



INDICATION AMM



Le vandétanib est un inhibiteur de tyrosine kinase sélectif des récepteurs du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) de type VEGFr 2. Il inhibe l'angiogénèse tumorale et par conséquent la croissance tumorale et la progression métastatique. C'est aussi un inhibiteur de tyrosine kinase du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor). Il a montré in-vitro une action sur d'autres kinases comme RET (Rearranged during transfection) et le VEGFr de type 3.

Caprelsa 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.

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](#).

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES



Caprelsa 100 mg comprimé Le comprimé pelliculé de Caprelsa 100 mg est rond, biconvexe, blanc et porte l'impression « Z100 » sur une face (prix de la boîte : 1400 euros)

Caprelsa 300 mg comprimé Le comprimé pelliculé de Caprelsa 300 mg est ovale, biconvexe, blanc et porte l'impression « Z300 » sur une face (prix de la boîte : 4200 euros)

Conserver ce médicament à **une température inférieure à 30°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 dose recommandée est de **300 mg à prendre une fois par jour**, avec ou sans aliment, à peu près à la même heure chaque jour.

L'intervalle QTc doit être soigneusement évalué avant l'initiation du traitement. En cas de toxicité de grade 3 ou supérieure ou d'un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG, l'administration du vandétanib doit être au moins temporairement arrêtée, et reprise à une dose réduite quand la toxicité a disparu ou s'est améliorée au grade 1. La dose quotidienne de 300 mg peut être réduite à 200 mg (deux comprimés de 100 mg), puis à 100 mg si nécessaire. Le patient doit être surveillé de manière appropriée. Etant donné la **demi-vie longue de 19 jours**, les effets indésirables dont l'allongement de l'intervalle QTc peuvent ne pas se résoudre rapidement.

INTERACTIONS



En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs puissants de ce CYP3A4 modifient la concentration de CAPRELSA®. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP 3A4 : Pas d'effets retrouvés	INDUCTEURS CYP 3A4 : moindre efficacité
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 (Hypericum perforatum) Corticoïdes à fortes doses (dexaméthasone)

De plus le vandétanib est un **inhibiteur du transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2)**. Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée chez les patients recevant de manière concomitante de la **metformine** et du vandétanib, et de tels patients peuvent nécessiter une dose plus faible de metformine.

L'utilisation concomitante du vandétanib avec les médicaments connus pour également **allonger l'intervalle QTc et/ou entraîner des torsades de pointe** est contre-indiquée (arsenic, cisapride, érythromycine en IV, torémifène, antiarythmiques de classe IA et III, mizolastine, moxifloxacine). L'association est non recommandée avec : méthadone, halopéridol, amisulpride, chlorpromazine, sulpiride, zuclopenthixol, halofantrine, pentamidine et luméfántrine



<i>Diarrhée</i>	⇒	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.
<i>Hypertension artérielle</i>	⇒	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 traitement. En cours de traitement, l'auto-mesure ambulatoire de la PA est nécessaire.	⇒	Traitement antihypertenseur standard (IEC,ARA II, diurétiques et bêtabloquants) dès que la PA > 150 mmHg ou augmentation de 20 mmHg. Arrêter le vandétanib si l'HTA est sévère et non contrôlée.
<i>Nausées et vomissements, perte d'appétit</i>	⇒	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 plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
<i>Eruption cutanées, sécheresse et démangeaison, Syndrome mains pied</i>	⇒	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.	⇒	Le patient peut tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Prescrire une crème émolliente (type Dexeryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
<i>Fatigue</i>	⇒	Repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche).	⇒	Recherche d'anémie, de carence en folates ou d'une hypothyroïdie
<i>Infections Neutropénie Thrombopénie</i>	⇒	Une NFS devra être réalisée au début de chaque cycle de traitement. Réduction posologique à voir le spécialiste.	⇒	Si neutropénie fébrile (fièvre de plus de 38,5°C en une prise ou de 38°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.
<i>Cedème périphérique</i>	⇒	Elever les pieds en position assise, alimentation à faible teneur en sel. Eviter de porter des vêtements serrés.	⇒	En cas de prise de poids rapide et inattendue: mise en place d'un traitement symptomatique si nécessaire (diurétiques).
<i>Arthralgie - myalgie</i>	⇒	Boire régulièrement. Eviter les gestes répétitifs et les efforts physiques importants.	⇒	Traitement symptomatique par paracétamol possible La chaleur (serviette chaude) peut apporter un soulagement local
<i>Allongement de l'espace QT</i>	⇒	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme (surveiller calcémie, kaliémie, phosphore et magnésémie) ECG initial après 1, 3, 6 et 12 semaines puis tous les 3 mois.	⇒	ECG en cas de nouvelle prescription d'un médicament susceptible d'allonger le QTc. Surveillance régulière de l'ionogramme sanguin. Contrôle de la kaliémie, magnésémie, phosphorémie et de la calcémie corrigée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie : diarrhées, vomissements, diurétique hypokaliémiant... Si allongement : avis cardiologique requis selon appréciation du spécialiste. Effet dose-dépendant, médiane : 35 msec. Ne pas prescrire si QT > 480 msec et arrêter le traitement si QT > 500 msec

Dysthyroïdie	⇒	Possible hypothyroïdie : Surveillance du taux d' hormones thyroïdiennes + TSH lors de chaque bilan.	⇒	Si TSH anormale : traitement substitutif envisageable
Pneumopathie interstitielle	⇒	Le diagnostic doit être envisagé dès l'apparition de signes et symptômes non spécifiques tels qu'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée et lorsqu'une étiologie infectieuse, néoplasique ou toutes autres causes non médicamenteuses ont été exclus.	⇒	Selon la sévérité des symptômes, l'interruption du traitement pourra être envisagée jusqu'à amélioration des symptômes. L'administration de corticoïdes peut être indiquée.
Atteintes oculaires (vision floue, changement structure de la cornée...)	⇒	Surveillance régulière	⇒	En cas de baisse de la vue, brutale ou progressive, appeler rapidement. Orientation vers un ophtalmologue si besoin
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.

Un retard à la cicatrisation est possible, en cas de chirurgie programmée la suspension temporaire du vandétanib devra être considérée pendant au moins 4 semaines avant une chirurgie.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Le vandétanib se prend quotidiennement **avec un verre d'eau en une prise par jour au cours ou en dehors des repas.**

Une fois le traitement instauré, la prise devra **se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.**

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 manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, le lendemain.

Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle. Le patient peut rapporter les comprimés restants au pharmacien pour qu'il l'**aide dans les prises**. Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.

La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués pendant le traitement par vandétanib.

Prévenir le patient de se manifester rapidement en cas de :

- Toux ou de difficulté à respirer, essoufflement, douleur thoracique.
- Modification de la vision, changement de la cornée, confusion, vertiges, maux de tête, troubles de la concentration
- Signes infectieux (fièvre, toux, frissons....)
- Malaises, palpitations
- Diarrhées invalidantes.

Eviter l'**exposition prolongée au soleil** et **expliquer au patient de se protéger.**