



Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

CABOZANTINIB - CABOMETYX®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : inhibiteur des tyrosines kinases MET1/2, VEGFR, autres	20 mg 40 mg 60 mg	

Indications AMM

Carcinome rénal (à cellules claires) avancé

en monothérapie chez les patients adultes à risque intermédiaire ou élevé non traités antérieurement en monothérapie après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR)

en association avec le nivolumab dans le traitement de 1ère ligne

Carcinome hépatocellulaire, en monothérapie, chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib
Carcinome thyroïdien différencié (CTD) localement avancé ou métastatique, en monothérapie chez les patients réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

Ne pas confondre avec le Cabozantinib en gélule commercialisé sous le nom de COMETRIQ®

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, en dehors des repas			
	< 1h 2h >	< 1h 2h >	< 1h 2h >
En continu		J1	J2
	J3	J4	J5
	J6	J7	J28

Posologie : 60 mg x 1 /jour

Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade > 3 ou de toxicité de grade 2 intolérable (selon la classification clinique internationale CTCAE).

Adaptation de dose possible de 40 à 20 mg/jour en fonction de la tolérance et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12 h

En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.

Comprimés

à avaler entiers avec un verre d'eau, sans être ni écrasés, ni coupés, ni dispersés.

à prendre à distance des repas : 1h avant ou 2h après le repas.

Conservation : pas de précautions particulières.

Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**.

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

Effets indésirables



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Infection			
Abcès	FREQUENT	1 à 4	Surveillance des signes d'alertes, notamment fièvre et frissons : consultation médicale si T° > 38,5°C Vaccination recommandée: grippe, pneumocoque. Contact avec des personnes malades à éviter
Hématologique			
Anémie, Lymphopénie, neutropénie, Thrombocytopenie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la NFS régulière. Arrêt du traitement si PNN < ou = 1 G/L, ou plaquettes < ou = 50 G/L, ou hémoglobine < ou = 8 g/dL
Endocrinien			
Hypothyroïdie	TRES FREQUENT	1 à 2	Surveillance par un bilan thyroïdien régulier
Hépatique			
Hyperbilirubinémie, Elévation des ALAT, ASAT, gamma GT			Surveillance par un bilan hépatique régulier
Pancréatique			
Elévation de l'amylase, de la lipase	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance par un bilan pancréatique régulier
Métabolisme et nutrition			
Diminution de l'appétit, hypophosphatémie, hypoalbuminémie, hypomagnésémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperkaliémie, hypocalcémie	TRES FREQUENT	1 à 4	
Hyper/hypoglycémie	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la glycémie régulière
Elévation du cholestérol sanguin, des triglycérides	TRES FREQUENT	1 – 4	Surveillance par un bilan lipidique régulier
Déshydratation	FREQUENT	1 à 2	
Système nerveux			
Céphalées, vertiges	TRES FREQUENT	1 à 2	Prescription d'antalgiques possible
Acouphènes	FREQUENT		
Cardiovasculaire			
Hypertension	TRES FREQUENT	1 à 4	Mesure quotidienne de la tension après 20 min de repos. Mesure hebdomadaire puis mensuelle au-delà du 1 ^{er} mois. Consultation médicale si : PAS > 140 ou PAD > 90 après plusieurs mesures répétées PAS > 160 ou PAD > 100 hypertension symptomatique Prescription d'un antihypertenseur possible. Adaptation posologique ou arrêt du traitement possible.
Hémorragie	TRES FREQUENT		Surveillance des patients à risques (anticoagulants, anti-agrégant plaquettaires). Interruption du traitement 4 semaines avant le geste invasif. Anti-inflammatoires à éviter.



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Embolie pulmonaire	FREQUENT	1 à 4	Suivi des patients à risque, recherche d'antécédents d'événements thromboemboliques. Médicament à arrêter en infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle cliniquement significative.
Respiratoire			
Dysphonie, dyspnée, toux	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes
Gastro-Intestinale			
Diarrhée	TRES FREQUENT	1 - 4	Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques. Arrêt du traitement si ? 4 selles / jour.
Douleurs abdominales hautes, Reflux gastro-œsophagien, Hémorroïdes	FREQUENT	1 à 4	
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 - 4	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques.
Stomatite	TRES FREQUENT	1 - 4	Alimentation adaptée en évitant les aliments acides, qui collent et très salés. En prévention, utilisation d'une brosse à dent souple, d'un bain de bouche avec bicarbonate de sodium sans adjonction d'autres produits et éviter les bains de bouches avec menthol. En curatif, prescription possible de bains de bouche avec bicarbonate et antifongique, et de topiques anesthésiants
Constipation	TRES FREQUENT	1 - 4	Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs.
Douleurs abdominales, dyspepsie, dysgueusie			Dysgueusie : Alimentation tiède ou froid, ustensile de cuisine métallique à éviter
Cutanée			
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), éruption cutanée, sécheresse cutanée	TRES FREQUENT	1 à 4	Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds Prescription possible de crèmes kératolytiques à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées
Prurit	FREQUENT	1 à 2	Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total
Alopécie et changement de couleur de cheveux			
Retard à la cicatrisation			
Musculo-squelettiques et systémiques			
Douleurs des extrémités, spasmes musculaires, arthralgie	TRES FREQUENT	1 à 4	Prescription possible d'antalgiques et d'AINS
Rénale			



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Protéinurie, élévation de la créatinine	TRES FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la fonction rénale régulière, notamment à l'aide de bandelettes urinaires.
Général			
Fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie, perte de poids	TRES FREQUENT	1 à 4	Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager.
œdème périphérique	FREQUENT	1 à 2	Surveillance de la prise de poids, habits adaptés avec vêtements, chaussettes et chaussures non serrés. Prescription possible de diurétiques.

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « [recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale](#) » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

Insuffisance hépatique : Métabolisation hépatique importante (possible cycle entéro hépatique). Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de donnée, non recommandé en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale : Elimination rénale mineure. En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, à utiliser avec précaution. En l'absence de donnée, ce traitement n'est pas recommandé en cas d'insuffisance rénale sévère. Néanmoins, aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Patients âgés : Aucune adaptation n'est requise chez les patients âgés.

Population pédiatrique Aucune donnée disponible



Bilan biologique

NFS, plaquettes, ionogramme, protéinurie de façon rapprochée pendant les 8 premières semaines de traitement.



Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la fin du traitement (contraceptif mécanique ET une autre méthode). Allaitement contre-indiqué pendant le traitement et 4 mois après la fin du traitement.



Surveillance clinique

tension artérielle, ECG

Métabolismes et transporteurs

	2C9	3A4/5	P-gp
Substrat			
Inducteur			
Inhibiteur			
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant		
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré		

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables** (Ex: +38% avec ketoconazole)



<p>Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p>Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.</p> <p>Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine)</p> <p>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc.</p> <p>Autre: Cimétidine</p>	<p>Conseil(s) : Précaution d'emploi. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association</p>
--	---

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique** (Ex: -77% avec la rifampicine)

<p>Antiépileptiques : Carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p>Antibiotiques et autres : Rifampicine, rifabutine, efavirenz, bosentan, dexaméthasone (usage systémique)</p>	<p>Conseil(s) : Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association</p>
---	--

Avec les inhibiteurs de la MRP2: **Augmentation des concentrations plasmatiques de cabozantinib**

ciclosporine, efavirenz, emtricitabine	<p>Conseil(s) : interaction théorique</p>
--	--

MEDICAMENTS DONT LA CONCENTRATION PLASMATIQUE PEUT ÊTRE AUGMENTÉE PAR LE CABOZANTINIB

Avec les médicaments substrats de la P-gp (*liste non exhaustive, anticancéreux non reportés*) :

<p>Cardiovasculaires : Digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, quinidine, clopidogrel, bisoprolol, celiprolol, diltiazem, verapamil, colchicine</p> <p>Antirétroviraux : Saquinavir, maraviroc, atorvastatine</p> <p>Immunodépresseurs : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus</p> <p>Autres: Lopéramide, ondansétron, citalopram, méthadone, phénobarbital, venlafaxine, atorvastatine, fluvastatine, repaglinide</p>	<p>Conseil(s) :</p>
---	----------------------------

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteurs du CYP 3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteurs du CYP 3A4 : Millepertuis (association contre indiquée), Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Saugue

