



# CABOMETYX® Cabozantinib

## INDICATION AMM

Cabozantinib a l'AMM pour le traitement des **patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé** après une thérapie ciblée dirigée contre les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Le cabozantinib est un inhibiteur de récepteurs à activité tyrosine kinase impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer. L'activité inhibitrice du cabozantinib a été évaluée contre une série de kinases ; le cabozantinib été identifié comme inhibiteur de MET (récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique) et des récepteurs VEGF (facteur de croissance vasculaire endothélial). De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosines kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2.

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

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

Pris en charge par les collectivités et rétrocéderable par prolongation des conditions d'inscription au titre d'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L162-16-5-2 du code de la sécurité sociale.

## PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Flacon de 30 comprimés pelliculés dosés à 20, 40 mg ou à 60 mg.

Conserver ce médicament à une **température inférieure à 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité**.

**A garder hors de la portée et de la vue des enfants.**

## POSOLOGIE

La posologie recommandée est de 60 mg en 1 seule prise par jour.

Le traitement peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le cabozantinib est pris **une fois par jour**, au **même moment** tous les jours. Il doit être pris avec un grand verre d'eau, **au moins deux heures après un repas. Le patient doit attendre au moins une heure avant de manger à nouveau** Il peut être pris par exemple à 10h, si le petit déjeuner a eu lieu à 8h et le patient peut manger à nouveau à partir de 11h.

## INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4, un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de cabozantinib. A l'initiation d'un traitement par un inhibiteur du CYP3A4, la survenue d'effets indésirables chez ces patients doit être étroitement surveillée.

<b>INHIBITEURS CYP 3A4 : augmentation de la toxicité du cabozantinib</b>	<b>INDUCTEURS CYP 3A4 : moindre efficacité du cabozantinib</b>
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Corticoïdes à fortes doses

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

**Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.**

## EFFETS INDESIRABLES

**Stomatites, mucites**



Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).



En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée. Arrêt du traitement si toxicité de grade 2 prolongée.

Si mucite sans ulcération, mais douloureuse, rajoutez une ampoule de Solumédrol® dans

<b>Hypertension</b>	⇒	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 de cabozantinib. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	⇒	les bains de bouche au bicarbonate. Traitement antihypertenseur standard (IEC, ARA II, diurétiques ou bêta-bloquants) dès que la PA > 150 mmHg ou augmentation de 20 mmHg. Arrêter le cabozantinib si l'HTA est sévère et non contrôlée.
<b>Syndrome main-pied</b>	⇒	Limitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	⇒	Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente (type Dexeryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement..
<b>Diarrhée</b>	⇒	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.	⇒	Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
<b>Modification du bilan sanguin</b>	⇒	Une NFS devra être réalisée au début de chaque cycle de traitement. Réduction posologique à voir le spécialiste. Surveillance du bilan hépatique, ionique ( $K^+$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$ ).	⇒	Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de $38,5^{\circ}C$ en une prise ou de $38^{\circ}C$ à 2 reprises sur moins de 24 heures, dans un contexte de neutropénie ( $PN < 500/mm^3$ ou, à défaut, leucocytose $< 1000/mm^3$ )), initier un traitement antibiotique suivant le protocole défini.
<b>Asthénie</b>	⇒	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	⇒	Rechercher anémie, mais il s'agit tout de même d'un effet secondaire fréquent indépendant de l'anémie.
<b>Nausées et vomissements</b>	⇒	Boire entre les repas. Eviter les aliments froids, 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 plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
<b>Anorexie</b>	⇒	A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture.	⇒	En cas de perte de poids importante, prévenir le spécialiste.

## RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



**Contactez rapidement le médecin** en cas de :

- poussée hypertensive, œdèmes des membres inférieurs
- diarrhées non contrôlables, déshydratation
- syndrome main-pieds.

Il devra être aussi vigilant aux symptômes tels que : asthénie, perte de poids qui peuvent amener à faire diminuer le dosage précocement.

**Ne pas écraser ou mastiquer les comprimés.**

**Ne pas jeter les emballages entamés, ni les comprimés, mais les ramener à son oncologue.**

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

**En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, ni doubler la prise suivante.** Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant.

Le cabozantinib est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Une contraception efficace pendant le traitement et au moins 2 semaines après l'arrêt doit être mise en place.