin les effets suivants :
 - douleur, enflure ou rougeur aux yeux
 - vue brouillée ou autres changements à la vision
- **Lésion provoquée par l'irradiation.** Une aggravation des effets secondaires de la radiothérapie a été signalée chez des patients ayant reçu un tel traitement avant, pendant ou après le traitement par ZELBORAF. Cela peut se produire à l'endroit qui a été traité par radiothérapie, comme la peau, l'œsophage, la vessie, le foie, le rectum, le cerveau et les poumons. Veuillez aviser immédiatement votre médecin si vous êtes dans une des situations suivantes :
 - Vous avez une éruption cutanée, des ampoules, votre peau pèle ou est décolorée.
 - Vous êtes essoufflé, et cela s'accompagne de toux, de fièvre ou de frissons (pneumonite).
 - Vous avez de la difficulté à avaler ou de la douleur à la déglutition, une douleur thoracique, des brûlures d'estomac ou un reflux acide (œsophagite).

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous éprouvez l'un des symptômes ci-dessus.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Plaie cutanée, verrue ou bosse rougeâtre qui saigne ou ne guérit pas (carcinome épidermoïde de la peau y compris le kérato-acanthome)		✓	
	Anomalie des tests de la fonction du foie		✓	
	Si les résultats des tests de la fonction du foie sont particulièrement anormaux, vous pourriez présenter les symptômes suivants : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, fatigue, urine foncée ou brune, nausées ou vomissements, perte d'appétit.			
	Atteintes rénales (diminution du débit urinaire ou tests de la fonction rénale anormaux)		✓	
Fréquent	Changements des battements de cœur, battements de cœur anormaux, sensation d'étourdissement ou de perdre connaissance, ou encore convulsions (allongement de l'intervalle QT)		✓	
	Problèmes aux yeux (douleur, enflure ou rougeur aux yeux, ou vue brouillée ou autres changements à la vision)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
<p>Fréquent</p> <p>Réactions aux sites d'irradiation (sensibilisation aux rayonnements et réaction cutanée de rappel après radiothérapie), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions cutanées graves (éruption cutanée, ampoules, peau qui pèle ou décoloration de la peau) - Essoufflement, qui peut s'accompagner de toux, de fièvre ou de frissons (pneumonite) - Difficulté à avaler ou douleur à la déglutition, douleur thoracique, brûlure d'estomac ou reflux acide (œsophagite) Épaississement des tissus sous la paume des mains 		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	
<p>Peu fréquent</p> <p>Réactions allergiques graves (éruption cutanée, sensation de perdre connaissance, difficulté à respirer ou enflure du visage, des lèvres ou de la langue)</p> <p>Réactions cutanées graves (rougeurs, douleurs, enflure ou bulles aux lèvres, aux yeux ou à la bouche, peau qui pèle et symptômes ressemblant à la grippe (syndrome de Stevens-Johnson ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)</p> <p>Épaississement des tissus de la plante des pieds</p> <p>Intense douleur abdominale haute avec nausées et vomissements, douleur à la pression de l'abdomen</p> <p>Fièvre ou infection, pouvant être causée par un nombre anormalement bas d'un type de globules blancs appelés neutrophiles</p>		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURE À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction cutanée grave (éruption cutanée grave accompagnée de fièvre et d'enflure des glandes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet secondaire inattendu pendant votre traitement par ZELBORAF, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne prenez pas ZELBORAF passé la date d'expiration indiquée après le « EXP » inscrit sur la boîte et l'emballage alvéolé. La date d'expiration est le dernier jour du mois.

Conservez le médicament entre 15 et 30 °C, dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures visent à protéger l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration de réactions indésirables sont disponibles sur le site MedEffect™ Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse suivante : www.rochecanada.com ou en communiquant avec le promoteur du produit, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 15 février 2018

© Copyright 2012-2018, Hoffmann-La Roche Limitée.

ZELBORAF® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche SA, utilisée sous licence.

Fabriqué sous licence de Plexxikon Inc., membre du groupe Daiichi Sankyo.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8