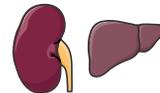




MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM ¹

- Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (ITK)** impliqués dans la croissance tumorale et l'angiogenèse, et l'évolution métastatique du cancer, notamment : MET (récepteur du facteur de croissance hépatocyttaire de nature protéique) et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF)
- Indications : pour le traitement des patients adultes atteints en monothérapie :
 - d'un **carcinome à cellules rénales (CCR) de stade avancé**, après une thérapie ciblée des récepteurs VEGF
 - d'un **carcinome hépatocellulaire (CHC)** traité antérieurement par le sorafénib



Une autre indication AMM existe mais sans prise en charge définie à ce jour.

PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES ¹

- Trois présentations sont disponibles :
 - comprimé, jaune, rond dosé à **20 mg**
 - comprimé, jaune, triangulaire dosé à **40 mg**
 - comprimé, jaune, ovale dosé à **60 mg**
- Boîte de 30 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

PRESCRIPTION ET DISPENSATION ²

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale et de cancérologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Posologie usuelle recommandée : **60 mg /jour, une fois par jour**, en continu.

Poursuite du traitement jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Adaptations possibles : réduction de la dose à 40 mg par jour, puis à 20 mg par jour.

Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade ≥ 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable (§ 4.2 RCP).

Modalités de prise : 1 prise par jour à heure fixe

Ne rien manger au moins 2h avant et jusqu'à 1h après la prise

Comprimés à avaler en entiers, sans être écrasés

- IR **légère ou modérée** : utilisé avec précaution
- IR **sévère** : non recommandé
- IH **légère ou modérée** : aucun ajustement posologique mais surveillance étroite
- IH **sévère** : non recommandé

- En cas d'oubli d'une prise de moins de 12 heures** : prendre la dose manquée et poursuivre le traitement habituellement. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas d'oubli d'une prise de plus de 12 heures** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi⁴.
- En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose, poursuivre le traitement à l'heure et à la dose habituelles le lendemain. Le noter dans le carnet de suivi⁴.

SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES ¹

NFS, plaquettes, ionogramme, protéinurie	Surveillance rapprochée les 8 premières semaines de traitement puis ensuite surveillance régulière.
Fonction thyroïdienne	Surveillance par un bilan thyroïdien régulier (risque d'hypothyroïdie).
Fonction rénale	Surveillance régulière (protéinurie, créatininémie), notamment par l'aide de bandelettes urinaires.
Fonction hépatique	Surveillance régulière (ALAT, ASAT, gammaGT et bilirubine).
Retard de cicatrisation	Examen de la cavité buccale à l'initiation et régulièrement afin de prévenir une éventuelle ostéonécrose. Le traitement doit être arrêté 28 jours avant toute chirurgie y compris dentaire.
Fonction cardiaque	Surveillance de l'ECG et de l'ionogramme (calcémie, kaliémie, magnésie) notamment pour les patients à risque. Dépistage de l'hypertension régulier et traitement si nécessaire de façon appropriée.
Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après la dernière prise.
Grossesse/ Allaitement	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse. Interrompre l'allaitement pendant le traitement et jusqu'à au moins quatre mois après la dernière prise.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse / CAT
Contre-indication	Millepertuis	↘ Concentration (C°) du cabozantinib (inefficacité)
Association déconseillée	Inducteurs du CYP3A4 Carbamazépine, phénytoïne, rifampicine...	↘ C° du cabozantinib (inefficacité)
	Inhibiteurs CYP3A4 Antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, pamplemousse...	↗ C° du cabozantinib (toxicité) → Surveillance si association inévitable
Précaution d'emploi	Résines chélatrices (colestyramine, sévélamer...)	↘ Absorption intestinale du cabozantinib (inefficacité) ; respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Substrats des transporteurs P-gp et MRP2 Substrats à risque du CYP 3A4	Possible ↗ des C° des substrats de la p-gp co-administrés (toxicité)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

P-gp : glycoprotéine-P ; MRP2 : Multidrug resistance associated protein 2

 **Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
Dermatologique	
Syndrome main-pied	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Topique émollient ± kératolytiques ± antalgiques ± dermocorticoïdes selon la forme et le grade ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation/arrêt (voir § 4.2 du RCP).
Gastro-intestinale	
Constipation	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie. Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥ 3 (constipation interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS/fièvre).
Diarrhée	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique et réhydratation selon sévérité ± anti-infectieux selon étiologie ⁴ . Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥ 3 (+ 7 selles/j) ; voir § 4.2 du RCP).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI ⁴). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥ 3 (≥ 6 vomissements/j, nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation) ; voir § 4.2 du RCP).
Hématologique	
Événements thromboemboliques veineux et artériels	Réalisation d'un doppler veineux en cas de suspicion de thrombose. Arrêt du traitement en cas d'infarctus aigu du myocarde ou autre complication thromboembolique.
Neutropénie, thrombopénie, anémie	Surveillances biologique et clinique. Informer le patient sur les symptômes évocateurs (fatigue, pâleur, essoufflement, hématomes...). Avis spécialiste pour adaptation ou suspension si grade ≥ 3 (PNN < 1G/L, plaquettes < 50 G/L, Hb < 8 g/dL) ; voir § 4.2 du RCP). Surveillance adaptée (voir page 1).
Musculo-squelettique	
Arthralgie, myalgie, dorsalgie	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique par paracétamol. Supplémentation possible par calcium, magnésium et vitamine B6.
Respiratoire	
Toux, dyspnée	Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥ 3 (symptômes sévères interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; essoufflement au repos) ; voir § 4.2 du RCP).
Troubles généraux	
Fatigue	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Rechercher une anémie. Prudence en cas de conduite de véhicules. Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥ 3 (fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne) ; voir § 4.2 du RCP).
Stomatite	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Antalgiques, bains de bouche ± anti-infectieux selon gravité ⁵ . Avis spécialiste pour adaptation du traitement ou suspension si grade ≥ 3 (ulcères ; alimentation uniquement liquide possible ; douleur sévère ; ulcérations confluentes, hémorragie au contact, incapacité à s'alimenter/s'hydrater de manière correcte) ; voir § 4.2 du RCP).
Vasculaire	
Hypertension	Règles hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Surveillance, automesure ambulatoire. Traitement symptomatique selon recommandations en vigueur. Avis spécialiste pour adaptation/arrêt (voir § 4.2 du RCP).

 D'autres EI peuvent survenir : Signes d'infection (abcès, toux, fièvre, frisson, maux de gorge, brûlures urinaires), anomalies hépatiques, protéinurie, dyspnée, toux, dysphonie, acouphènes, allongement de l'intervalle QTc... (liste non exhaustive, voir RCP).
Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 10/10/2021) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr