

VOTRIENT[®] pazopanib

INDICATION AMM

Le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine-kinase visant plusieurs cibles notamment des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) et plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β).

Le VOTRIENT[®] est indiqué en traitement de 1^{ère} ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

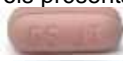
Le VOTRIENT[®] est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant.

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 de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Trois présentations sont disponibles sous la forme de:



comprimés pelliculés à 200 mg de couleur rose : boîte de 30 (657,23 € HT)




comprimés pelliculés à 400 mg de couleur blanche : boîte de 30 (1 314,45 € HT) ou de 60 (2 628,90 € HT)

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 pazopanib recommandée est de 800 mg par voie orale en une prise par jour.

La dose devra être ajustée par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg.

 Les comprimés de VOTRIENT[®] **doivent être pris sans nourriture** (augmentation de la concentration plasmatique), **au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas**.

INTERACTIONS

En raison du métabolisme oxydatif du pazopanib dans les microsomes humains, il peut interagir avec tous les inhibiteurs et les inducteurs du **CYP3A4**, de la glycoprotéine P (**P-gp**) et de la Protéine de Résistance au Cancer du Sein (**BCRP**).

INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue	INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides	Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

- Inhibiteur UGT1A1 et UGT1A9 (irinotecan), inducteur/inhibiteur P-gp et BCRP : lapatinib, ... cf RC, Vidal ou Dorosz
- Augmentation de la concentration plasmatique du paclitaxel (substrat du CYP 3A4)
- Il faut utiliser le pazopanib avec prudence chez les patients prenant des **médicaments qui peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT** (antiarythmiques, chloroquine, halofantrine, clarithromycine, halopéridol, méthadone, moxifloxacine...).
- Les substances augmentant le pH gastrique diminuent la biodisponibilité du pazopanib. En cas d'utilisation concomitante avec un IPP ou un anti H2, cf. recommandations sur les modalités de co-administration du RCP (14 10 2016)

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

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Hypertension	Un dépistage de l'HTA doit être réalisé avant initiation du traitement. Si la PA systolique est ≥ 140 mmHg, elle doit être traitée avant l'introduction du pazopanib. 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 Votrient [®] si HTA sévère et non contrôlée.
Diarrhée	A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable.	Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 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.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Nausées et vomissements	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés.	Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit 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 en oncologie. Faire un ionogramme de surveillance (intervalle QT)
Asthénie	A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	Recherche d'anémie, de carences vitaminiques ou d'une hypothyroïdie.
Augmentation de l'ALAT et de l'ASAT	Faire pratiquer un dosage de ces 2 enzymes toutes les 2 semaines jusqu'à 3 mois, suivie d'une surveillance périodique et en fonction de l'état clinique du patient.	Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique éventuelle.
Rash cutané	A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total).	Une crème hydratante peut soulager les symptômes.
Allongement de l'intervalle QT	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme (calcémie, kaliémie et magnésémie) notamment chez les patients à risque.	Correction des anomalies de l'ionogramme (dont magnésium). Arrêt définitif si QTc > 500ms et que la différence par rapport à sa valeur avant traitement est > 60 ms.
hypothyroïdie	Bilan thyroïdien avant le traitement et surveillance biologique périodique.	Si besoin, traitement substitutif.

Une alopecie et/ou une modification de la couleur des cheveux ainsi qu'une dysgueusie peuvent survenir pendant le traitement.

Des troubles hématologiques peuvent également survenir : faire un contrôle régulier de la NFS et des plaquettes.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



Les comprimés de VOTRIENT[®] se prennent quotidiennement par voie orale avec grand verre d'eau en dehors des repas (une heure avant ou deux après un repas).

Il est conseillé de prendre VOTRIENT[®] chaque jour à la même heure.



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.



En raison de son métabolisme (substrat des CYP 3A4), éviter de manger des **pamplemousses** ou de boire du jus de pamplemousse pendant le traitement.



A conserver à une température inférieure à 30°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** (ex : **Millepertuis**) **avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre



La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère et/ou une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30ml/min).



Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception pendant le traitement et au moins deux semaines après l'arrêt du traitement et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par pazopanib.



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



En cas d'oubli d'une prise et si le délai jusqu'à la prise suivante est inférieur à 12 heures, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire 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 hémorragiques
- signes d'atteintes hépatiques et/ou douleurs abdominales.

REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) 14 10 2016

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre BPL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDITs B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL

- à l'ICO Angers/Nantes

- à l'OMÉDIT de Haute-Normandie et au Réseau Onco-Normand