

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

---

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Caprelsa 100 mg comprimés pelliculés  
Caprelsa 300 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Caprelsa 100 mg comprimé  
Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vandétanib.

Caprelsa 300 mg comprimé  
Chaque comprimé pelliculé contient 300 mg de vandétanib

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Caprelsa 100 mg comprimé  
Le comprimé pelliculé de Caprelsa 100 mg est rond, biconvexe, blanc et porte l'impression « Z100 » sur une face

Caprelsa 300 mg comprimé  
Le comprimé pelliculé de Caprelsa 300 mg est ovale, biconvexe, blanc et porte l'impression « Z300 » sur une face

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

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.

Caprelsa est indiqué pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de 5 ans.

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 (voir informations importantes aux rubriques 4.4 et 5.1).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement du CMT et dans l'utilisation des médicaments anticancéreux et expérimenté dans l'évaluation des électrocardiogrammes (ECG).

Une seule délivrance par prescription est autorisée. Pour une délivrance supplémentaire, une nouvelle prescription est requise.

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise aussitôt que le patient s'en rend compte. Si le délai avant la prise de la dose suivante est inférieur à 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Les patients ne doivent pas prendre une dose double (deux doses en même temps) afin de compenser la dose oubliée.

Les patients traités par Caprelsa doivent avoir en leur possession la Carte d'Alerte pour le Patient et être informés des risques de Caprelsa (voir également la notice).

#### Posologie pour les patients adultes atteints de CMT

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.

#### Ajustements posologiques chez les patients adultes atteints de CMT

L'intervalle QTc doit être soigneusement évalué avant l'initiation du traitement. En cas de toxicité de grade 3 évaluée selon les Critères de Terminologie Standards pour les Evénements Indésirables (CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events) ou d'une toxicité 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 CTCAE 1 (voir rubrique 4.4). 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 de 19 jours, les effets indésirables dont l'allongement de l'intervalle QTc peuvent ne pas se résoudre rapidement (voir rubrique 4.4).

#### Posologie pour les patients pédiatriques atteints de CMT

Chez les patients pédiatriques, la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Les patients pédiatriques traités par Caprelsa et les personnels soignants doivent avoir à disposition le guide posologique. Ils doivent être informés de la posologie initiale conforme à la prescription initiale et de toute adaptation posologique ultérieure. Les schémas posologiques recommandés et les adaptations posologiques sont présentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Nomogramme posologique pour les patients pédiatriques atteints de CMT**

Surface corporelle ( $\text{m}^2$ )	Posologie initiale ( $\text{mg}$ ) <sup>a</sup>	Augmentation posologique ( $\text{mg}$ ) <sup>b</sup> en cas de bonne tolérance après 8 semaines à la posologie initiale	Réduction posologique ( $\text{mg}$ ) <sup>c</sup>
0,7 - < 0,9	100 tous les deux jours	100 par jour	-
0,9 - < 1,2	100 par jour	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200-100-200-100	100 tous les deux jours
1,2 - < 1,6	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200-100-200-100	200 par jour	100 par jour
$\geq 1,6$	200 par jour	300 par jour	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200-100-200-100

<sup>a</sup> La posologie initiale est la dose à administrer au début du traitement.

<sup>b</sup> Les doses de vandétanib supérieures à  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$  n'ont pas été administrées aux patients pédiatriques pendant les études cliniques

<sup>c</sup> Les patients qui présentent un effet indésirable nécessitant une réduction posologique doivent suspendre le vandétanib pendant au moins une semaine. Le traitement peut être repris à dose réduite après résolution de l'effet indésirable.

#### Ajustements posologiques chez les patients pédiatriques atteints de CMT

- En cas de toxicité de grade 3 ou supérieur selon le CTCAE ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, interrompre l'administration de vandétanib jusqu'à résolution totale de la toxicité ou diminution à un grade 1 du CTCAE puis reprise du traitement par vandétanib à une dose réduite.
- Les patients traités à la dose initiale (<sup>a</sup> dans le Tableau 1) doivent reprendre le traitement à une dose réduite (<sup>c</sup> dans le Tableau 1).
- Les patients traités à une dose augmentée (<sup>b</sup> dans le Tableau 1) doivent reprendre le traitement à la dose initiale (<sup>a</sup> dans le Tableau 1). En cas de nouvelle toxicité de grade 3 ou supérieur selon les critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE) ou d'un

allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, interrompre le traitement par Caprelsa jusqu'à résolution totale de la toxicité ou diminution au grade 1 du CTCAE puis reprise du traitement à une dose réduite (° dans le Tableau 1).

En cas de récurrence d'un effet indésirable de grade 3 ou supérieur ou d'un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, l'administration du vandétanib doit être interrompue définitivement.

Le patient devra être surveillé de manière appropriée. Etant donné que la demi-vie du vandétanib est de 19 jours, il est possible que la résolution des événements indésirables y compris les allongements de l'intervalle QTc ne s'observe pas rapidement (voir rubrique 4.4).

#### Durée du traitement

Le vandétanib peut être administré jusqu'à progression de la maladie ou tant que le bénéfice de la poursuite du traitement reste supérieur aux risques encourus, en tenant compte de la gravité des événements indésirables par rapport au degré de stabilisation clinique de l'état tumoral (voir rubrique 4.8).

#### Populations particulières de patients

##### *Population pédiatrique*

Caprelsa ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 5 ans. La sécurité et l'efficacité de Caprelsa chez les enfants de moins de 5 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune expérience n'est disponible chez des patients pédiatriques de moins de 9 ans atteints d'un CMT héréditaire (voir rubrique 5.1). Les patients âgés de 5 à 18 ans doivent recevoir une posologie conformément au nomogramme du Tableau 1. Les posologies de vandétanib supérieures à 150 mg/m<sup>2</sup> n'ont pas été utilisées au cours des études cliniques chez les patients pédiatriques.

##### *Sujet âgé*

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise chez les patients âgés. Les données cliniques avec le vandétanib sont limitées chez les patients de plus de 75 ans avec un CMT.

##### *Insuffisance rénale chez les patients adultes avec un CMT*

Une étude de pharmacocinétique chez des volontaires avec une insuffisance rénale légère, modérée et sévère montre que l'exposition au vandétanib après une dose unique est augmentée respectivement jusqu'à 1,5 – 1,6 et 2 fois chez les patients avec une insuffisance rénale légère, modérée (clairance de la créatinine de  $\geq 30$  à  $< 50$  ml/min) et sévère (clairance inférieure à 30 ml/min) à l'état initial (voir rubrique 5.2). Des données cliniques suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale légère. Il y a des données limitées avec 300 mg chez des patients avec une insuffisance rénale modérée : la dose a dû être diminuée à 200 mg chez 5 des 6 patients. La dose initiale pourrait être réduite à 200 mg en cas d'insuffisance rénale modérée ; la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont cependant pas été établies avec 200 mg (voir rubrique 4.4). Le vandétanib est déconseillé chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, en raison de données limitées chez les patients avec une insuffisance rénale sévère, et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies.

##### *Insuffisance rénale chez les patients pédiatriques avec un CMT*

Aucune expérience sur l'utilisation du vandétanib chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale n'est disponible. Au regard des données disponibles chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale :

- Aucune modification de la posologie initiale n'est recommandée chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale légère.
- Une réduction posologique telle que spécifiée dans le Tableau 1 peut être utilisée chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale modérée. Une prise en charge individuelle du patient sera requise par le médecin, notamment chez les patients pédiatriques de faible surface corporelle.

Le vandétanib n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale sévère.

##### *Insuffisance hépatique*

Les données disponibles sur l'utilisation du vandétanib chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'une insuffisance hépatique sont limitées. Dans cette population de patients atteints d'une insuffisance hépatique (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale (LSN), critère ne s'appliquant pas aux patients atteints de la maladie de Gilbert et présentant un taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de phosphatases alcalines (PAL) supérieur à 2,5 fois la limite supérieure de la normale ou supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale si le médecin estime que ce taux est lié à des métastases hépatiques), Le vandétanib n'est pas recommandé, puisque sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette population. (Voir rubrique 4.4).

Des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubrique 5.2).

#### Mode d'administration

Pour les patients qui ont des difficultés à avaler, les comprimés de vandétanib peuvent être dispersés dans un demi-verre d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Le comprimé doit être mis sans l'écraser dans l'eau, remué jusqu'à ce qu'il soit dispersé (environ 10 minutes) et la dispersion obtenue bue immédiatement. Tout résidu dans le verre doit être mélangé avec un demi-verre d'eau et bu. Le liquide peut également être administré par une sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Syndrome du QTc long congénital.
- Patients avec un intervalle QTc supérieur à 480 msec.
- Utilisation concomitante du vandétanib avec les médicaments suivants connus pour également allonger l'intervalle QTc et/ou entraîner des torsades de pointes : Arsenic, cisapride, érythromycine en intraveineux (IV), torémifène, mizolastine, moxifloxacine, antiarythmiques de classes IA et III (voir rubrique 4.5).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Au vu des risques associés, il est important de limiter le traitement par le vandétanib aux patients qui ont réellement besoin du traitement, c.-à-d. ceux qui ont une évolution symptomatique et agressive de la maladie. La présence de symptômes seuls ou de signes de progression seuls ne suffisent pas pour décider de la nécessité de la mise en route du traitement par le vandétanib. Les modifications des taux de bio-marqueurs tels que la calcitonine (CTN) et/ou l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) ainsi que les modifications du volume de la tumeur pendant la période de surveillance peuvent aider non seulement à identifier les patients ayant besoin du traitement mais aussi le moment optimal de début du traitement par le vandétanib.

#### **Allongement du QTc et Torsades de Pointes**

Le vandétanib à la dose de 300 mg est associé à un allongement substantiel du QTc dépendant de la concentration (moyenne 28 msec, médiane 35 msec). Les premiers allongements du QTc apparaissent le plus souvent pendant les 3 premiers mois de traitement, mais ont continué à apparaître pour la première fois après cette période. La demi-vie du vandétanib (19 jours) rend cet allongement de l'intervalle QTc particulièrement problématique (voir rubrique 4.8). A une dose de 300 mg par jour dans le traitement du CMT, un allongement du QTc à l'ECG au-delà de 500 msec a été observé lors d'une étude de phase III chez 11% des patients. L'allongement de l'intervalle QTc à l'ECG paraît dose-dépendant. Des cas de torsades de pointes et de tachycardie ventriculaire ont été peu fréquemment rapportés chez des patients traités par 300 mg de vandétanib par jour. Le risque de Torsades peut être augmenté chez les patients ayant un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.8).

Un traitement par le vandétanib ne doit pas être instauré chez les patients dont l'intervalle QTc à l'ECG est supérieur à 480 msec. Le vandétanib ne doit pas être administré aux patients ayant un

antécédent de Torsades de Pointes. Le vandétanib n'a pas été étudié chez des patients présentant des arythmies ventriculaires ou ayant eu récemment un infarctus du myocarde.

Un ECG et une 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. Ce schéma devra s'appliquer à la période après une réduction de dose due à l'allongement du QTc et après une interruption de dose de plus de deux semaines. Des ECG et des analyses de sang doivent également être réalisés si cliniquement indiqués au cours de cette période et par la suite. Une surveillance fréquente de l'intervalle QTc à l'ECG doit être poursuivie.

La kaliémie, la magnésémie et la calcémie doivent être maintenues dans les limites normales afin de réduire le risque d'allongement du QTc à l'ECG. Une surveillance complémentaire du QTc, des électrolytes et de la fonction rénale est requise en particulier en cas de diarrhée, d'aggravation d'une diarrhée/déshydratation, de déséquilibre électrolytique et/ou d'insuffisance de la fonction rénale. Si le QTc augmente sensiblement mais reste sous 500 msec, un cardiologue doit être consulté pour avis.

L'administration du vandétanib avec des substances connues pour allonger l'intervalle QTc à l'ECG est contre-indiquée ou n'est pas recommandée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'utilisation concomitante du vandétanib avec l'ondansétron n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

**La découverte d'une valeur, même isolée, de l'intervalle QTc  $\geq$  500 msec doit faire interrompre la prise du vandétanib. L'administration du vandétanib peut être reprise à une dose réduite après confirmation du retour de l'intervalle QTc à sa valeur initiale et correction d'un possible déséquilibre des électrolytes.**

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, SEPR (syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible – SLPR)

Le SEPR est un syndrome d'œdème vasogénique sous-cortical diagnostiqué par IRM cérébrale qui a été peu fréquemment observé lors d'un traitement par le vandétanib associé à une chimiothérapie. Le SEPR a également été observé chez des patients recevant le vandétanib en monothérapie. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant des convulsions, des céphalées, des troubles visuels, une confusion ou une altération des fonctions cognitives. Une IRM cérébrale doit être réalisée chez tout patient présentant des convulsions, une confusion ou une altération des fonctions cognitives.

**Statut réarrangé au cours d'une transfection (RET)**

**Les patients sans mutation RET peuvent avoir un bénéfice diminué lors d'un traitement avec le vandétanib et le rapport bénéfice/risque pour ce groupe de patients peut, de ce fait, être différent de celui d'un groupe avec mutation RET. Pour les patients dont le statut de la mutation RET pourrait être négatif, l'éventualité d'un bénéfice plus faible doit être prise en considération avant de prendre une décision de traitement au plan individuel et l'utilisation du vandétanib devra être soigneusement considérée à cause des risques liés au traitement. De ce fait, le test de la mutation RET est recommandé. Pour l'établissement du statut de la mutation RET, les échantillons de tissus devront être obtenus si possible au moment de l'initiation du traitement plutôt qu'au moment du diagnostic (voir rubriques 4.1 et 5.1).**

Réactions cutanées

Des éruptions et d'autres réactions cutanées incluant des réactions de photosensibilité et le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire ont été observées chez des patients qui avaient reçu le vandétanib.

Les réactions cutanées légères à modérées peuvent être prises en charge par un traitement symptomatique et/ou par une modification de la dose. Pour des réactions cutanées plus sévères (telles que le syndrome de Stevens-Johnson), il est recommandé d'adresser les patients pour un avis médical urgent.

Les précautions nécessaires doivent être prises afin d'éviter l'exposition au soleil en portant des vêtements protecteurs et/ou en appliquant un écran solaire en raison du risque potentiel de réactions de phototoxicité associée au traitement par le vandétanib.

#### Diarrhée

La diarrhée est un symptôme lié à la pathologie et également un effet indésirable connu du vandétanib. Les anti-diarrhéiques habituels sont recommandés pour le traitement de la diarrhée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment. En cas de diarrhée sévère (grade 3-4 CTCAE), l'administration du vandétanib doit être interrompue jusqu'à l'obtention d'une amélioration de la diarrhée. Le traitement doit être ensuite réinstauré à une dose réduite (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### Hémorragie

Des précautions doivent être mises en place lors de l'administration du vandétanib chez des patients présentant des métastases cérébrales, puisque des hémorragies intracrâniennes ont été rapportées.

#### Insuffisance cardiaque

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été observés chez des patients ayant reçu du vandétanib. Un arrêt temporaire ou définitif du traitement peut être nécessaire chez les patients avec une insuffisance cardiaque. Elle peut ne pas être réversible à l'arrêt du vandétanib. Certains cas ont été fatals.

#### Hypertension

Des cas d'hypertension, y compris des crises hypertensives, ont été observés chez des patients traités par le vandétanib. Les patients doivent être surveillés pour l'hypertension et contrôlés de manière appropriée. Si l'élévation de la pression artérielle ne peut pas être contrôlée par une prise en charge médicale, le vandétanib ne doit pas être réinstauré tant que la pression artérielle n'est pas médicalement contrôlée. Une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.8).

#### Patients avec une insuffisance rénale

L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients adultes et pédiatriques avec une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison de données limitées et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

#### Patients avec une insuffisance hépatique

L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance hépatique (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale) en raison de données limitées chez ces patients, et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Des données pharmacocinétiques obtenues chez des volontaires, suggèrent qu'aucune modification de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Augmentations de l'alanine aminotransférase

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. Une surveillance périodique du taux d'alanine aminotransférase est recommandée.

#### Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été observés chez des patients traités par le vandétanib, et certains cas ont été fatals. Si un patient présente des symptômes respiratoires tels qu'une dyspnée, une toux et une fièvre, le traitement par le vandétanib doit être interrompu et des explorations doivent être rapidement initiées. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, le vandétanib doit être définitivement arrêté et le patient doit être traité de façon appropriée.

#### Inducteurs du CYP3A4

L'utilisation concomitante du vandétanib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (comme par exemple la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### CTN inférieure à 500 pg/ml

Le bénéfice du vandétanib chez des patients dont le taux de CTN est inférieur à 500 pg/ml n'a pas été démontré, par conséquent l'utilisation chez les patients avec une CTN < 500 pg/ml doit être soigneusement considérée en raison des risques liés à la prise du vandétanib.

### **La Carte d'Alerte pour le Patient**

**Tous les prescripteurs de Caprelsa doivent être familiers avec l'information destinée au médecin et les recommandations de prise en charge. Le prescripteur doit discuter des risques du traitement par Caprelsa avec le patient. Le patient recevra la Carte d'Alerte pour le Patient avec chaque prescription.**

### Population pédiatrique

Sur la base des mesures de taille à chaque visite, tous les enfants et adolescents de l'étude pédiatrique ont présenté une courbe de croissance normale au cours du traitement par le vandétanib. Toutefois, les données de sécurité à long terme chez les patients pédiatriques ne sont pas disponibles.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacocinétiques

#### *Effet du vandétanib sur d'autres médicaments*

Chez des sujets sains, l'exposition au midazolam (substrat du CYP3A4) n'était pas affectée lorsqu'il était administré avec une dose unique de vandétanib à 800 mg.

Le vandétanib est un inhibiteur du transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2). Chez des sujets sains ayant un type sauvage pour l'OCT2, l'ASC<sub>(0-t)</sub> et la C<sub>max</sub> de la metformine (substrat de l'OCT2) étaient augmentées de 74 % et 50 % respectivement et la CL<sub>R</sub> de la metformine était diminuée de 52 % lorsqu'elle était administrée avec le vandétanib. 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.

Chez des sujets sains, l'ASC<sub>(0-t)</sub> et la C<sub>max</sub> de la digoxine (substrat de la P-gp) étaient augmentées de 23 % et 29 % respectivement, lorsqu'elle était administrée conjointement avec le vandétanib à cause de l'inhibition de la P-gp par ce dernier. De plus, les effets bradycardisants de la digoxine peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et de torsades de pointe liés au vandétanib. Par conséquent, une surveillance clinique (ex : ECG) et/ou biologique appropriée est recommandée chez les patients recevant de manière concomitante de la digoxine et du vandétanib, et de tels patients peuvent nécessiter une dose plus faible de digoxine. (Pour la surveillance du vandétanib, voir rubriques 4.2 Posologie et Mode d'administration et 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

En ce qui concerne les autres substrats de la P-gp tels que le dabigatran, une surveillance clinique est recommandée en cas d'association avec le vandétanib.

#### *Effet d'autres médicaments sur le vandétanib*

Chez des sujets sains, aucune interaction cliniquement significative n'a été montrée entre le vandétanib (une dose unique de 300 mg) et un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'itraconazole (doses répétées de 200 mg une fois par jour). Chez les sujets sains de sexe masculin, l'exposition au vandétanib a été réduite de 40 % lorsqu'il est administré avec un inducteur puissant du CYP3A4, la rifampicine. L'administration de vandétanib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée.

Chez des sujets sains, la C<sub>max</sub> du vandétanib a été diminuée de 15 % alors que l'ASC<sub>(0-t)</sub> du vandétanib n'a pas été modifiée lorsqu'il est administré avec l'oméprazole. Ni la C<sub>max</sub> ni l'ASC<sub>(0-t)</sub> du vandétanib n'a été modifiée quand il est administré avec la ranitidine. Par conséquent aucun changement de

posologie du vandétanib n'est nécessaire lorsque le vandétanib est administré avec l'oméprazole ou la ranitidine.

#### Interactions pharmacodynamiques

L'excrétion biliaire sous forme inchangée du vandétanib est une des voies d'élimination du vandétanib. Le vandétanib n'est pas un substrat de la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2), de la p-glycoprotéine (Pgp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (PRCS).

#### *Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc*

Il a été montré que le vandétanib allonge l'intervalle QTc à l'ECG ; des torsades de pointe ont été peu fréquemment rapportées. De ce fait, l'utilisation concomitante du vandétanib avec des médicaments connus pour également allonger l'intervalle QTc et/ou entraîner des torsades de pointe est soit contre-indiquée soit non recommandée en fonction des alternatives thérapeutiques existantes.

- Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3) : Cisapride, érythromycine par voie intraveineuse (IV), torémifène, mizolastine, moxifloxacine, arsenic, antiarythmiques des classes IA et III
- Associations non recommandées : Méthadone, halopéridol, amisulpride, chlorpromazine, sulpiride, zuclopenthixol, halofantrine, pentamidine et luméfántrine.

S'il n'existe aucune alternative thérapeutique adéquate, des associations non recommandées avec le vandétanib peuvent être réalisées avec une surveillance complémentaire de l'intervalle QTc à l'ECG, une évaluation des électrolytes et un contrôle renforcé à l'apparition ou à l'aggravation d'une diarrhée.

Les résultats d'une étude d'interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques ont montré que la co-administration avec l'ondansétron chez des volontaires sains n'a que peu d'effet sur la pharmacocinétique du vandétanib, mais a un léger effet additif sur l'allongement de l'intervalle QTc d'environ 10 ms. Par conséquent, l'utilisation concomitante de l'ondansétron et du vandétanib n'est pas recommandée. Si l'ondansétron est administré avec le vandétanib, une surveillance accrue des électrolytes sériques et des ECG et une prise en charge agressive de toute anomalie sont nécessaires.

#### Anti-vitamines K

En raison du risque thromboembolique augmenté chez les patients atteints de cancer, l'utilisation d'anticoagulants est fréquente. En tenant compte de la forte variabilité intra individuelle de la réponse aux anticoagulants et de la possibilité d'interactions entre les anti-vitamines K et la chimiothérapie, une surveillance plus fréquente de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandée, s'il est décidé de traiter le patient par des anti-vitamines K.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par vandétanib et la poursuivre pendant au moins les quatre mois qui suivent la dernière prise de traitement.

#### Grossesse

Les données sur l'utilisation du vandétanib au cours de la grossesse sont limitées. Comme attendu sur la base de ses actions pharmacologiques, le vandétanib a présenté des effets significatifs à tous les stades de la reproduction femelle chez les rats (voir rubrique 5.3).

Si le vandétanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente débute une grossesse au cours d'un traitement par le vandétanib, elle doit être informée de la possibilité d'anomalies fœtales ou de fausse couche. Le traitement ne doit être poursuivi chez les femmes enceintes que si les bénéfices potentiels pour la mère s'avèrent supérieurs au risque pour le fœtus.

#### Allaitement



Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du vandétanib chez la femme qui allaite. Le vandétanib et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez la rate, et sont retrouvés dans le plasma des petits à la suite de son administration à des rates allaitantes (voir rubrique 5.3).

L'allaitement est contre-indiqué au cours du traitement par le vandétanib.

#### Fertilité

Chez le rat, le vandétanib n'a aucun effet sur la fertilité du mâle mais impacte la fertilité de la femelle (voir rubrique 5.3).

Les effets sur la reproduction chez les patients pédiatriques traités par le vandétanib ne sont pas connus.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets du vandétanib sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Des cas de fatigue et de vision trouble ont été cependant rapportés, et les patients qui présentent ces symptômes doivent être prudents lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé global des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent observés ont été des diarrhées, des éruptions cutanées, des nausées, de l'hypertension et des céphalées.

##### Effets indésirables au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors d'études cliniques menées chez des patients recevant le vandétanib pour le traitement du CMT. Leur fréquence est présentée dans le tableau 2 : les effets indésirables selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) sont listés par Classes de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et au niveau de termes préférés puis par ordre de fréquence. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie de la façon suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Cette section présente uniquement des données provenant d'études terminées où l'exposition des patients est connue.

<b>Tableau 2 : Effets indésirables et Classes de Systèmes d'Organes</b>			
<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
<i>Infections et infestations</i>	Nasopharyngite, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires	Pneumonie, sepsis, grippe, cystite, sinusite, laryngite, folliculite, furoncle, infection fongique, pyélonéphrite	Appendicite, infection par staphylocoques, diverticulite, cellulite, abcès de la paroi abdominale
<i>Affections endocriniennes</i>		Hypothyroïdie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit, hypocalcémie	Hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie, déshydratation, hyponatrémie	Malnutrition
<i>Affections psychiatriques</i>	Insomnie, dépression	Anxiété	
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées, paresthésie, dysesthésie, sensation vertigineuse	Tremblement, léthargie, perte de conscience, troubles de	Convulsion, clonus, œdème cérébral

		l'équilibre, dysgueusie	
<i>Affections oculaires</i>	Vision trouble, changement structurel de la cornée (incluant dépôts cornéens et opacité cornéenne)	Troubles de la vision, halo coloré, photopsie, glaucome, conjonctivite, sécheresse oculaire, kératopathie	Cataracte, troubles de l'accommodation
<i>Affections cardiaques</i>	Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (*) (**)		Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, troubles de la fréquence et du rythme, troubles de la conduction cardiaque, arythmie ventriculaire et arrêt cardiaque
<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension	Crise hypertensive, affection vasculaire cérébrale ischémique	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Épistaxis, hémoptysie, pneumopathie	Insuffisance respiratoire, pneumopathie d'inhalation
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie	Colite, sécheresse buccale, stomatite, dysphagie, constipation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale	Pancréatite, péritonite, iléus, perforation intestinale, incontinence fécale
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Lithiase biliaire	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Réaction de photosensibilité, éruption et autres réactions cutanées (dont acné, sécheresse cutanée, dermatite, prurit), anomalie des ongles	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie	Dermatite bulleuse
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Protéinurie, lithiase rénale	Dysurie, hématurie, insuffisance rénale, pollakiurie, impériosité mictionnelle	Chromaturie, anurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie, fatigue, douleur, œdème	Fièvre	Retard de cicatrisation
<i>Investigations</i>	Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG	Augmentation du taux sérique d'ASAT et d'ALAT, perte de poids, augmentation de la créatininémie	Augmentation de l'hémoglobinémie, amyliasémie augmentée

\* 13,4% des patients sous vandétanib avaient un QTc (Bazett)  $\geq$  500 ms comparé à 1,0% des patients sous placebo. L'allongement du QTcF était  $>$  20 ms chez plus de 91% des patients,  $>$  60 ms chez 35%,  $>$  100 ms chez 1,7%. Huit pour cent des patients ont eu une réduction de dose suite à un allongement du QTc.

\*\* incluant deux décès chez des patients avec un QTc  $>$  550 ms (un lié à un sepsis et un lié à une défaillance cardiaque).

Des événements tels que torsades de pointes, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pneumopathie interstitielle (parfois fatale) et SEPR (SLPR) sont survenus chez des patients traités par le vandétanib en monothérapie. Ces effets indésirables devraient être peu fréquents chez les patients recevant le vandétanib pour le traitement du CMT.

Des troubles oculaires tels qu'une vision trouble, sont fréquents chez des patients recevant du vandétanib pour le traitement du CMT. Des examens programmés à la lampe à fente ont révélé des opacités cornéennes (kératopathies en vortex) chez des patients traités. Cependant, des examens de routine à la lampe à fente ne sont pas requis chez les patients recevant le vandétanib.

A des durées d'exposition diverses, les taux d'hémoglobine médians chez les patients traités par le vandétanib ont été augmentés de 0,5-1,5 g/dl par rapport aux valeurs de base.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

#### Population pédiatrique

Les données de l'étude clinique pédiatrique avec le vandétanib dans le CMT (voir rubrique 5.1) obtenues au cours du développement sont limitées à 16 patients âgés de 9 à 17 ans atteints d'un carcinome médullaire thyroïdien héréditaire (Etude IRUSZACT0098). Bien que la taille de la population étudiée soit petite en raison de la rareté du CMT chez les enfants, elles sont considérées comme représentatives de la population cible. Les données de sécurité de cette étude sont cohérentes avec celles obtenues chez les patients adultes atteints de CMT traités par le vandétanib. Les données de tolérance à long terme dans la population pédiatrique ne sont pas disponibles.

### **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par le vandétanib, et les symptômes possibles d'un surdosage n'ont pas été établis. Une augmentation de la fréquence et de la sévérité de certains effets indésirables, comme éruption cutanée, diarrhée et hypertension, a été observée à des doses multiples supérieures ou égales à 300 mg lors d'études menées chez des volontaires sains et chez des patients. De plus, la possibilité d'un allongement du QTc et de Torsades de Pointes doit être envisagée. Des doses de vandétanib supérieures à 150 mg/m<sup>2</sup> n'ont pas été utilisées dans les études cliniques pédiatriques.

Les effets indésirables associés à un surdosage doivent être traités symptomatiquement ; en particulier, une diarrhée sévère doit être prise en charge de façon appropriée. En cas de surdosage, l'administration doit être arrêtée et des mesures appropriées doivent être prises afin de s'assurer qu'un événement indésirable n'est pas survenu, c.-à-d. un ECG dans les 24 heures afin de rechercher un allongement du QTc. Les effets indésirables liés à un surdosage peuvent être prolongés en raison de la longue demi-vie du vandétanib (voir rubrique 5.2).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase, code ATC : L01XE12

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le vandétanib est un inhibiteur puissant du récepteur 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR-2 est aussi connu comme un récepteur contenant le domaine d'insertion kinase [KDR]), et des tyrosines kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et récepteurs à tyrosine kinase RET. Le vandétanib est également un inhibiteur sub-micromolaire du récepteur 3 de la tyrosine kinase de l'endothélium vasculaire.

Le vandétanib inhibe la migration, la prolifération et la survie de cellules endothéliales stimulées par le VEGF et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans des modèles d'angiogenèse *in vitro*. De plus, le vandétanib inhibe le récepteur à tyrosine kinase EGF stimulé par le facteur de croissance épidermique (EGF) dans les cellules tumorales et les cellules endothéliales. Le vandétanib inhibe *in vitro* la prolifération et la survie cellulaire EGFR dépendante. Le vandétanib inhibe à la fois la forme sauvage et la majorité des formes mutées activées de RET et *in vitro* inhibe significativement la prolifération des lignées cellulaires de CMT.

*In vivo*, l'administration du vandétanib a réduit l'angiogenèse induite par les cellules tumorales, la perméabilité des vaisseaux tumoraux et la densité des micro-vaisseaux tumoraux, et a inhibé la croissance tumorale dans des modèles de xénogreffes humaines de cancer chez la souris athymique. Le vandétanib a également inhibé la croissance tumorale de xénogreffes de CMT *in vivo*.

Le mécanisme d'action exact du vandétanib dans le CMT localement avancé ou métastatique est inconnu.

### Efficacité clinique chez les adultes

#### Données cliniques dans le CMT

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (étude 58) a été menée afin d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité du vandétanib 300 mg comparativement au placebo. Cette étude a inclus 331 patients atteints de CMT localement avancé non opérable ou métastatique. Uniquement les patients avec un CTN  $\geq 500$  pg/mL (unités conventionnelles) ou  $\geq 146,3$  pmol/L (unités internationales standard) ont été inclus. Parmi les patients inclus dans l'étude, 10 patients sous vandétanib et 4 sous placebo (4% de l'ensemble des patients) avaient un indice de performance  $\geq 2$  selon l'Organisation Mondiale de la Santé (IP OMS) et 28 (12,1%) des patients sous vandétanib et 10 (10,1%) sous placebo avaient une insuffisance cardiaque. Une insuffisance cardiaque était définie comme des patients présentant une anomalie cardiovasculaire préalable.

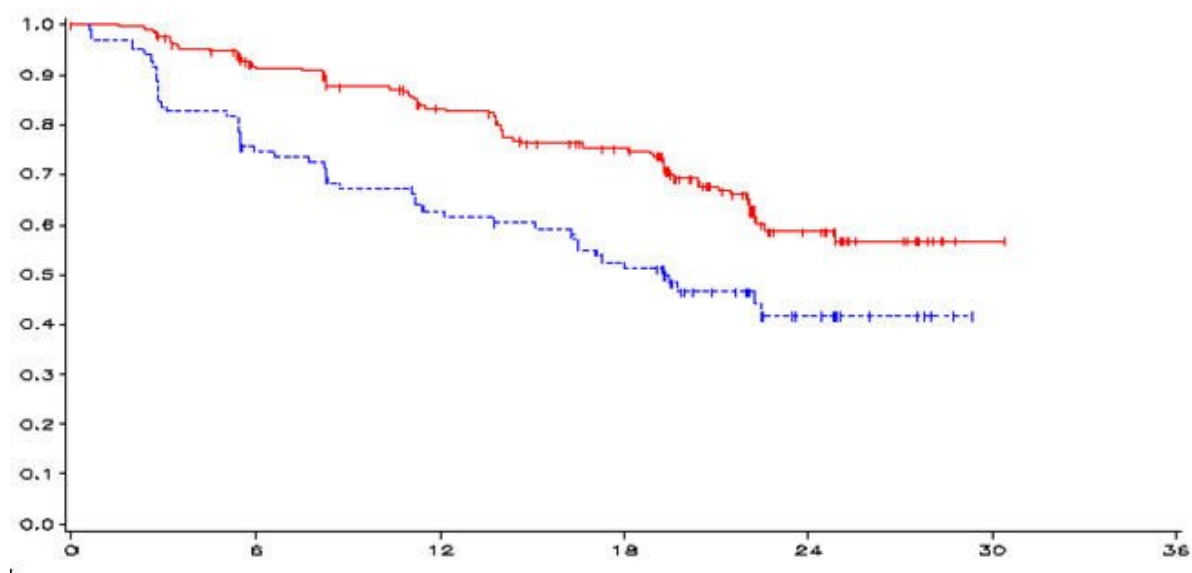
L'objectif principal de cette étude était de démontrer une amélioration de la survie sans progression (SSP) avec le vandétanib comparativement au placebo. Les critères secondaires étaient les suivants : taux de réponse objective globale (TRO), taux de contrôle de la maladie (TCM), défini comme une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC) ou une maladie stable (MS) pendant au moins 24 semaines, durée de la réponse (DDR), temps d'aggravation de la douleur selon le Brief pain inventory (BPI) et survie globale (SG). Le critère principal de SSP, le TRO et le TCM étaient basés sur une lecture indépendante, à l'aveugle et centralisée des données. Les réponses biochimiques comparées entre le vandétanib et le placebo mesurées par la CTN et le CEA étaient également des critères secondaires.

Les patients étaient traités par le vandétanib ou le placebo jusqu'à progression objective de la maladie. En cas de progression objective de la maladie sur la base de l'évaluation de l'investigateur, les patients arrêtaient le traitement en aveugle et il leur était proposé de recevoir le vandétanib en ouvert. Vingt-huit des 231 patients (12,1%) sous vandétanib et 3 des 99 (3,0%) sous placebo ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable. Quatorze des 28 patients (50%) qui ont stoppé le vandétanib suite à un événement indésirable, l'ont arrêté sans réduction de la dose. Cinq des 6 patients (83%) avec une insuffisance rénale modérée qui étaient traités par le vandétanib ont eu une réduction de la dose à 200 mg pour effet indésirable ; 1 patient a nécessité une réduction supplémentaire à 100 mg.

Les résultats de l'analyse principale de la SSP ont montré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients randomisés sous vandétanib comparativement au placebo (Hazard Ratio (HR) = 0,46 ; intervalle de confiance [IC] à 95% = 0,31-0,69 ; p=0,0001).

La SSP médiane n'a pas été atteinte chez les patients randomisés sous vandétanib ; cependant, la SSP médiane prévue est de 30,5 mois (IC 95% : 25,5 - 36,5 mois) selon une modélisation statistique des données observées jusqu'au 43<sup>ème</sup> percentile. La SSP médiane pour les patients randomisés sous placebo était de 19,3 mois. A 12 mois, le nombre des patients en vie et sans progression était de 192 (83%) dans le groupe vandétanib et de 63 (63%) dans le groupe placebo. Dans le bras vandétanib, un total de 73 patients (32%) ont présenté une progression de la maladie : 64 (28%) par progression selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) et 9 (4%) par décès en absence de progression. Les 158 patients restants (68%) ont été censurés pour l'analyse de la SSP. Un total de 51 patients (51%) du bras placebo ont présenté une progression : 46 (46%) par progression selon les critères RECIST et 5 (5%) par décès en l'absence de progression. Les 49 patients restants (49%) ont été censurés pour l'analyse de la SSP.

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la SSP**



Mois	0	6	12	18	24	30	36
n-vandétanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

— vandétanib 300 mg, - - - - placebo, axe des y = SSP, axe des x = durée en mois, n-vandétanib = nombre de patients à risque sous vandétanib, n-placebo = nombre de patient à risque sous placebo

HR = 0,46, IC 95% (0,31-0,69), p=0,0001

SSP	N	SSP médiane	HR	IC95%	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	73/231 (32%)	Non atteinte (prédite : 30,5 mois)	0,46	0,31 - 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 mois			

Au moment de l'analyse principale de la SSP, 48 (15%) patients étaient décédés et la survie globale n'était pas significativement différente entre les groupes de traitement (HR = 0,89 ; IC 99,98% = 0,28 – 2,85 ; p=0,712). Au moment de cette analyse, 32 patients (14%) du groupe vandétanib et 16 (16%) du groupe placebo étaient décédés.

La plupart (95%) des patients avait une maladie métastatique. Seulement 14 patients traités par le vandétanib, et 3 sous placebo avaient une maladie localement avancée non opérable. L'expérience clinique avec le vandétanib chez des patients avec une maladie localement avancée non opérable et sans métastase est limitée.

Des résultats statistiquement significatifs ont été observés en faveur du vandétanib pour les critères secondaires suivants : taux de réponse, taux de contrôle de la maladie et réponse biochimique.

**Tableau 3 : Résumé des autres résultats sur l'efficacité dans l'étude 58**

<b>TRO<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Taux de réponse</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC95%</b>	<b>Valeur de p</b>
Vandétanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99 - 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
<b>TCM<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Taux de réponse</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC95%</b>	<b>Valeur de p</b>
Vandétanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48 - 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
<b>RÉPONSE DE LA CTN</b>	<b>N</b>	<b>Taux de réponse</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC95%</b>	<b>Valeur de p</b>
Vandétanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2 - 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
<b>RÉPONSE DU CEA</b>	<b>N</b>	<b>Taux de réponse</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC95%</b>	<b>Valeur de p</b>
Vandétanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0 - 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			

a Le taux de réponse globale = réponse complète + partielle. Le taux de contrôle de la maladie = taux de réponse + maladie stable à 24 semaines. L'analyse en intention de traiter (ITT) a inclus les patients qui ont reçu le vandétanib en ouvert avant progression selon la lecture centralisée.

b OR=Odds ratio. Une valeur > 1 est en faveur du vandétanib. L'analyse a été menée au moyen d'un modèle de régression logistique avec le traitement comme seul facteur.

N = nombre d'événements / nombre de patients randomisés.

Un avantage statistiquement significatif a été observé pour le vandétanib pour le critère secondaire du délai d'aggravation des douleurs (critère composite utilisant le score de douleur maximale selon le BPI et le recours aux analgésiques opiacés rapportés par les patients) (vandétanib 49%, placebo 57% HR 0,61, IC 97,5% : 0,43-0,87 ; p<0,006 : 8 vs 3 mois). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative observée pour le critère exploratoire de la diarrhée (fréquence des selles).

#### Statut de la mutation RET dans l'étude 58

Dans l'étude 58, le test de mutation RET a été réalisé en utilisant le test de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) basé sur la technique « Amplification Refractory Mutation System » (ARMS) pour la mutation M918T, et le séquençage direct de l'ADN pour les mutations des exons 10, 11, 13, 14, 15 et 16 (site de la mutation M918T) chez chaque patient pour lequel l'ADN était disponible (297/298).

Cependant, le statut RET n'a pas pu être testé dans une large proportion de patients (principalement en raison des résultats non disponibles pour un séquençage direct de l'ADN) et le taux de réponse était quelque peu plus bas chez les patients avec un statut RET inconnu par rapport au statut de mutation RET positif : respectivement 51,8% versus 35,9%. Dans la comparaison en aveugle du vandétanib versus placebo, seulement 2 patients identifiés RET négatif pour les 6 exons ont reçu le vandétanib et aucun n'a démontré de réponse.

Une analyse post-hoc du sous groupe de patients ayant un statut RET négatif basé sur l'absence de mutation M918T de l'étude pivot 58 a été réalisée. Un patient était considéré comme ayant une mutation RET si une mutation M918T selon la technique ARMS, ou une mutation RET de l'un des exons séquencés était présente dans la tumeur. En fait 79 patients ont été identifiés comme n'ayant pas de mutation M918T et n'ayant pas de mutation RET identifiée dans l'un des 6 autres exons testés ; cependant chez 71 de ces patients le séquençage des 6 exons était incomplet. La mutation M918T est la mutation la plus fréquente observée chez les patients avec un CMT sporadique ; cependant on ne peut pas exclure la possibilité que certains patients testés RET négatif pour la mutation M918T puissent en fait être positifs pour une mutation sur les autres exons.

Les résultats en fonction du statut RET (positif, inconnu et selon la définition de mutation RET M918T négative) sont présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Résumé des résultats d'efficacité pour une partie des patients en fonction du statut de mutation RET**

	Patients avec une mutation RET documentée (n=187)	Patients sans mutation M918T et pour lesquels les autres mutations étaient non testées ou négatives (n=79)*
Taux de réponse objective (bras vandétanib)	52%	35%
Critère d'efficacité SSP HR (95%) intervalle de confiance	0,45 (0,26 – 0,78)	0,57 (0,29 – 1,13)

\*Le statut de la mutation RET a été obtenu au moment du diagnostic chez la majorité des patients et pouvait avoir changé depuis.

*Efficacité clinique chez les patients pédiatriques :*

Une étude de phase I/II à un seul bras, en ouvert, monocentrique (étude IRUSZACT0098) a évalué l'efficacité du vandétanib chez 16 patients atteints d'un CMT héréditaire inopérable, localement avancé ou métastatique. Les caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude étaient les suivantes : âge moyen de 14,2 ans (entre 9 et 17 ans), 50 % de patients féminins et 50 % de patients masculins, 93,8 % de caucasiens, 26,7 % d'hispaniques et 6,3 % de personnes de race noire. La plupart des patients (81,3 %) avaient bénéficié d'une thyroïdectomie partielle ou totale avant le début de l'étude. La dose initiale de vandétanib était de 100 mg/m<sup>2</sup>/jour pour tous les patients à l'exception d'un patient qui a commencé à 150 mg/m<sup>2</sup>/jour. Après l'observation d'une bonne tolérance lors du premier cycle ou des 2 premiers cycles de traitement (1 cycle = 28 jours), les patients restant ont poursuivi à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>. Le critère principal d'efficacité était le taux de réponse objective selon les critères RECIST v 1.0. Le taux de réponse objective observé était de 43,8 %, constitué uniquement de réponses partielles. 31,3 % des patients ont présenté une maladie stable pendant au moins 8 semaines. Le taux de contrôle de la maladie incluant la meilleure réponse ou une stabilité maintenue pendant ≥ 24 semaines était de 75,0 %. Aucune donnée chez des patients âgés de 5 à 8 ans n'est disponible dans cette étude.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

À la suite d'une administration orale, l'absorption du vandétanib est lente, les concentrations plasmatiques atteignant typiquement leur valeur maximale au bout d'une durée médiane de 6 heures, des extrêmes entre 4 et 10 heures, après la prise. Le vandétanib s'accumule selon un facteur multiplicateur d'environ 8 lors d'administrations multiples, l'état d'équilibre étant atteint à partir d'environ 2 mois.

### Distribution

Le vandétanib se lie à l'albumine et à la glycoprotéine alpha-1 acide dans le sérum humain avec un taux de liaison aux protéines *in vitro* d'environ 90%. Le pourcentage moyen de liaison aux protéines était de 93,7% (extrêmes : 92,2 et 95,7%) dans des échantillons plasmatiques *ex vivo* provenant de patients atteints de cancer colorectal à l'état d'équilibre après une dose de 300 mg une fois par jour. Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib à la dose de 300 mg chez des patients atteints de CMT sont caractérisés par un volume de distribution d'environ 7 450 L.

### Biotransformation

Suite à une administration orale de <sup>14</sup>C-vandétanib, le vandétanib inchangé et ses métabolites vandétanib N-oxyde et N-déméthyl vandétanib ont été détectés dans le plasma, l'urine et les fèces. Un conjugué glucuronide a été observé comme un métabolite mineur dans les excréta uniquement. Le N-déméthyl-vandétanib est principalement produit par l'isoenzyme CYP3A4 et le vandétanib-N-oxyde par les enzymes mono-oxygénases contenant de la flavine (FM01 et FM03). Le N-déméthyl-vandétanib et le vandétanib-N-oxyde circulent à des concentrations d'environ 11% et 1,4% de celles du vandétanib.

### Élimination

Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib à la dose de 300 mg chez des patients atteints de CMT sont caractérisés par une clairance d'environ 13,2 L/h et une demi-vie plasmatique d'environ 19 jours. Sur une période de recueil de 21 jours après une dose unique de <sup>14</sup>C-vandétanib, environ 69% ont été récupérés avec 44% dans les fèces et 25% dans l'urine. L'excrétion de la dose était lente et devrait se poursuivre au-delà de 21 jours sur la base de la demi-vie plasmatique.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Une étude de pharmacocinétique sur dose unique chez des volontaires a montré que l'exposition au vandétanib est augmentée (jusqu'à 1,5 ; 1,6 et 2 fois) chez les sujets présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par comparaison aux patients avec une fonction rénale normale (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5).

#### *Insuffisance hépatique*

Une étude de pharmacocinétique sur dose unique chez des volontaires a montré qu'une insuffisance hépatique n'affectait pas l'exposition au vandétanib. Il existe des données limitées chez les patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie 1,5 fois plus élevée que la limite supérieure de la normale) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### Effet de l'alimentation

L'exposition au vandétanib n'est pas modifiée par l'alimentation.

### *Pharmacocinétique dans la population pédiatrique*

Les paramètres pharmacocinétiques du vandétanib chez les patients pédiatriques atteints de CMT âgés de 9 à 17 ans étaient semblables à ceux obtenus chez les adultes. L'exposition au vandétanib chez les enfants âgés de 5 à 8 ans traités pour un gliome était comparable à celle observée chez les patients atteints de CMT âgés de 9 à 18 ans. Une posologie à 100 mg/m<sup>2</sup>/jour (dose selon la surface corporelle) dans la population pédiatrique conduit à une exposition semblable à celle obtenue chez les adultes à 300 mg par jour.



### 5.3 Données de sécurité préclinique

Le vandétanib n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène.

Lors d'études de la toxicité par administration répétée pendant des périodes allant jusqu'à 9 mois, les effets ont inclus des vomissements, une perte de poids et une diarrhée chez le chien et une dysplasie épiphysaire chez le jeune chien et le jeune rat avec des cartilages de croissance ouverts. Chez le rat, des effets sur les dents, les reins et la peau ont été notés. Ces observations sont apparues à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes ont été largement réversibles au cours des quatre semaines suivant l'arrêt du traitement et étaient attribuables à l'inhibition du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) ou de l'EGFR.

Les effets notés dans d'autres études ont comporté une inhibition du canal hERG (human Ether à-go-go Related Gene) et un allongement de l'intervalle QTc chez le chien. Une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique a été observée chez le rat et le chien. Le vandétanib a retardé mais n'a pas empêché la cicatrisation de plaies chez la souris. Le vandétanib a également fait preuve d'un potentiel phototoxique lors d'une mesure de la cytotoxicité *in vitro*. Dans un modèle de cicatrisation des plaies chez l'animal, la résistance cutanée à la rupture a été plus basse chez les souris traitées par le vandétanib que chez les témoins. Cette observation suggère que le vandétanib ralentit la cicatrisation des plaies mais ne l'empêche pas. L'intervalle approprié pour éviter un risque d'altération de la cicatrisation des plaies, entre l'arrêt du vandétanib et une intervention chirurgicale programmée, n'a pas été déterminé. Lors des études cliniques, un petit nombre de patients a fait l'objet d'une intervention chirurgicale au cours d'un traitement par le vandétanib et aucun cas de complication de la cicatrisation de plaies n'a été rapporté.

#### Toxicité pour la reproduction

Le vandétanib n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat mâle. Une étude de la fertilité chez la femelle a montré une tendance à un accroissement des irrégularités du cycle ovarien, à une discrète réduction de l'incidence des grossesses et à une augmentation de l'échec de la nidation. Une étude de la toxicité par administration répétée chez le rat a montré une diminution du nombre de corps jaunes ovariens chez la rate recevant le vandétanib pendant un mois.

Une toxicité embryofœtale a été mise en évidence chez le rat par des pertes fœtales, un retard de développement fœtal, des anomalies des vaisseaux cardiaques et de l'ossification précoce de certains os crâniens. Lors d'une étude du développement pré et postnatal chez la rate, le vandétanib administré à des doses toxiques pour les mères au cours de la gestation et/ou de l'allaitement a accru les pertes avant mise-bas et a réduit la croissance postnatale de la progéniture. Le vandétanib a été excrété dans le lait chez la rate et a été décelé dans le plasma de la progéniture à la suite de son administration au cours de l'allaitement.

#### Carcinogénicité

Le vandétanib n'a montré aucun potentiel carcinogène lors d'une étude de carcinogénicité chez la souris transgénique.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau du comprimé

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

Cellulose microcristalline

Crospovidone (type A)

Povidone (K29-32)

Stéarate de magnésium

Pelliculage  
Hypromellose  
Macrogol (300)  
Dioxyde de titane (E171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC/PVDC/Alu, scellées par une feuille d'aluminium, contenant chacune 30 comprimés pelliculés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/11/749/001  
EU /1/11/749/002

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 17 février 2012

Date du dernier renouvellement : 16 décembre 2015

## **10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## **11. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE**

### **Indication adulte :**

Agréé aux collectivités.

Remboursement Séc Soc à 100%

CAPRELSA 100 mg, boîte de 30, CIP 3400922066806, prix public TTC = 1 553,16 euros

CAPRELSA 300 mg, boîte de 30, CIP 3400922066974, prix public TTC = 4 418,09 euros

**Indication pédiatrique :**

Non agréé aux collectivités à la date du 13 avril 2017

Non remboursable à la date du 13 avril 2017

**12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE****Décembre 2016/V1**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

**GENZYME S.A.S.**

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

Pharmacovigilance : 0 800 801 052 (service & appel gratuits)

Information médicale et pharmaceutique : 0 800 100 499 (service & appel gratuits)

*Genzyme et ses collaborateurs s'engagent :*

- *A respecter la charte de l'information par démarchage ou prospection visant à la promotion des médicaments et le référentiel de certification, notamment l'interdiction de procurer des avantages et de remettre des échantillons.*
- *A connaître et respecter les règles d'organisation des rencontres édictées par le professionnel de santé.*

*Nous sommes à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie formalisées par Genzyme et à répondre à vos questions.*

*Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative aux pratiques et à la qualité de notre activité d'information promotionnelle en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail*

*France.qualite@genzyme.com*

*Dans le cadre de notre activité d'information promotionnelle, nous sommes amenés à recueillir et traiter informatiquement des données à caractère personnel. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données vous concernant en vous adressant à notre Pharmacien Responsable à l'adresse e-mail France.qualite@genzyme.com*