

CAPRELSA® vandétanib

INDICATION

Le vandétanib est indiqué dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique.

Chez les patients pour lesquels la mutation réarrangée au cours d'une transfection (RET) n'est pas connue ou est négative, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant la décision d'un traitement individuel.

CAPRELSA® est un inhibiteur des voies de signalisation initiées par les récepteurs à activité tyrosine kinase.

Son activité s'exerce au niveau :

- des récepteurs du facteur 2 de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-2)
- des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor)
- des récepteurs RET (RET = Rearranged during Transfection).

Le vandétanib est également un inhibiteur sub-micromolaire du récepteur 3 de la tyrosine kinase de l'endothélium vasculaire

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies hospitalières**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux présentations sont disponibles, par boîte de 30 comprimés pelliculés à 100 mg (1400 €) ou 300 mg (non disponible actuellement).

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité. Conserver hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La dose de vandétanib recommandée est de 300 mg par voie orale en une prise par jour, à la même heure, pendant ou en dehors des repas.

La dose devra être ajustée par palier de 100 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose quotidienne minimale recommandée est de 100 mg.

INTERACTIONS

Le vandétanib peut interagir avec les inhibiteurs et les inducteurs du **CYP3A4** :

INHIBITEURS CYP 3A4	INDUCTEURS CYP 3A4
Jus de pamplemousse Amiodarone, quinidine, nicardipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, barbituriques Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (Hypericum perforatum) Corticoïdes à fortes doses (dexaméthasone)

- Médicaments excrétés par la glycoprotéine P-gp : dabigatran, digoxine (augmentation)

- Substrats du CYT3A4 : colchicine, topotecan, ondansétron, silodosin, docétaxel, tacrolimus, ciclosporine, estradiol

- Médicaments excrétés par le transporteur à cations organiques de type 2 (OCT-2) : metformine (augmentation)

- Médicaments allongeant le QT/provoquant des torsades de pointes : arsenic, cisapride, érythromycine (IV), torémifène, mizolastine, moxifloxacine, antiarythmiques de classes IA et III, ondansétron (Liste non exhaustive). Surveillance rapprochée ECG et électrolytes.

- Antivitamines K : surveiller INR

Les substances augmentant le pH gastrique doivent être évitées (*diminution de la solubilité et de l'absorption du vandétanib*).

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Troubles cardiaques	Précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque. Un examen cardiovasculaire préalable au traitement est recommandé. (échocardiographie, ECG, mesure de la kaliémie, de la calcémie, de la magnésémie et du taux de thyroïdostimuline (TSH) doivent être réalisés initialement puis 1, 3, 6 et 12 semaines après le début du traitement et tous les trois mois pendant au moins un an par la suite)	Des examens cardiovasculaires approfondis sont nécessaires en cas d'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires (troubles du rythme, hypertension, dyspnée, douleur dans la poitrine) La découverte d'une valeur, même isolée, de l'intervalle QTc \geq 500 msec doit faire interrompre la prise du vandétanib.
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est \geq 140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du vandétanib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques et bêta bloquants) dès que PA >150 mm HG ou augmentation de 20 mm hg. Arrêt du vandétanib si HTA sévère et non contrôlée.
Diarrhée	Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti diarrhéique est envisageable	Boire au moins 2 litres par jour (eau, thé, tisanes, bouillons, boissons gazeuses) et privilégiez les féculents (riz, pâtes...), les carottes cuites, les bananes. Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si \geq 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment

Nausées et vomissements Dysgueusie	Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Eruption cutanée, acné, démangeaisons, photosensibilité	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions prolongées au soleil et utiliser une protection solaire adaptée. Possibilité d'une prévention par antibiothérapie.	Ces symptômes pourront être soulagés par l'usage d'une crème hydratante. En cas de gravité de ces effets, une réduction des doses est à envisager avec le spécialiste. En cas d'éruption bulleuse : arrêt immédiat du traitement.
Affections oculaires	Evitez les situations qui provoquent l'accentuation des symptômes : une atmosphère trop sèche ou enfumée ou de longues stations devant l'ordinateur, par exemple.	Faire un lavage oculaire au sérum physiologique. Instiller des larmes artificielles ou du gel plusieurs fois par jour.
Dyspnée, toux et fièvre	Le traitement doit être interrompu et des explorations doivent être rapidement initiées afin d'écarter une pneumopathie interstitielle	Arrêter le vandétanib. Contacter le spécialiste.
Convulsions, céphalées, troubles visuels, confusion		IRM cérébrale afin de détecter éventuellement un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, SEPR
Infections, modification du bilan sanguin	Surveillance des signes évocateurs d'infection. Une NFS devra être réalisée au début et à la fin de chaque cycle de traitement.	Fréquentes : infections par le virus de l'herpès, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses. Arrêt du traitement. (peut évoluer vers un sepsis).
Infection du tractus urinaire	Boire un maximum d'eau.	La température est à surveiller.
Œdèmes périphériques	Elévation des pieds en position assise. Maintenir une alimentation à faible teneur en sel. Eviter les vêtements serrés.	En cas de prise de poids rapide et inattendue : mise en place d'un traitement symptomatique
Perte de poids	Surveiller régulièrement le poids.	
Céphalées, vertiges, asthénie	Repos fréquent.	Prudence en cas de conduite de véhicule.
Insuffisance rénale ou hépatique	Surveiller bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale Des augmentations de l'alanine aminotransférase sont fréquentes chez les patients traités par le vandétanib. La majorité des augmentations se normalisent pendant le traitement, les autres se normalisent habituellement au bout d'une à deux semaines d'interruption du traitement.	L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère ou insuffisance hépatique en raison de données limitées et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies Une surveillance périodique du taux d'alanine aminotransférase est recommandée.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



CAPRELSA® doit être pris avec un grand verre d'eau **non gazeuse** indifféremment pendant ou en dehors des repas.



Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.

Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien** pour **aide dans les prises**.



Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.



A conserver à une température inférieure à 25°C, à l'abri de l'humidité, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. **Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**



Le patient doit éviter l'**exposition prolongée au soleil et se protéger** s'il doit le faire.



Ne pas prendre le vandétanib en cas de grossesse et d'allaitement. Utiliser un moyen de contraception efficace.



La prudence est recommandée chez les patients présentant des problèmes hépatiques ou rénaux.



Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures, le patient doit prendre la dose.

En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée ni doubler la prise suivante.

Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Contactez rapidement le médecin en cas de :



- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence
- modifications de la vue ou de la structure de la cornée
- troubles neurologiques (paresthésies, dépression, somnolence ou insomnie)
- insuffisance rénale

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).