

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT



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 avec mutation du gène RET (REarrangement pendant la Transfection) 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 5 ans et plus.

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).

Statut réarrangé pendant la transfection (RET)

Comme l'activité de Caprelsa, en se basant sur les données disponibles, est considérée comme étant insuffisante chez les patients dont le statut de la mutation RET n'a pas été identifié, la présence d'une mutation RET doit être confirmée par un test ayant été préalablement validé avant l'initiation du traitement par Caprelsa.

Lors de l'établissement du statut de la mutation RET, les échantillons de tissus doivent être prélevés si possible au moment de l'initiation du traitement plutôt qu'au moment du diagnostic.

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.

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 inférieure à 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose omise. Les patients ne doivent pas prendre une double dose (deux doses en même temps) afin de compenser la dose oubliée.

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 mg/m². 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 (m ²)	Posologie initiale (mg) ^a	Augmentation posologique (mg) ^b en cas de bonne tolérance après 8 semaines à la posologie initiale	Réduction posologique (mg) ^c
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
≥ 1,6	200 par jour	300 par jour	Schéma sur 7 jours: 100-200-100-200- 100-200-100

^a La posologie initiale est la dose à administrer au début du traitement.

^b Les doses de vandétanib supérieures à 150 mg/m² n'ont pas été administrées aux patients pédiatriques pendant les études cliniques

^c 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 (^a dans le Tableau 1) doivent reprendre le traitement à une dose réduite (^c dans le Tableau 1).
- Les patients traités à une dose augmentée (^b dans le Tableau 1) doivent reprendre le traitement à la dose initiale (^a 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 (^c 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/m² 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 ≥ 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 une dose de 300 mg chez des patients avec une insuffisance rénale modérée : la dose a dû être diminuée à 200 mg chez 5 des 6 patients en raison d'un effet indésirable d'allongement de l'intervalle QT. La dose initiale doit 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 doit 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

CAPRELSA est destiné pour une administration par voie orale. 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.

<u>Allongement du QTc et Torsades de Pointes</u>

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.

Effets Indésirables Cutanés Sévères (EICSS) et autres réactions cutanées

Des EICSS, tels que la nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le vandétanib. Lors de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et être étroitement surveillés pour détecter toute réaction cutanée. En cas de suspicion de SSJ ou de NET, le traitement par vandétanib devra être suspendu et le patient devra être adressé à une unité spécialisée

pour évaluation et traitement. En cas de confirmation d'un SSJ ou d'une NET, le vandétanib devra être définitivement arrêté et un traitement alternatif devra être envisagé (à adapter au cas par cas).

Des réactions de photosensibilité ont été observées chez des patients ayant reçu du vandétanib. 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 associé au traitement par le vandétanib.

Les réactions cutanées légères à modérées peuvent être gérées par un traitement symptomatique, ou par une réduction de la dose ou une interruption du traitement.

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).

Complication de cicatrisation

Aucune étude formelle n'a été menée sur l'effet de vandétanib sur la cicatrisation. Un défaut de cicatrisation des plaies peut survenir chez les patients qui reçoivent des médicaments inhibant la voie de signalisation du VEGF et a été constaté chez des patients recevant du vandétanib. Même si les données sont limitées concernant le délai optimal d'interruption du traitement avant une intervention chirurgicale planifiée, la suspension temporaire du vandétanib pendant au moins 4 semaines avant une chirurgie devra être considérée en fonction du rapport bénéfice-risque individuel. La décision de reprendre le vandétanib après une intervention chirurgicale majeure doit être basée sur l'évaluation clinique d'une cicatrisation adéquate de la plaie.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration de vandétanib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été signalée chez des patients traités avec le vandétanib (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Des interruptions, ajustements ou arrêts du traitement peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

L'exposition au vandétanib est augmentée chez les patients ayant une altération de la fonction rénale. La dose initiale de vandétanib doit être réduite à 200 mg en cas d'insuffisance rénale modérée

(Clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min) et l'intervalle QT doit être étroitement surveillée.

L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). Il n'y a pas d'informations disponibles concernant les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant des dialyses.

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.

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.

La Carte d'Alerte pour le Patient

Tous les prescripteurs de Caprelsa doivent être familiers avec le matériel éducationnel pour les professionnels de santé (Information destinée aux professionnels de santé et Guide posologique et de suivi). 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.

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_(0-t) et la C_{max} de la metformine (substrat de l'OCT2) étaient augmentées de 74 % et 50 % respectivement et la CL_R 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_(0-t) et la C_{max} 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_{max} du vandétanib a été diminuée de 15 % alors que l'ASC_(0-t) du vandétanib n'a pas été modifiée lorsqu'il est administré avec l'oméprazole. Ni la C_{max} ni l'ASC_(0-t) 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 du profil de sécurité

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors d'études cliniques menées chez des patients recevant le vandétanib pour le traitement du CMT et après sa commercialisation. 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).

Tableau 2 : Effets indésirables et Classes de Systèmes d'Organes				
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<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 l'équilibre, dysgueusie	Convulsion, clonus, œdème cérébral	
<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</i>	Hypertension	Crise hypertensive,		Anévrismes

<i>vasculaires</i>		affection vasculaire cérébrale ischémique		et dissections artérielles
<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	Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse Epidermique Toxique (**), érythème polymorphe
<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'EKG	Augmentation du taux sérique d'ASAT et d'ALAT, perte de poids, augmentation de la créatininémie	Augmentation de l'hémoglobininémie, amylasémie 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).

*** Voir rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables

Des événements tels que torsades de pointes, 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 – voir [Annexe V](#).

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/m² 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 : L01EX04

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 ≥ 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 ≥ 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.

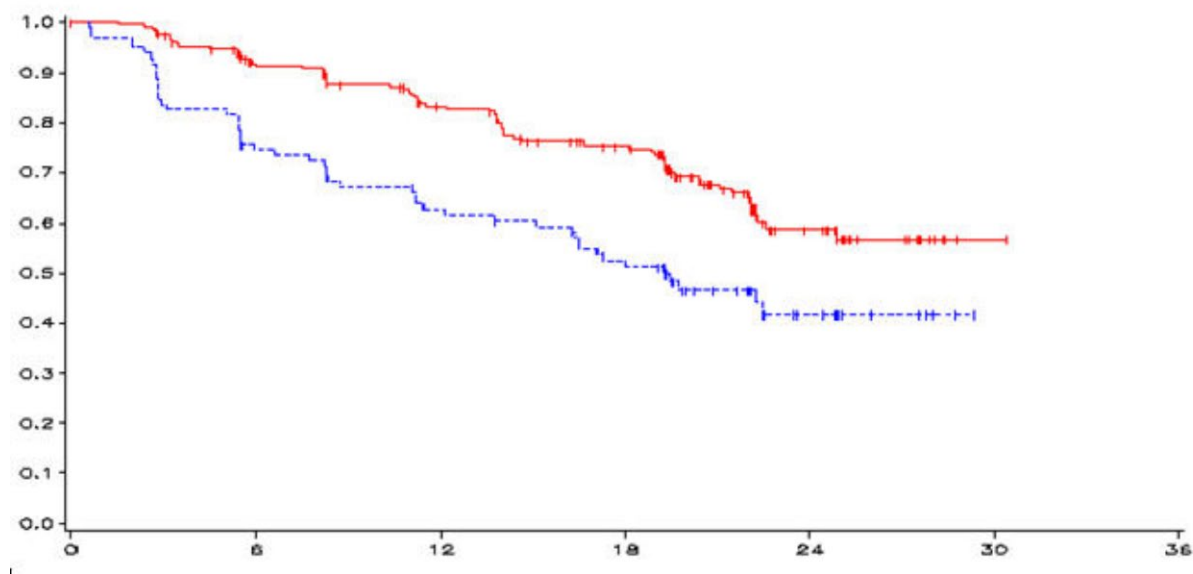
Les patients étaient traités par le vandétanib ou le placebo jusqu'à progression objective de la maladie. En cas de progression objective de la maladie sur la base de l'évaluation de l'investigateur, les patients arrêtaient le traitement en aveugle et il leur était proposé de recevoir le vandétanib en 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^{ème} 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			

La survie globale et la médiane de survie globale finale (81,6 mois dans le bras vandétanib et 80,4 mois dans le bras placebo) était similaire dans les deux bras. La survie globale finale n'est pas statistiquement significativement différente (HR 0,99, 95,002% IC 0,72, 1,38, p=0,9750). Cependant les résultats doivent être interprétés avec précaution en raison du pourcentage élevé de patients du bras placebo mis sous traitement vandétanib en ouvert (79,00% [79/100] des patients).

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

TRO^a	N	Taux de réponse	OR^b	IC95%	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99 - 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
TCM^a	N	Taux de réponse	OR^b	IC95%	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48 - 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
RÉPONSE DE LA CTN	N	Taux de réponse	OR^b	IC95%	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2 - 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
RÉPONSE DU CEA	N	Taux de réponse	OR^b	IC95%	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0 - 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
SURVIE GLOBALE	N	Médiane de survie globale	HR^c	IC 95%	Valeur de p
Vandétanib 300 mg	116/231	81,6 mois	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 mois			

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.

c HR = Hazard Ratio. Une valeur < 1 est en faveur du vandétanib. L'analyse a été réalisée à l'aide du test du log-rank avec comme seul facteur le traitement.

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

Réanalyse du statut de la mutation RET dans l'étude 58

Dans l'étude 58, le test de mutation RET a été initialement 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). Pour la réanalyse des échantillons n'ayant pas la mutation M918T, les séquences RET ont été enrichies en utilisant un réactif Agilent SureSelect customisé et séquencées sur un séquenceur Illumina. Le traitement des données et la sélection automatisée des variants RET ont été menés à l'aide du pipeline du kit d'outils d'analyse étendue du génôme (Broad Genome Analysis ToolKit ou GATK) avec un traitement manuel des éventuels cas difficiles en utilisant un outil de visualisation génomique (Broad Integrative Genomics Viewer ou IGV).

Initialement, 79 patients ont été identifiés sans mutation M918T. Parmi ces 79 patients, 69 patients avaient une quantité suffisante d'échantillons de tissus pour permettre une réanalyse *post hoc* du statut de mutation RET basée sur les nouveaux tests disponibles. La plupart d'entre eux ont été reclassés comme étant porteurs de la mutation RET (52/69) et pour 17/69 d'entre eux, la mutation RET (M918T

ou autre) n'a pas été détectée (11 avec le vandétanib et 6 avec un placebo). Les patients reclassés avec la mutation RET (N=52) ont été mélangés avec les 187 patients initialement identifiés comme porteurs de la mutation RET, menant à un total de 239 patients avec un statut de mutation RET (172 patients traités avec le vandétanib et 67 patients avec un placebo). Ces résultats ont été obtenus à partir de la revue centralisée et à l'aveugle des données d'imagerie.

Tableau 4 : Critère d'efficacité chez les patients avec une mutation RET

Critère d'efficacité (Vandétanib vs placebo)	Patients avec une mutation RET (n=239)
Taux de réponse objective	51.7% vs 14.9%
Critère d'efficacité SSP HR (95%) intervalle de confiance	0,46 (0,29 – 0,74)
SSP à 2 ans	55.7% vs 40.1%

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/m²/jour pour tous les patients à l'exception d'un patient qui a commencé à 150 mg/m²/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/m². 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.

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 ¹⁴C-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.

Elimination

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 ¹⁴C-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/m²/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 effet potentiel cancérigène lors de l'étude de carcinogénicité de 6 mois chez des souris transgéniques rasH2. Une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat a été compromise par une faible survie dans le groupe femelle ayant reçu la dose élevée et une exposition limitée des animaux au vandétanib. Cependant aucun effet cancérigène n'a été observé chez les animaux survivants.

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., Paasheuvelweg 25,
1105 BP Amsterdam,
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 : 15 novembre 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford
Irlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché de CAPRELSA dans chaque Etat membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit valider le contenu et le format du programme éducationnel, notamment les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme avec les Autorités Nationales Compétentes.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer dans chaque État membre où CAPRELSA est commercialisé qu'au lancement et par la suite, tous les professionnels de santé et les

patients/aidants qui sont susceptibles de prescrire, dispenser et utiliser CAPRELSA ont accès et ont reçu l'ensemble du matériel éducationnel comprenant :

Professionnels de la santé

- Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
- Le matériel éducationnel, notamment :
 - Les informations sur les risques liés à CAPRELSA :
 - Allongement de l'intervalle QTc et Torsades de Pointe
 - Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)
 - Anomalies du développement dentaire et osseux chez les patients pédiatriques
 - Erreurs médicamenteuses au sein de la population pédiatrique
 - Le guide de posologie et de suivi destiné aux médecins pour les patients pédiatriques ;
- Le guide de posologie et de suivi destiné aux patients pédiatriques et à leurs aidants;
- La notice du patient ;
- La Carte d'Alerte pour le Patient.

Patients / aidants

- Le guide de posologie et de suivi destiné aux patients pédiatriques et à leurs aidants;
- La notice du patient ;
- La Carte d'Alerte pour le Patient.

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé doit inclure les éléments clés suivants :

Allongements de l'intervalle QTc et Torsades de Pointe

- CAPRELSA allonge l'intervalle QTc et peut entraîner des Torsades de pointe et une mort subite.
- Le traitement par CAPRELSA ne doit pas être débuté chez les patients :
 - dont l'intervalle QTc à l'ECG est supérieur à 480 msec.
 - qui présentent un syndrome du QTc long congénital.
 - qui ont des antécédents de Torsades de Pointe.
- Le besoin d'un ECG, et de la kaliémie, de la calcémie et la magnésémie et la thyroïdostimuline (TSH) et les périodes et les situations nécessitant leur réalisation.
- La découverte d'une valeur, même isolée, de l'intervalle QTc ≥ 500 msec doit faire interrompre la prise de CAPRELSA. L'administration du vandétanib peut être reprise à une dose réduite après confirmation du retour de l'intervalle QTc à l'ECG à sa valeur initiale et correction d'un déséquilibre possible des électrolytes.
- Si le QTc augmente sensiblement mais reste sous 500 msec, un cardiologue doit être consulté pour avis.
- Précisions sur les médicaments dont la co-administration avec CAPRELSA est soit contre-indiquée soit non recommandée.
- Le rôle et l'utilisation de la Carte d'Alerte pour le Patient.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) également connu comme syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

- Un SEPR 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.
- La nécessité d'avertir les patients sur le risque d'un allongement du QTc et du SEPR et de les informer des symptômes et des signes à connaître et des actions à entreprendre.
- Le rôle et l'utilisation de la Carte d'Alerte pour le Patient.

Anomalies de développement dentaire et osseux chez les patients pédiatriques

- Lors des études menées chez l'enfant et l'adolescent, le vandétanib n'a pas eu d'impact sur la courbe de croissance au cours des études pré-cliniques, il a été mis en évidence que vandétanib provoque des effets indésirables sur les tissus en croissance et notamment sur la vascularisation des dents et des cartilages de conjugaison;
- Le besoin d'une surveillance étroite des anomalies dentaires et osseuses au sein de la population pédiatrique ;

Erreurs médicamenteuses au sein de la population pédiatrique

Le **Guide de posologie et de suivi destiné aux médecins pour les patients pédiatriques** doit contenir les éléments clés suivants :

- Comment calculer la dose de CAPRELSA pour les enfants et les adolescents ?
- Les schémas posologiques en fonction de la surface corporelle du patient, y compris une représentation visuelle du schéma posologique sur deux semaines selon la surface corporelle ;
- Comment utiliser/administrer CAPRELSA ?
- Les instructions relatives à l'utilisation du guide de posologie et de suivi et du tableau de suivi quotidien pour les patients pédiatriques et les soignants.

Le guide de posologie et de suivi destiné aux patients et aux aidants doit contenir les éléments clés suivants :

- Qu'est-ce que CAPRELSA ? Que traite-t-il ? Comment est-il administré?
- Comment est calculée la dose de CAPRELSA ?
- Quels sont les effets indésirables associés à CAPRELSA ? Quel suivi est demandé ?
- Comment utiliser le tableau de suivi quotidien (avec des exemples d'un suivi quotidien complété) ;
- Le tableau de suivi quotidien général sur 14 jours et des exemplaires vierges.

La **Carte d'Alerte pour le Patient** doit inclure les éléments clés suivants

- Les informations sur les risques d'allongement de l'intervalle QTc, de Torsades de Pointes, et de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ;
- Les signes ou les symptômes des problèmes de tolérance et quand consulter un professionnel de la santé ;
- Ne pas interrompre la prise de CAPRELSA, ni changer la dose sans avis du médecin prescripteur ;
- Les coordonnées du médecin ayant prescrit CAPRELSA.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Caprelsa 100 mg comprimés pelliculés
vandétanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de vandétanib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/749/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Caprelsa 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Caprelsa 100 mg comprimés
vandétanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Caprelsa 300 mg comprimés pelliculés
vandétanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 300 mg de vandétanib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/11/749/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Caprelsa 300 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

<Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus>

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Caprelsa 300 mg comprimés
vandétanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe B.V.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient
Caprelsa 100 mg comprimés pelliculés
Caprelsa 300 mg comprimés pelliculés
vandétanib

En complément de cette notice, il vous sera remis une Carte d'Alerte pour le Patient qui contient des informations importantes sur la sécurité d'emploi dont vous devez avoir connaissance avant la prise de Caprelsa et pendant la durée du traitement par Caprelsa.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice et la Carte d'Alerte pour le Patient. Vous pourriez avoir besoin de les relire.
- Il est important de garder avec vous la Carte d'Alerte pour le Patient durant toute la durée du traitement.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Caprelsa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Caprelsa
3. Comment prendre Caprelsa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Caprelsa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Caprelsa et dans quel cas est-il utilisé ?

Caprelsa est un traitement pour les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus atteints :

d'un type de cancer médullaire de la thyroïde appelé cancer mutant RET (REarrangement pendant la Transfection) et qui ne peut pas être enlevé par chirurgie ou qui s'est étendu à d'autres parties du corps.

Caprelsa agit en ralentissant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins dans les tumeurs (cancers). Il en résulte un arrêt de l'apport de nutriments et d'oxygène à la tumeur. Caprelsa peut également agir directement sur les cellules cancéreuses afin de les détruire ou de ralentir leur croissance.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Caprelsa ?

Ne prenez jamais Caprelsa :

- si vous êtes allergique au vandétanib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez un trouble cardiaque depuis la naissance appelé « syndrome du QTc long congénital ». Ceci est vu sur un électrocardiogramme (ECG).
- si vous allaitez.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants : arsenic, cisapride (utilisé pour traiter les brûlures d'estomac), érythromycine par voie intraveineuse et moxifloxacine (utilisées pour traiter les infections), torémifène (utilisé pour traiter le cancer du sein), mizolastine (utilisée pour traiter les allergies), antiarythmiques de classes IA et III (utilisés pour contrôler le rythme cardiaque).

Ne prenez pas Caprelsa si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissement et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Caprelsa,

- Si vous êtes sensible au soleil. Certaines personnes prenant Caprelsa deviennent plus sensibles à la lumière du soleil, ce qui peut entraîner des coups de soleil. Lors de votre traitement par Caprelsa, protégez-vous avant d'aller à l'extérieur en utilisant toujours un écran solaire et en portant des vêtements afin d'éviter une exposition au soleil.
- Si vous avez une tension artérielle élevée ;
- Si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.
- Si vous avez une intervention chirurgicale de prévue. Votre médecin peut envisager d'arrêter Caprelsa si vous devez subir une intervention chirurgicale lourde car Caprelsa peut affecter la cicatrisation des plaies. Caprelsa peut être redémarré une fois qu'une cicatrisation complète de la plaie est établie.
- Si vous avez des problèmes rénaux.

Des Effets Indésirables Cutanés Sévères (EICSs), tels que le Syndrome de Stevens Johnson (SSJ) / la Nécrolyse Epidermique Toxique (NET), ont été rapportés avec le vandétanib. Si vous remarquez l'apparition de symptômes liés à ces réactions cutanées sévères décrites dans la rubrique 4, arrêtez de prendre Caprelsa et consultez immédiatement un médecin.

La détermination du statut RET de votre cancer sera nécessaire avant l'initiation d'un traitement par Caprelsa.

Surveillance de votre sang et de votre cœur :

Votre médecin ou votre infirmier/ère devra réaliser des examens pour vérifier dans votre sang le taux de potassium, de calcium, de magnésium, et de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH) et également l'activité électrique de votre cœur avec un examen appelé électrocardiogramme (ECG). Ces examens devront être réalisés :

- Avant le début du traitement par Caprelsa.
- Régulièrement pendant le traitement par Caprelsa.
- 1, 3 et 6 semaines après le début du traitement par Caprelsa.
- 12 semaines après le début du traitement par Caprelsa.
- Tous les 3 mois ensuite.
- Si votre médecin ou votre pharmacien modifie la dose de Caprelsa.
- Si vous débutez une prise de médicaments qui agissent au niveau de votre cœur.
- Selon les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Enfants

Caprelsa ne doit pas être donné à des enfants âgés de moins de 5 ans.

Autres médicaments et Caprelsa

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou à base de plantes. En effet, Caprelsa peut modifier la façon dont certains médicaments agissent, et certains médicaments peuvent avoir un effet sur Caprelsa.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- itraconazole, kétoconazole, ritonavir, clarithromycine, rifampicine et moxifloxacine (médicaments utilisés pour traiter les infections),
- carbamazépine et phénobarbital (utilisés pour contrôler les convulsions),
- ondansétron (utilisé pour traiter les nausées et les vomissements),

- cisapride (utilisé pour traiter les brûlures d'estomac), pimozide (utilisé pour traiter les mouvements incontrôlés répétés du corps et les exclamations verbales) et halofantrine et luméfántrine (utilisés pour traiter le paludisme),
- méthadone (utilisée pour traiter l'addiction), halopéridol, chlorpromazine, sulpiride, amisulpride, et zuclopenthixol (utilisés pour traiter les maladies mentales),
- pentamidine (utilisée pour traiter les infections),
- anti-vitamines K et dabigatran souvent appelés « fluidifiants sanguins »,
- ciclosporine et tacrolimus (utilisés pour traiter les rejets après transplantations), digoxine (utilisée pour traiter une fréquence cardiaque irrégulière), et metformine (utilisée pour contrôler le sucre dans le sang),
- inhibiteurs de la pompe à protons (utilisés pour traiter les brûlures d'estomac).

Vous allez également trouver ces informations dans la Carte d'Alerte pour le Patient que vous a remis votre médecin. Il est important que vous conserviez cette carte d'alerte et de la montrer à votre conjoint(e) ou au personnel soignant.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament car Caprelsa peut être nocif pour un enfant à naître. Votre médecin discutera avec vous des bénéfices et des risques de prendre Caprelsa pendant cette période.

- Si vous êtes susceptible de devenir enceinte, vous devez utiliser un moyen efficace de contraception lors du traitement par Caprelsa et au moins au cours des quatre mois qui suivent la dernière prise de Caprelsa.

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par Caprelsa, pour la sécurité de votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soyez prudent si vous devez conduire des véhicules ou utiliser des machines. Gardez à l'esprit que Caprelsa peut entraîner une sensation de fatigue, de faiblesse ou provoquer une vision trouble.

3. Comment prendre Caprelsa ?

Utilisation chez les adultes

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- La dose recommandée est de 300 mg chaque jour.
- Prenez Caprelsa environ à la même heure chaque jour.
- Caprelsa peut être pris avec ou sans aliments.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Le médecin vous informera du nombre de comprimés de Caprelsa que vous devrez donner à votre enfant. La quantité de Caprelsa dépendra du poids et de la taille de votre enfant. La dose quotidienne totale chez l'enfant ne doit pas dépasser 300 mg. Le traitement prescrit peut être administré selon différents schémas : soit en une prise par jour, soit tous les 2 jours, soit selon un schéma sur 7 jours à répéter toutes les semaines comme indiqué dans le guide de posologie et de suivi qui vous a été remis par votre médecin. Il est important que vous gardiez ce guide de posologie et que vous le montriez aux personnels soignants.

Si vous éprouvez des difficultés à avaler le comprimé

Si vous avez des difficultés à avaler le comprimé, vous pouvez le dissoudre dans de l'eau de la façon suivante :

- Prenez un demi-verre d'eau plate (non gazeuse). Utilisez uniquement de l'eau et n'utilisez aucun autre liquide.
- Mettez le comprimé dans l'eau.

- Remuez jusqu'à la dispersion du comprimé dans l'eau, ce qui peut prendre environ 10 minutes.
- Buvez ensuite immédiatement.

Pour s'assurer qu'il ne reste pas de médicament, remplissez à nouveau le verre à moitié et buvez-le.

Si vous ressentez des effets indésirables

Si vous ressentez des effets indésirables, mentionnez-les à votre médecin. Votre médecin pourra vous dire de prendre Caprelsa à une dose plus faible ou à une dose supérieure (comme 2 comprimés à 100 mg ou 1 comprimé à 100 mg). Votre médecin pourra également vous prescrire d'autres médicaments pour aider au contrôle de vos effets indésirables. Les effets indésirables de Caprelsa sont listés à la rubrique 4.

Si vous avez pris plus de Caprelsa que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Caprelsa que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou allez à l'hôpital le plus proche.

Si vous oubliez de prendre Caprelsa

Si vous oubliez de prendre un comprimé, ce que vous devez faire dépend du moment où vous devez prendre la dose suivante :

- **Si vous devez prendre la dose suivante dans plus de 12 heures :** Prenez le comprimé oublié dès que vous vous apercevez de votre oubli. Prenez la dose suivante au moment habituel.
- **Si vous devez prendre la dose suivante dans moins de 12 heures :** Ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double (deux doses à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin peut vous dire de prendre Caprelsa à une dose plus faible. Votre médecin peut également vous prescrire d'autres médicaments pour aider à contrôler vos effets indésirables.

Si vous éprouvez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en immédiatement à votre médecin, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

- Malaise, vertiges ou modifications du rythme cardiaque. Ils peuvent être les signes d'une modification de l'activité électrique de votre cœur. Ils sont observés chez 8% des patients prenant Caprelsa pour un cancer médullaire de la thyroïde. Votre médecin pourra vous recommander de prendre une dose plus faible ou d'arrêter Caprelsa. Caprelsa a été peu fréquemment associé à des modifications du rythme cardiaque engageant le pronostic vital.
- Arrêtez de prendre Caprelsa et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'apparition d'un des symptômes suivants : plaques rougeâtres sur le tronc, non surélevées, de type cocarde ou circulaires, souvent accompagnées de bulles au centre, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées sévères (Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse Epidermique Toxique) peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux. Diarrhée sévère.
- Essoufflement grave ou aggravation subite d'un essoufflement, s'accompagnant éventuellement d'une toux ou d'une température élevée (fièvre). Cela peut signifier que vous avez une inflammation des poumons appelée « pneumopathie interstitielle ». Cet effet indésirable est peu fréquent (touchant moins d'1 personne sur 100) mais peut engager le pronostic vital.
- Convulsions, maux de tête, confusion ou difficultés à vous concentrer. Ils peuvent être les signes d'une affection appelée SLPR (syndrome de leucoencéphalopathie postérieure

réversible). Ils disparaissent habituellement après l'arrêt de Caprelsa. Le SLPR est peu fréquent (touche moins d'1 personne sur 100).

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés ci-dessus.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (touchent plus d'1 personne sur 10) :

- Diarrhée. Votre médecin pourra vous prescrire un médicament afin de la traiter. Si elle s'aggrave, parlez-en immédiatement à votre médecin.
- Douleur abdominale.
- Éruption cutanée ou acné.
- Dépression.
- Lassitude.
- Mal au cœur (nausées).
- Maux d'estomac (dyspepsie).
- Troubles au niveau des ongles.
- Vomissements.
- Perte d'appétit (anorexie).
- Faiblesse (asthénie).
- Pression artérielle élevée. Votre médecin pourra vous prescrire un médicament afin de la traiter.
- Maux de tête.
- Fatigue.
- Troubles du sommeil (insomnie).
- Inflammation des voies nasales.
- Inflammation des voies aériennes principales des poumons.
- Infections des voies respiratoires supérieures.
- Infections des voies urinaires.
- Engourdissement ou picotement cutané.
- Sensation anormale de la peau.
- Sensation vertigineuse.
- Douleur.
- Gonflement provoqué par du liquide en excès (œdème).
- Calculs ou dépôts de calcium dans les voies urinaires (lithiases rénales).
- Vision trouble, y compris de légères modifications dans l'œil qui peuvent entraîner une vision trouble (opacité de la cornée).
- Sensibilité de la peau au soleil. Au cours de la prise de Caprelsa, protégez-vous quand vous sortez à l'extérieur en utilisant toujours une crème solaire et en portant des vêtements pour éviter l'exposition au soleil.

Fréquents (touchent moins d'1 personne sur 10) :

- Déshydratation.
- Hypertension artérielle sévère.
- Perte de poids.
- Accident vasculaire cérébral ou autres situations dans lesquelles le cerveau peut ne pas recevoir assez de sang.
- Un type d'éruption touchant les mains et les pieds (syndrome mains-pieds).
- Inflammation dans la bouche (stomatite).
- Sécheresse de la bouche.
- Pneumonie.
- Toxines dans le sang suite à une complication de l'infection.
- Grippe.
- Inflammation de la vessie.
- Inflammation des sinus.
- Inflammation des cordes vocales (larynx).
- Inflammation d'un follicule, en particulier le follicule d'un cheveu.
- Furoncle.

- Infection fongique.
- Infection rénale.
- Perte de liquide corporel (déshydratation).
- Anxiété.
- Tremblement.
- Endormissement.
- Evanouissement.
- Sensation d'instabilité.
- Pression de l'œil augmentée (glaucome).
- Toux avec expectorations sanguines.
- Inflammation du tissu pulmonaire.
- Déglutition difficile.
- Constipation.
- Inflammation de la muqueuse de l'estomac (gastrite).
- Saignement gastro-intestinal.
- Lithiases vésiculaires (lithiase biliaire).
- Miction douloureuse.
- Défaillance rénale.
- Miction fréquente.
- Envie urgente d'uriner.
- Fièvre.
- Saignement de nez (épistaxis).
- Sécheresse de l'œil.
- Irritation des yeux (conjonctivite).
- Altération de la vision.
- Vision colorée.
- Eclairs ou flashes lumineux (photopsie).
- Troubles de la cornée de l'œil (kératopathie).
- Un type de diarrhée (colite).
- Perte de cheveux ou de poils du corps (alopécie).
- Modifications du goût des aliments (dysgueusie).

Peu fréquents (touchent moins d'1 personne sur 100) :

- Insuffisance cardiaque.
- Inflammation de l'appendice (appendicite).
- Infection bactérienne.
- Inflammation des diverticules (petits renflements qui peuvent se former dans votre système digestif).
- Infection bactérienne cutanée.
- Abscess de la paroi abdominale.
- Malnutrition.
- Contraction musculaire involontaire (convulsions).
- Série de contractions musculaires rapides et de relaxations (clonus).
- Œdème cérébral.
- Opacification de la lentille de l'œil.
- Troubles des battements et du rythme cardiaque.
- Perte de la fonction cardiaque.
- Incapacité des poumons à fonctionner normalement.
- Pneumonie qui se produit quand vous inhalez une matière dans vos poumons.
- Obstruction intestinale.
- Perforation intestinale.
- Impossibilité de contrôler vos mouvements intestinaux.
- Couleur anormale de l'urine.
- Impossibilité d'uriner.
- Incapacité de cicatriser correctement.
- Inflammation du pancréas (pancréatite).

- Cloques sur la peau (dermatite bulleuse).

Indéterminée (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles) :

- Elargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles).
- Plaques rougeâtres sur le tronc, non surélevées, de type cocarde ou circulaires, souvent accompagnées de bulles au centre, d'une desquamation de la peau, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux, qui peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux. Ces éruptions cutanées sévères peuvent potentiellement mettre en jeu le pronostic vital (Syndrome de Stevens-Johnson, Nécrolyse Epidermique Toxique).
- Une réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cocarde ou à un « œil de boeuf » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe).

Les effets indésirables suivants peuvent être observés lors d'une analyse ou d'un examen demandé par votre médecin :

- Protéine ou sang dans vos urines (décelés par une analyse d'urine).
- Modifications du rythme cardiaque (observées lors d'un ECG). Votre médecin pourra vous dire d'arrêter de prendre Caprelsa ou de prendre une dose plus faible de Caprelsa.
- Anomalies de votre foie ou de votre pancréas (décelées par une analyse de sang). Elles ne provoquent habituellement pas de symptômes, mais votre médecin pourra vouloir les surveiller.
- Diminution des taux de calcium dans votre sang. Votre médecin peut instaurer ou modifier votre traitement hormonal thyroïdien.
- Diminution des taux de potassium dans votre sang.
- Augmentation des taux de calcium dans votre sang.
- Augmentation des taux de glucose dans votre sang.
- Diminution des taux de sodium dans votre sang.
- Diminution de la fonction thyroïdienne.
- Augmentation du taux de globules rouges dans votre sang.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer **immédiatement** votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Caprelsa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Caprelsa

- La substance active est le vandétanib. Chaque comprimé contient 100 mg ou 300 mg de vandétanib.
- Les autres composants sont: hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, crospovidone (type A), povidone (K29-32), stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Caprelsa et contenu de l'emballage extérieur

Caprelsa 100 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés ronds blancs avec « Z100 » gravé sur une face.

Caprelsa 300 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés ovales blancs avec « Z300 » gravé sur une face.

Caprelsa est présenté en plaquettes de 30 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP, Amsterdam, Pays-Bas

Fabricant

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Danmark
sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel : +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Annexe IV

Conclusions scientifiques et justification de la modification de l'Autorisation ou des Autorisations de Mise sur le Marché

Conclusions scientifiques

En tenant compte du rapport d'évaluation du PRAC concernant le PSUR pour vandetanib, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au regard des données disponibles sur la Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) issues des essais cliniques, de la littérature et des signalements spontanés, incluant dans 8 cas sur 11 une chronologie suggestive/compatible, dans un cas un rechallenge positif et considérant que le Syndrome de Stevens-Johnson est déjà répertorié comme EI pour le vandétanib, le rapporteur du PRAC considère qu'une relation causale entre le vandétanib et la NET est au moins une possibilité raisonnable. La conclusion du rapporteur du PRAC est que l'information produit des médicaments contenant du vandétanib devraient être modifiées en conséquence.

Le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

Justification de la modification de l'Autorisation ou des Autorisations de Mise sur le Marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour vandetanib, l'opinion du CHMP est que le rapport bénéfice/risque du ou des médicaments contenant du vandétanib est inchangé sous réserve des modifications proposées dans l'information produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché.