

# ATU NOMINATIVE

## PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés**

**Version 2 – novembre 2011**

<p><b>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec</b></p> <p><b>Unité ATU</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</b></p> <p><b>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr</b></p>	<p><b>ASTRAZENECA 1, Place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex</b></p> <p><b>Cellule ATU VANDÉTANIB</b></p> <p><b>Tél. : 01.41.29.41.81 Fax : 01.41.29.48.36</b></p>
---	--

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés, ne dispose pas à ce jour d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en France, ni en Europe.

CAPRELSA® (vandetanib), comprimés pelliculés, a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 6 avril 2011 dans le traitement du cancer médullaire de la thyroïde symptomatique ou progressif, localement avancé ou métastatique.

La demande d'AMM en Europe est en cours d'évaluation.

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

### 1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire AstraZeneca.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique destinée aux prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives (cf. annexe A) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;
- Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)).

Le laboratoire AstraZeneca a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

### 1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

## 2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés est soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### 2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

#### 2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire AstraZeneca.

AstraZeneca l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

3/ Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
Demeb/Espec  
Unité ATU

143-147 boulevard Anatole France  
93285 Saint Denis Cedex  
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11  
mail : [atu@afssaps.sante.fr](mailto:atu@afssaps.sante.fr)

4/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

## 2.1.2 Suivi médical des patients

### 2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

### 2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes D) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
**DEMEB - Espec**  
**Unité ATU**  
**143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex**  
**tel : 33 (0)1 55 87 36 11**  
**fax: 33 (0)1 55 87 36 12**  
**mail : [atu@afssaps.sante.fr](mailto:atu@afssaps.sante.fr)**

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

### 2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement ou à la fin du traitement par VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés, la fiche (cf. Annexes D) devra être retournée à l'Afssaps et au laboratoire AstraZeneca.

**Si l'arrêt du traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexe D3 ou D5). Cette fiche est adressée sans délai à :**

**AstraZeneca**  
**Service de Pharmacovigilance**  
**1, Place Renault**  
**92844 Rueil-Malmaison Cedex**  
Tél. : 01.41.29.42.00 Fax : 01.41.29.48.08  
Mails : [Patient.SafetyFrance@astrazeneca.com](mailto:Patient.SafetyFrance@astrazeneca.com)

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés .

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour l'initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire AstraZeneca accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D).

**L'expédition de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés par le laboratoire AstraZeneca sera conditionnée à la réception de ces documents.**

Toutes les commandes devront être adressées à :

<p><b>ASTRAZENECA</b> <b>1, Place Renault</b> <b>92844 Rueil-Malmaison Cedex</b> <b>Cellule ATU VANDÉTANIB</b> Tél. : 01.41.29.41.81 / Fax : 01.41.29.48.36</p> <p>Avant de transmettre toute commande par fax, il est impératif de contacter le laboratoire AstraZeneca par téléphone au numéro indiqué ci-dessus</p>
--

## 2.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place avec AstraZeneca ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évalue tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par AstraZeneca. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par AstraZeneca aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

## 2.4 Rôle du laboratoire AstraZeneca

AstraZeneca fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

AstraZeneca honore les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
  - a. Le bon de commande,
  - b. La copie de l'ATU octroyée,
  - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).
  
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour

un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU octroyée.

3- Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
- c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes D).

La Cellule ATU AstraZeneca:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Limoges chargé du suivi national de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés ,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

### **3 PHARMACOVIGILANCE**

#### **3.1 Rôle des professionnels de santé**

##### **3.1.1 Qui déclare?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

##### **3.1.2 Que déclarer?**

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

#### **EFFET INDÉSIRABLE**

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

#### **EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :**

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

### **EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU :**

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

### **MESUSAGE :**

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans la note d'information thérapeutique.

### **ABUS :**

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

### **3.1.3 Comment déclarer ?**

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).

### **3.1.4 A qui déclarer ?**

Déclarer à:

<p><b>AstraZeneca</b> <b>Service de Pharmacovigilance</b> <b>1, Place Renault</b> <b>92844 Rueil-Malmaison Cedex</b> Tél : 01.41.29.42.00 / Fax : 01.41.29.48.08 Mails : <a href="mailto:Patient.SafetyFrance@astrazeneca.com">Patient.SafetyFrance@astrazeneca.com</a></p>
---

### **3.1.5 Quand déclarer ?**

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

## **3.2 Rôle du laboratoire AstraZeneca**

AstraZeneca collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

### **3.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont AstraZeneca a connaissance**

AstraZeneca a l'obligation de transmettre immédiatement :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de Limoges)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), AstraZeneca contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

### **3.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse**

AstraZeneca établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés et une partie relative à la pharmacovigilance qui

comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés .  
Après validation par l'Afssaps, AstraZeneca transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

### **3.3 Rôle de l'Afssaps**

L'Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par AstraZeneca ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament. L'Afssaps informe AstraZeneca de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par AstraZeneca avant sa diffusion par ce dernier.

### **3.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national**

Le CRPV de Limoges a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés.

Il est destinataire (via AstraZeneca) des effets indésirables graves transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.



## **ANNEXES**

**Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur**

**Annexe B : Note d'information destinée au patient**

**Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02**

**Annexes D : Fiches de suivi médical :**

- Fiche de demande initiale de traitement
- Fiche de demande de poursuite de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de signalement de grossesse

## Annexe A :

### Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

#### 1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés.

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de vandétanib.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés se présente sous forme de comprimés pelliculés ronds, biconvexes et blancs, portant l'impression « Z100 » sur une face, et lisse sur l'autre face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés doit être prescrit et supervisé par un médecin expérimenté dans le domaine du cancer.

##### Posologie

La posologie est de 300 mg par voie orale une fois par jour.

Le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés doit être pris, chaque jour, environ à la même heure, pendant ou en dehors des repas.

##### *Adaptations de la dose*

En cas de toxicité de grade CTCAE  $\geq 3$  ou de prolongation de l'intervalle QTc à l'ECG, l'administration du VANDÉTANIB doit être temporairement arrêtée, puis reprise à une dose réduite quand les troubles ont disparu ou régressé au grade CTCAE 1 (voir également rubrique 4.4). La dose quotidienne de 300 mg peut être réduite à 200 mg (deux comprimés pelliculés à 100 mg), puis à 100 mg si nécessaire.

Les comprimés de VANDÉTANIB peuvent être dispersés dans un demi-verre (50 ml) d'eau non gazeuse. Aucun autre liquide ne doit être utilisé. Mettre le comprimé intact sans l'écraser dans l'eau, tourner de temps à autre jusqu'à ce qu'il soit dispersé (environ 10 minutes) et boire immédiatement la dispersion résultante. Mélanger tout résidu dans le verre avec un demi-verre d'eau et boire. Le liquide peut également être administré par sonde nasogastrique ou de gastrostomie.

Si le patient omet une dose, il doit la prendre dès qu'il constate son oubli, sauf si la prise suivante doit avoir lieu moins de 12 heures plus tard, auquel cas il ne doit pas prendre la dose omise. Le patient ne doit pas prendre une dose double (deux doses en même temps) afin de compenser la dose qu'il a oublié de prendre.

##### POPULATIONS PARTICULIERES

##### *Insuffisant rénal*

Une étude de pharmacocinétique chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère, modérée et sévère montre que l'exposition au vandétanib, après une dose unique est augmentée jusqu'à 1,5, 1,6 et 2 fois respectivement chez les patients ayant une atteinte légère, modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  à  $<50$  ml/min) et sévère (clairance inférieure à 30 ml/min). Les données cliniques suggèrent qu'aucun changement dans la dose de départ n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée les données sont limitées. La dose de départ pourrait donc être réduite à 200 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, cependant, la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies avec cette dose de 200 mg. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère l'utilisation de vandétanib n'est pas recommandée du fait de données limitées dans cette population.

### *Insuffisant hépatique*

Des données pharmacocinétiques suggèrent qu'aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Les données relatives aux insuffisants hépatiques (bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale) sont limitées. Le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés n'est pas indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population.

## **4.2 Contre-indications**

Hypersensibilité connue au VANDÉTANIB, ou à l'un des excipients.  
Syndrome du QT long congénital.

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

### *Allongement de l'intervalle QTc, torsades de pointes et morts subites*

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé à 300 mg/jour chez 8% des patients lors d'une étude de phase III dans le traitement du cancer médullaire thyroïdien (voir rubrique 4.8). L'allongement de l'intervalle QTc paraît dépendre de la dose. Une surveillance appropriée devra être mise en place et une interruption du traitement ainsi qu'une réduction de la dose devront être envisagées, le cas échéant.

Des cas de torsades de pointes, des tachycardies ventriculaires et des morts subites ont été rapportés chez des patients traités par VANDÉTANIB.

Un traitement par VANDÉTANIB ne doit pas être instauré chez les patients présentant un intervalle QT corrigé confirmé par ECG et supérieur à 450 msec. Le VANDÉTANIB ne doit pas être administré aux patients ayant des antécédents de torsades de pointes, un syndrome du QT long congénital, des bradycardies ou une insuffisance cardiaque. Le VANDÉTANIB n'a pas été étudié chez des patients présentant des arythmies ventriculaires ou ayant eu un antécédent d'infarctus du myocarde récent.

Un ECG et une mesure de la kaliémie, de la calcémie, de la magnésémie et du taux de TSH doivent être réalisés initialement puis 2 à 4 et 8 à 12 semaines après le début du traitement par le VANDÉTANIB et tous les trois mois par la suite.

Des ECG et analyses de sang supplémentaires doivent également être réalisés si cela est cliniquement indiqué notamment en cas de diarrhées. La kaliémie doit être maintenue à au moins 4 mEq/l. La magnésémie et la calcémie doivent être maintenues dans les limites de la normale afin de réduire le risque d'allongement de l'intervalle QTc.

L'administration de VANDÉTANIB est à éviter avec des médicaments dont l'effet de l'allongement de l'intervalle QTc est connu et/ou pouvant induire des torsades de pointes (par exemple l'arsenic, la méthadone, l'halopéridol, le cisapride, l'érythromycine IV, le torémifène, mizolastine, moxifloxacine, classe IA et III des antiarythmiques).. Cependant, en l'absence d'autre alternative, si un médicament de ce type est prescrit à un patient recevant déjà le VANDÉTANIB, un suivi ECG de l'intervalle QTc doit être réalisé de façon appropriée, en fonction de la pharmacocinétique du médicament associé.

En cours de traitement, les patients qui présentent une valeur isolée de l'intervalle QT corrigé d'au moins 500 msec doivent interrompre la prise de VANDÉTANIB. L'administration de VANDÉTANIB peut être reprise à une dose réduite après confirmation du retour de l'intervalle QTc inférieur à 450 msec.

### *Réactions cutanées*

Des éruptions et d'autres réactions cutanées (dont réactions de photosensibilité et syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire) ont été observées chez des patients qui avaient reçu le VANDÉTANIB. Elles peuvent être prises en charge par un traitement symptomatique ou par une réduction de la dose voire une interruption du traitement. Des réactions cutanées plus sévères (par exemple un syndrome de Stevens-Johnson pouvant être fatal) peuvent nécessiter une corticothérapie systémique et l'arrêt définitif du VANDÉTANIB.

Les précautions nécessaires doivent être prises afin d'éviter l'exposition au soleil (en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire) au moins 1 mois après l'arrêt du traitement.

### *Affections vasculaires cérébrales ischémiques*

Des cas d'affections vasculaires cérébrales, parfois fatales, ont été observées chez des patients traités par le VANDETANIB. Le traitement par VANDETANIB doit être interrompu en cas d'affection vasculaire cérébrale ischémique sévère.

#### *Hémorragies*

Des cas d'hémorragies, parfois fatales, ont été observées chez des patients traités par le VANDETANIB. Un traitement par VANDETANIB ne doit pas être instauré en cas d'hémoptysie  $\geq$  ½ cuillère à café de sang. Le traitement doit être interrompu en cas d'hémorragie sévère.

#### *Diarrhée*

Des diarrhées ont été observées chez des patients traités par le VANDETANIB. Un traitement anti-diarrhéique standard est recommandé. Une surveillance du ionogramme et de l'ECG doit être mise en place. En cas de diarrhée sévère (grade CTCAE 3-4), l'administration du VANDETANIB doit être interrompue jusqu'à une amélioration. Le VANDETANIB doit être ensuite réinstauré à une dose réduite (voir rubriques 4.2 et 4.8).

#### *Hypothyroïdie*

Des cas d'hypothyroïdie ont été observés chez des patients ayant reçu le VANDETANIB. Une mesure du taux de TSH doit être réalisée initialement puis 2 à 4 et 8 à 12 semaines après le début du traitement par le VANDETANIB et tous les trois mois par la suite. En cas d'apparition de symptômes d'hypothyroïdie, une mesure du taux de TSH doit être réalisée et la posologie du traitement substitutif doit être adaptée.

#### *Hypertension*

Des cas d'hypertension, y compris des crises hypertensives, ont été observés chez des patients traités par le VANDETANIB. Les patients doivent être surveillés afin de déceler une hypertension, qui doit être prise en charge. Le VANDETANIB ne doit pas être réinstauré tant que l'hypertension n'est pas médicalement contrôlée et une réduction de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.8).

#### *Insuffisance cardiaque*

Des cas d'insuffisances cardiaques (dont certains fatals) ont été observés chez des patients ayant reçu le VANDETANIB. L'arrêt temporaire ou définitif du VANDETANIB peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance cardiaque. Elle peut ne pas être réversible à l'arrêt du VANDETANIB.

#### *Élévations de l'alanine aminotransférase*

Des élévations de l'alanine aminotransférase sont fréquentes chez les patients traités par le VANDETANIB. La majorité des élévations disparaît pendant le traitement par le VANDETANIB, ou au bout d'une ou deux semaines d'interruption du traitement. Une surveillance périodique du taux d'alanine aminotransférase est recommandée chez les patients traités par le VANDETANIB.

#### *Pneumopathie interstitielle*

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été observés chez des patients traités par le VANDETANIB, et certains ont été fatals. Si un patient présente des troubles respiratoires telle une dyspnée ou une toux en association à une fièvre, le traitement par le VANDETANIB doit être interrompu et des explorations doivent être rapidement initiés. Si une pneumopathie interstitielle est confirmée, le VANDETANIB doit être définitivement arrêté et le patient doit être traité de façon adéquate.

#### *Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible*

Un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), qui comporte un syndrome d'œdème vasogénique subcortical diagnostiqué par IRM cérébrale, a été observé de façon peu fréquente sous traitement par VANDETANIB en association à une chimiothérapie ou chez des patients pédiatriques atteints de tumeur cérébrale et recevant le VANDETANIB en monothérapie. Ce syndrome doit être envisagé chez tout patient présentant l'un des troubles suivants : convulsions, céphalées, troubles visuels, confusion ou altération des fonctions mentales.

#### Insuffisance rénale

L'utilisation du vandétanib n'est pas recommandée chez les patients avec une insuffisance rénale modérée ou sévère en raison de données limitées et du fait que la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies.

#### 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 les patients avec une insuffisance hépatique, 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.

#### CTN (calcitonine) 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 déterminé, 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 de vandétanib.

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

#### Interactions pharmacocinétiques

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

Les données *in vitro* suggèrent que le vandétanib est un inducteur modéré du CYP3A4. Par conséquent, du fait qu'aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée, des précautions doivent être prises quand le vandétanib est utilisé en association avec des substrats du CYP3A4, en particulier les estroprogestatifs, les immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou le tacrolimus, les agents antinéoplasiques tels que le docétaxel et le bortézomib.

Le vandétanib est un faible inhibiteur de la pompe à efflux, P-glycoprotéine (P-gp). La co-administration du vandétanib et des médicaments excrétés par la P-gp, comme le dabigatran ou la digoxine, peuvent avoir pour conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. Les patients recevant du dabigatran ou de la digoxine et du vandétanib peuvent nécessiter une augmentation de la surveillance clinique et biologique et des ajustements appropriés de la dose, si nécessaire.

Le vandétanib est un inhibiteur du transporteur de cations organiques de type 2 (OCT-2). Par conséquent, le vandétanib est susceptible de diminuer l'élimination des médicaments connus pour être excrétés par l'OCT-2, et d'augmenter l'exposition du patient à ces médicaments. La metformine est un substrat de l'OCT-2 et les patients qui ont reçu du vandétanib et de la metformine (ou un autre substrat de l'OCT-2) devront être attentivement surveillés et, avec éventuellement une adaptation de la dose de metformine.

L'effet des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'absorption gastrointestinale du vandétanib n'a pas été déterminé. Le vandétanib montre une solubilité dépendante du pH; en conséquence, la co-administration du vandétanib et des inhibiteurs de la pompe à protons peut réduire l'exposition du patient au vandétanib. L'utilisation concomitante de ces classes thérapeutiques n'est par conséquent pas recommandée.

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

Dans une étude clinique réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante du vandétanib (une dose unique à 300 mg) avec l'itraconazole (doses répétées de 200 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a augmenté l'exposition plasmatique au vandétanib d'environ 9%. Comme la dose d'itraconazole était inférieure à la dose minimale recommandée pour inhiber le CYP3A4 (c-à-d 400 mg une fois par jour), la prudence est conseillée lorsque l'itraconazole et d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : kétoconazole, ritonavir et clarithromycine) sont associés avec le vandétanib.

Dans une étude clinique réalisée chez des sujets sains de sexe masculin, l'exposition au vandétanib a été réduite de 40%, quand il était administré avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4. Par conséquent, l'administration du vandétanib avec la rifampicine et d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 (ex : carbamazépine, phénobarbital et millepertuis) doit être évitée.

#### 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 allonger également 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 : Cisapride, érythromycine 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 aucun autre traitement adéquat, 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 additionnel à l'apparition ou l'aggravation d'une diarrhée.

Les résultats d'une étude d'interactions pharmacodynamique et pharmacocinétique 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 appropriée des anomalies sont nécessaires.

#### Antagonistes de la vitamine K

En raison du risque thromboembolique augmenté chez les patients ayant un 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 antagonistes de la vitamine 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 antagonistes de la vitamine K.

### 4.5 Fécondité, grossesse et allaitement

#### *Grossesse*

Aucune étude adéquate ou bien contrôlée du VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés n'a été menée chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal indiquent que le VANDÉTANIB pourrait être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

En cas de grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si les bénéfices potentiels pour la mère s'avèrent supérieures au risque pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement et jusqu'à au moins quatre mois après la dernière prise de VANDÉTANIB.

#### *Allaitement*

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du VANDÉTANIB chez la femme qui allaite. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec le VANDÉTANIB.

### 4.6 Effets indésirables

#### Résumé global des effets indésirables

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

#### Effets indésirables au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors d'études cliniques menées chez des patients recevant le vandétanib pour le traitement du CMT. Leur fréquence est présentée au tableau 1 : effets indésirables selon la classification des fréquences CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences). Ce tableau liste également les effets indésirables par Classes de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et les termes préférentiels. 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Cette section présente uniquement des données provenant d'études terminées où l'exposition des patients est connue.

<b>Tableau 1 Effets indésirables et Classes de Systèmes d'Organes (SOC)</b>			
<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>
<i>Infections et infestations</i>	Nasopharyngite, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, infections des voies urinaires	Pneumonie, sepsis, grippe, cystite, sinusite, laryngite, folliculite, furoncle, infection fongique, pyélonéphrite	Appendicite, infection par staphylocoques, diverticulite, cellulite, abcès de la paroi abdominale

<i>Affections endocriniennes</i>		Hypothyroïdie	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Diminution de l'appétit, hypocalcémie	Hypokaliémie, hypercalcémie, hyperglycémie, déshydratation, hyponatrémie	Malnutrition
<i>Affections psychiatriques</i>	Insomnie, dépression	Anxiété	
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées, paresthésie, dysesthésie, sensation vertigineuse	Tremblement, léthargie, perte de conscience, troubles de l'équilibre, dysgueusie	Convulsion, clonus, œdème cérébral
<i>Affections oculaires</i>	Vision trouble, changement structurel de la cornée (incluant dépôts de la cornée et opacité cornéenne)	Altération de la vision, halo coloré, photopsie, glaucome, conjonctivite, sécheresse oculaire, kératopathie	Cataracte, troubles de l'accommodation
<i>Affections cardiaques</i>	Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (*) (**)		Insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, troubles de la fréquence et du rythme, troubles de la conduction cardiaque, arythmie ventriculaire et arrêt cardiaque
<i>Affections vasculaires</i>	Hypertension	Crise hypertensive, affection vasculaire cérébrale ischémique	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Épistaxis, hémoptysie, pneumonite	Défaillance respiratoire, pneumopathie d'inhalation
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, dyspepsie	Colite, sécheresse buccale, stomatite, dysphagie, constipation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale	Pancréatite, péritonite, iléus, perforation intestinale, incontinence fécale
<i>Affections hépatobiliaires</i>		Lithiase biliaire	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Réaction de photosensibilité, éruption et autres réactions cutanées (dont acné, sécheresse cutanée, dermatite, prurit), anomalie des ongles	Syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopecie	Dermatite bulleuse
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Protéinurie, lithiase rénale	Dysurie, hématurie, défaillance rénale, pollakiurie, impériosité mictionnelle	Chromaturie, anurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Asthénie, fatigue, douleur, œdème	Fièvre	Retard de cicatrisation
<i>Investigations</i>	Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG	Augmentation du taux sérique d'ASAT et d'ALAT, perte de poids, augmentation de la créatininémie	Augmentation de l'hémoglobinémie, 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 avaient une réduction de dose suite à un allongement du QTc.

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

Des événements tels que torsades de pointes, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pneumopathie interstitielle 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 événements 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. Des examens de routine à la lampe à fente ne sont cependant pas requis chez les patients recevant le vandétanib.

A diverses durées d'exposition, les taux d'hémoglobine médians chez les patients traités par le vandétanib ont été augmentés de 0,5-1,5 g/dl par rapport à sa valeur lors de l'inclusion.

#### 4.7 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage par le VANDÉTANIB. Les effets indésirables associés à un surdosage doivent être traités de façon symptomatique.

### 5. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

Les paramètres pharmacocinétiques du VANDÉTANIB à la dose de 300 mg chez des patients atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde se sont caractérisés par une clairance d'environ 13,2 l/h, un volume de distribution d'environ 7 450 l et une demi-vie plasmatique d'environ 19 jours.

#### *Absorption*

À la suite d'une administration orale, l'absorption du VANDÉTANIB a été lente, les concentrations plasmatiques atteignant leur valeur maximale au bout d'une durée médiane de 6 heures (extrêmes : 4 et 10 heures) après la prise. Le VANDÉTANIB s'est accumulé selon un facteur multiplicateur d'environ huit lors d'administrations répétées, l'état d'équilibre étant atteint à partir d'environ deux mois.

#### *Distribution*

Le VANDÉTANIB se lie à l'albumine et à la glycoprotéine alpha-1 au niveau du sérum humain avec un taux de liaison aux protéines in vitro d'environ 90%. Le pourcentage moyen de liaison aux protéines a été de 93,7% (extrêmes : 92,2 et 95,7%) dans des échantillons plasmatiques provenant de patients atteints de cancer colorectal à l'exposition à l'état d'équilibre après 300 mg une fois par jour.

#### *Métabolisme*

À la suite d'une administration orale de <sup>14</sup>C-vandétanib, le VANDÉTANIB inchangé et ses métabolites N-oxyde et N-déméthyl-vandétanib ont été détectés dans le plasma, l'urine et les fèces. Du glucuronide conjugué a été observé à titre de 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 FM01 et FM03 contenant de la flavine. Le N-déméthyl-vandétanib et le vandétanib-N-oxyde circulent à des concentrations d'environ 11% et 1,4% de celle du vandétanib.

#### *Excrétion*

Sur une période de recueil de 21 jours après une dose unique de <sup>14</sup>C-vandétanib, environ 69% ont été récupérés dans les fèces et 25% dans l'urine. L'excrétion de la dose a été lente et a dû se poursuivre au-delà de 21 jours sur la base de la demi-vie plasmatique.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1 Liste des excipients

##### *Noyau du comprimé*

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, povidone et stéarate de magnésium.



*Pelliculage du comprimé*

Hypromellose 2910, macrogol 300 dioxyde de titane (E171).

## **6.2 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 30°C.

## ANNEXE B

### NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée aux membres de sa famille ou, le cas échéant, à la personne de confiance.

### AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

#### *VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés*

Votre médecin vous a proposé un traitement par **VANDÉTANIB 100 mg comprimés pelliculés** Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause.

Il est **indispensable que vous ou une personne de confiance lisiez attentivement la notice** dont le texte est reproduit ci-après.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés lors de votre traitement.

Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire AstraZeneca et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance.

Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges en charge du suivi national.

En application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

## AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE (ATU)

### NOTICE DESTINEE AU PATIENT

#### VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés

- ***Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.***
- ***Lisez attentivement cette notice avant d'être traité par ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.***
- ***Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.***
- ***Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.***
- ***Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.***

#### DANS CETTE NOTICE

1. Qu'est-ce que le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre le VANDÉTANIB ?
3. Comment prendre le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver le VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés ?
6. Informations supplémentaires

#### 1. QU'EST-CE QUE le VANDÉTANIB 100 mg, COMPRIMÉS PELLICULÉS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

La substance active est appelée VANDÉTANIB.

Le VANDÉTANIB est utilisé pour le traitement du cancer médullaire métastatique de la thyroïde.

Votre médecin vérifiera avant la mise en route de ce traitement que vous ne présentez pas une contre-indication à celui-ci par une prise de sang (en particulier pour évaluer votre fonction rénale) et par un électrocardiogramme.

#### 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE VANDÉTANIB 100 mg, COMPRIMÉS PELLICULÉS ?

##### Ne prenez jamais VANDÉTANIB

- si vous êtes allergique au VANDÉTANIB ou à l'un des autres composants contenus dans le comprimé (listés à la rubrique 6).
- si vous avez une anomalie cardiaque congénitale appelée « syndrome du QTc long congénital », qui est diagnostiquée au moyen d'un ECG (électrocardiogramme).

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

##### Faites attention avec VANDÉTANIB

Votre médecin sera amené à réaliser des prises de sang et des électrocardiogrammes avant puis régulièrement pendant toute la durée du traitement.

##### Prévenez votre médecin en cas :

- de maladie de cœur, de foie, de rein,
- de baisse du taux de potassium, de calcium ou de magnésium dans le sang,
- d'élévation du taux de TSH,
- d'épilepsie,
- de diarrhée,
- de problèmes de peau,
- de problèmes respiratoires,
- d'épisodes récents de toux avec présence de sang dans les crachats,
- d'hypertension.

### **Protégez-vous du soleil**

Certaines personnes prenant le VANDÉTANIB deviennent plus sensibles à la lumière du soleil, ce qui peut entraîner des atteintes de la peau à type de coups de soleil potentiellement graves.

Lors de votre traitement par le VANDÉTANIB et 4 mois après l'arrêt du traitement, protégez-vous avant d'aller à l'extérieur en appliquant toujours un écran solaire et en portant des vêtements protecteurs afin d'éviter une exposition au soleil et de lunettes.

### **Prise d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. En effet, le VANDÉTANIB peut affecter la façon dont certains médicaments agissent, et certains médicaments peuvent avoir un effet sur celui du VANDÉTANIB.

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

- l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, la clarithromycine, la rifampicine et la moxifloxicine (médicaments utilisés pour traiter les infections)
- la carbamazépine et le phénobarbital (utilisés pour contrôler les convulsions)
- l'ondansétron (utilisé pour traiter les nausées et les vomissements)
- le cisapride (utilisé pour traiter le mal d'estomac), le pimozide (utilisé pour traiter les mouvements incontrôlés répétés du corps et de la colonne vertébrale) et l'halofantrine (utilisé pour traiter le paludisme)
- les antagonistes de la vitamine K souvent appelés « fluidifiants sanguins »
- la ciclosporine et le tacrolimus (utilisés pour traiter les rejets après transplantations), la digoxine (utilisée pour traiter une fréquence cardiaque irrégulière), et la metformine (utilisée pour contrôler le sucre dans le sang)

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, parlez-en à votre médecin avant de prendre le VANDÉTANIB, car ce médicament peut être nocif pour un enfant à naître. Vous ne devez pas prendre le VANDÉTANIB si vous êtes enceinte. Les femmes susceptibles d'être enceinte doivent utiliser un moyen efficace de contraception lors de leur traitement et au cours des quatre mois suivant la dernière prise du VANDÉTANIB. Si vous allaitez, dites-le à votre médecin avant de prendre le VANDÉTANIB. Pour la sécurité de votre bébé, vous devez arrêter de l'allaiter pendant votre traitement par le VANDÉTANIB.

## **3. COMMENT PRENDRE VANDÉTANIB 100 mg, COMPRIMÉS PELLICULÉS ?**

Respectez toujours la posologie du VANDÉTANIB indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.

- La dose habituelle est de 300 mg chaque jour. Chez certains patients, la dose initiale peut être de 200 mg par jour.
- Prenez le VANDÉTANIB environ à la même heure chaque jour.
- Le VANDÉTANIB peut être pris avec ou sans aliments.

### **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 :

- Versez de l'eau plate (non gazeuse) dans un demi-verre. N'utilisez que de l'eau et aucun autre liquide.
- Mettez le comprimé dans l'eau.
- Remuez jusqu'à la dispersion du comprimé dans l'eau, ce qui peut demander environ 10 minutes.
- Buvez ensuite sans attendre.
- Afin d'assurer qu'il ne reste pas de médicament, rincez soigneusement le verre vide en le remplissant à moitié d'eau et buvez.

### **Si vous ressentez des effets indésirables :**

- Si vous présentez des effets indésirables, votre médecin pourra vous prescrire une dose plus faible du VANDÉTANIB (par exemple deux comprimés pelliculés à 100 mg ou un comprimé à 100 mg).

Si vous êtes dans ce cas, suivez attentivement les instructions de votre médecin. Les effets indésirables du VANDÉTANIB sont listés plus bas, à la rubrique 4.

**Si vous avez pris plus de VANDÉTANIB que vous n'auriez dû :**

Si vous avez pris une dose plus élevée que votre dose habituelle, contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital le plus proche.

**Si vous oubliez de prendre le VANDÉTANIB :**

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre un comprimé dépend du moment où vous devez prendre votre dose suivante :

- Si vous devez prendre votre dose suivante dans 12 heures ou plus : Prenez le comprimé oublié dès que vous vous apercevez de votre oubli. Prenez la dose suivante au moment habituel.
- Si vous devez prendre votre 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 en même temps) pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

**4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, le VANDÉTANIB peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Si vous éprouvez l'un des effets indésirables suivants, prévenez immédiatement un médecin, car vous pouvez nécessiter un traitement médical d'urgence. En cas de :**

- Diarrhée sévère : votre médecin doit réaliser des prises de sang plus fréquemment si vous avez la diarrhée.
- Accidents vasculaires cérébraux. Les signes peuvent être les suivants :
  - une faiblesse musculaire ou un engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe,
  - baisse brutale, unilatérale de la vision ou vision double,
  - troubles du langage, difficulté à parler, trouble de la compréhension,
  - troubles de l'équilibre, vertiges, troubles de la marche, manque de coordination des mouvements,
  - maux de tête inhabituels et très violents.
- Syncopes, 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 environ 8% des patients prenant du vandétanib pour un cancer médullaire de la thyroïde. Votre médecin pourra vous recommander de prendre une dose plus faible ou d'arrêter le vandétanib. Le vandétanib a été peu fréquemment associé à des modifications du rythme cardiaque engageant le pronostic vital.
- Réactions cutanées sévères affectant des surfaces étendues de votre corps. Les signes peuvent inclure une rougeur, une douleur, des ulcérations, des cloques et un détachement de la peau. Les lèvres, le nez, les yeux et les parties génitales peuvent également être atteints. Celles-ci peuvent être fréquentes (touchant moins d'1 personne sur 10) ou peu fréquentes (touchant moins d'une personne sur cent) en fonction du type de réaction cutanée.
- 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 du Vandétanib. Le SLPR est peu fréquent (touche moins d'1 personne sur 100).

**Informez immédiatement un service médical d'urgence 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 ou gêne abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit,
- Dépression, insomnie,
- Lassitude, fatigue,

- Pression artérielle élevée. Votre médecin pourra vous prescrire un médicament afin de la traiter,
- Maux de tête, sensation vertigineuse,
- Inflammation du nez, des poumons,
- Infections des voies respiratoires supérieures, des voies urinaires,
- Engourdissement ou picotement cutané, sensation anormale de la peau, anomalie des ongles, trouble cutané (sécheresse de la peau, démangeaisons, acné),
- Douleur, 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 du vandétanib, 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, fièvre, perte de poids, constipation,
- Hypertension artérielle sévère,
- Accident vasculaire cérébral ou autres situations dans lesquelles le cerveau ne reçoit pas assez de sang,
- Eruption touchant la peau des mains et des pieds (syndrome mains-pieds),
- Sécheresse ou inflammation de la bouche, difficultés à avaler,
- Inflammation ou infection des poumons, de la vessie, de l'estomac, des sinus, de la peau, des reins, grippe,
- Anxiété, tremblement, évanouissement, trouble de l'équilibre, endormissement,
- Lithiases de la vésicule biliaire,
- Défaillance rénale,
- Miction fréquente ou douloureuses, envie urgente d'uriner,
- Saignement de nez, saignement digestif, toux avec crachats sanglants,
- Sécheresse de l'œil, conjonctivite, altération de la vision, éclairs ou flashes lumineux (photopsie), vision colorée, troubles de la cornée, glaucome,
- Perte de cheveux ou de poils du corps (alopécie),
- Modification du goût des aliments (dysgueusie).

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

- Insuffisance cardiaque, troubles des battements et du rythme cardiaque voire arrêt cardiaque,
- appendicite
- Infection bactérienne de la peau, abcès de la paroi abdominale
- Malnutrition.
- Convulsions, clonus, œdème cérébral,
- Cataracte,
- Défaillance respiratoire, pneumonie due à une fausse-route,
- Obstruction intestinale par occlusion, perforation intestinale, incontinence fécale,
- Couleur anormale de l'urine, impossibilité d'uriner,
- Retard de cicatrisation, éruption à type de bulles sur la peau,
- Inflammation du pancréas (pancréatite).

#### **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,
- Modifications du rythme cardiaque (observées lors d'un ECG). Votre médecin pourra être amené à modifier voire arrêter votre traitement.
- Anomalies de votre foie ou de votre pancréas (détectées par une analyse de sang). Elles ne provoquent habituellement pas de symptômes, mais votre médecin pourra vouloir les surveiller.
- Diminution du taux de calcium, de potassium ou de sodium dans votre sang.
- Augmentation des taux de glucose 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.

## **5. COMMENT conserver VANDÉTANIB ?**

Ne pas conserver le VANDÉTANIB au-dessus de 30 °C.

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

Ne pas utiliser le VANDÉTANIB après la date de péremption mentionnée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES**

### **Que contient le comprimé de VANDÉTANIB ?**

- La substance active est le VANDÉTANIB.
- Les autres composants sont les suivants: hydrogénophosphate de calcium dihydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, povidone, stéarate de magnésium, hypromellose 2910, macrogol 300 et dioxyde de titane (E171).

### **Qu'est ce que le VANDÉTANIB et contenu de l'emballage extérieur ?**

Le comprimé de VANDÉTANIB 100 mg est un comprimé biconvexe blanc avec « Z100 » gravé sur une face et aucune mention sur l'autre.

Le VANDÉTANIB est présenté en flacon de 30 comprimés pelliculés.

## Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Disponible sur le site internet de l'afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) et  
[https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa\\_10058.do](https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10058.do)



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



### DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 b) - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé	
Date de la demande ____/____/____ J J M M A A A A	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente _____ Nom du Pharmacien : _____ Email : _____ Tél : _____ Fax : _____ Signature _____
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU :  FAX. : 01 55 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr	Cachet de la Pharmacie d'établissement

À remplir par le Médecin prescripteur responsable				
<b>Médicament concerné</b>		<b>Patient</b>		Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) :		Forme :	Nom : (3 prem. lettres) ____	Âge : ____
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) __	Poids : ____
Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :				

**En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :**

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :
  
- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.  Date : ____/____/____ J J M M A A A A	Nom du médecin prescripteur :	Cachet du Médecin
	Service :	
	Tél : _____	
	Email : _____@_____	
	Signature :	

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.



## **Annexes D : Fiches de suivi médical**

- **Annexe D1 - Fiche de demande initiale de traitement**
- **Annexe D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement**
- **Annexe D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable**
- **Annexe D4 - Fiche d'arrêt de traitement**
- **Annexe D5 - Fiche de signalement de grossesse**

**Annexe D1 - Fiche de demande initiale de traitement**

<b>VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés pelliculés</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative</b>	
Initiales patient  _ _ _  -  _ _ _  <i>nom – prénom</i>	<b>Demande Initiale</b> Page 1/2
Date de la demande initiale :  J J M M A A A A	
<b>Nom du pharmacien :</b>  Cachet de la Pharmacie d'établissement :	<b>Nom du médecin:</b> Service : Tél: Fax: Adresse mail: Signature
<b>RENSEIGNEMENTS PATIENT :</b>	
Date de naissance :  J J M M A A A A  <span style="margin-left: 100px;">Sexe : <input type="radio"/> F</span> <span style="margin-left: 100px;"><input type="radio"/> M</span> <span style="margin-left: 100px;">Poids (kg) :  _ _ _ </span>	
<b>SITUATION CLINIQUE :</b>	
<b><u>Cancer médullaire de la thyroïde</u></b>	
Date de confirmation du diagnostic :  J J M M A A A A  Préciser s'il s'agit d'une forme : <input type="checkbox"/> Héritaire <input type="checkbox"/> Sporadique <input type="checkbox"/> Non documenté	
Extension de la maladie : <input type="checkbox"/> Localement avancée <input type="checkbox"/> Métastatique : <input type="radio"/> Foie <input type="radio"/> Poumon <input type="radio"/> Os <input type="radio"/> Autres, préciser.....	
Dosage sérique, préciser le taux au dernier dosage : <input type="checkbox"/> Calcitonine (pg/ml)..... <input type="checkbox"/> Antigène carcino-embryonnaire (pg/ml)..... <input type="checkbox"/> Autre, préciser.....	
Existence d'une HTA non contrôlée oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> : Préciser..... ...	

**VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative**

Initiales patient  
 |\_|\_|\_|\_| - |\_|\_|\_|\_|  
*nom – prénom*

**Demande Initiale**  
 Page 2/2

**Traitements antérieurs du cancer médullaire de la thyroïde :**

Chirurgie :  Oui  Non  
 Si oui, préciser :

Chimiothérapie  Oui  Non  
 Si oui, préciser le protocole thérapeutique :

Radiothérapie  Oui  Non  
 Si oui, préciser le protocole thérapeutique :

**Examens à réaliser\* avant d'initier le traitement** (consulter l'information thérapeutique):

- ECG  
 Normal ou non cliniquement significatif  
 Anormal : Préciser.....  
 Allongement de l'intervalle QTc (> 450 msec) oui  non  Préciser .....

.....  
 - Kaliémie Normal  Anormal  : Préciser.....  
 - Calcémie Normal  Anormal  : Préciser.....  
 - Magnésémie Normal  Anormal  : Préciser.....  
 - Taux de TSH Normal  Anormal  : Préciser.....  
 - Clairance de la créatinine :.....ml/mn

\* datant de moins de 1 mois

**Posologie de VANDÉTANIB prescrite :**

Posologie : .....  
 Justification de la posologie demandée si différente de 300 mg/jour : .....  
 .....  
 Traitement associé : Oui  Non   
 Si oui, préciser :

**Je soussigné Dr \_\_\_\_\_ m'engage à fournir à l'Afssaps et au laboratoire AstraZeneca à l'issue du traitement la fiche d'arrêt de traitement et TOUTE INFORMATION disponible sur :**

- L'efficacité clinique du traitement.
- La sécurité d'emploi du traitement instauré.

Date

Signature

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**

DEMEB  
 Département ESPEC / Unité ATU  
 143-147 boulevard Anatole France  
 93285 Saint Denis Cedex  
 Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

**Pour la commande de produit dans le cas d'un réapprovisionnement, une copie de cette fiche devra être adressée avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS à AstraZeneca : Tél :**

01.41.29.41.81  
 Fax : 01.41.29.48.36

**Annexe D2**

<b>VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés pelliculés</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative</b>	
Initiales patient  __ __ __  -  __ __ __  N° ATU précédente :	<b>Demande de poursuite de traitement</b> Page 1/1
Date de la demande :  JJ J J   M M A A A A A A	

<b>Nom du pharmacien :</b>  Cachet de la Pharmacie d'établissement :	<b>Nom du médecin:</b> Service : Tél: _____ Fax: _____ Signature _____
--	--

Date de début du traitement par VANDÉTANIB :  JJ J J   M M A A A A A A	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posologie du VANDÉTANIB à ce jour : .....</li> <li>• Si réductions de dose ou interruption puis reprise de traitement préciser la cause :                         <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Effet indésirable, merci de compléter la "<b>Fiche D3 de déclaration d'Effet Indésirable</b>"</li> <li><input type="radio"/> Autre, préciser .....</li> </ul> </li> </ul> En cas de réduction de dose ou interruption puis reprise de traitement, merci de remplir le tableau ci-dessous en renseignant l'historique des changements :	
<b>Date</b>	<b>Posologie</b>

<p><b>SUIVI DU PATIENT</b></p> Le patient a-t-il présenté un effet indésirable pendant le traitement par VANDÉTANIB ? <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non Si oui, préciser ..... ; <b>merci de compléter la fiche D3 de déclaration d'effet indésirable</b>																	
<p><b>Examen de suivi</b> (à réaliser 2 à 4 et 8 à 12 semaines après le début du traitement par VANDÉTANIB et tous les 3 mois par la suite pendant au mois 1 an, voir Annexe A) :</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td>- ECG</td> <td><input type="radio"/> Normal ou non cliniquement significatif</td> <td><input type="radio"/> Anormal : Préciser.....</td> </tr> <tr> <td></td> <td>    Allongement de l'intervalle QTc (&gt; <b>450 msec</b>) oui <input type="checkbox"/></td> <td>    non <input type="checkbox"/> Préciser .....</td> </tr> </table> <table style="width: 100%;"> <tr> <td>- Kaliémie</td> <td>Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....</td> </tr> <tr> <td>- Calcémie</td> <td>Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....</td> </tr> <tr> <td>- Magnésémie</td> <td>Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....</td> </tr> <tr> <td>- Taux de TSH</td> <td>Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....</td> </tr> <tr> <td>- Clairance de la créatinine</td> <td>: .....ml/mn</td> </tr> </table> <p><b>Évolution de la pathologie</b> (plusieurs réponses possibles):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Réponse objective</li> <li><input type="radio"/> Stabilisation</li> <li><input type="radio"/> Contrôle des symptômes cliniques</li> <li><input type="radio"/> Contrôle du taux de calcitonine</li> <li><input type="radio"/> Contrôle du taux de l'antigène carcino-embryonnaire</li> <li><input type="radio"/> Autre, préciser.....</li> </ul>		- ECG	<input type="radio"/> Normal ou non cliniquement significatif	<input type="radio"/> Anormal : Préciser.....		Allongement de l'intervalle QTc (> <b>450 msec</b> ) oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/> Préciser .....	- Kaliémie	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....	- Calcémie	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....	- Magnésémie	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....	- Taux de TSH	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....	- Clairance de la créatinine	: .....ml/mn
- ECG	<input type="radio"/> Normal ou non cliniquement significatif	<input type="radio"/> Anormal : Préciser.....															
	Allongement de l'intervalle QTc (> <b>450 msec</b> ) oui <input type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/> Préciser .....															
- Kaliémie	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....																
- Calcémie	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....																
- Magnésémie	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....																
- Taux de TSH	Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> : Préciser.....																
- Clairance de la créatinine	: .....ml/mn																

<b>POURSUITE DU TRAITEMENT</b>	
Posologie à laquelle vous souhaitez poursuivre le traitement :	mg/jour
Justification de la posologie demandée si différente de 300 mg/jour : .....	

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé**  
 DEMEB  
 Département ESPEC / Unité ATU  
 143-147 boulevard Anatole France  
 93285 Saint Denis Cedex  
 Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

**Pour la commande de produit dans le cas d'un réapprovisionnement, une copie de cette fiche devra être adressée avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS à AstraZeneca : Tél. : 01.41.29.41.81 Fax : 01.41.29.48.36**

**Annexe D3 - DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE**

<b>VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative</b>	
	<b>Fiche de déclaration d'effet indésirable</b> Page 1/2

<b>MEDECIN / PHARMACIEN</b>	
Nom :	Signature :
Service :	
Hôpital / Adresse :	
Téléphone :	Fax :
E-mail :	

<b>PATIENT</b>	
Initiales :  _ _ _  -  _ _  <i>nom – prénom</i>	N°ATU attribué par l'Afssaps  _ _ _ _ _ _ _ _
Date de naissance ou âge :	
Sexe :    _  Féminin    _  Masculin	Taille (cm) : ..... Poids (kg): .....

<b>ANTECEDENTS / FACTEURS DE RISQUE</b>

<b>MEDICAMENT</b>						
	<b>NOM</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Posologie (mg/jour)</b>	<b>Date début</b>	<b>Date fin</b>	<b>Indication</b>
1	VANDÉTANIB	P.O				Cancer Médullaire de la thyroïde
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

<b>VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative</b>	
Initiales patient  _ _ _ _  -  _ _ _ _  <i>nom – prénom</i>	<b>Fiche de déclaration d'effet indésirable</b> Page 2/2
<b>EFFET(S) INDESIRABLE(S) :</b> Diagnostic de(s) Effet(s) Indésirable(s) (Si diagnostic inconnu, indiquer le(s) symptôme(s))	

Effet indésirable	Date de début	Date de fin ou durée	Gravité*	Évolution*	Relation avec VANDÉTANIB OUI / NON

**\*Gravité**

- 0 Non Grave
- 1 Evénement médical important
- 2 Hospitalisation/Prolongation d'hospitalisation
- 3 Invalidité/Incapacité permanente ou significative
- 4 Menace vitale
- 5 Décès

**\*Evolution**

- 1 Guérison complète
- 2 En cours de guérison
- 3 Non Guéri
- 4 Guérison avec séquelles
- 5 Inconnue
- 6 Décès sans rapport avec l'effet
- 7 Décès dû à l'effet ou auquel l'effet à pu contribuer

**Si non relié au VANDÉTANIB :**

Autres causes possibles : .....

.....

.....

**Si Décès :**

Date du décès : ...../...../.....

Cause du décès : .....

.....

.....

**Description des effets indésirables et de leur prise en charge**  
**Préciser les examens complémentaires, leurs résultats, joindre les comptes-rendus**

**A compléter par un professionnel de santé et à retourner IMMEDIATEMENT**  
**au laboratoire AstraZeneca par télécopie au 01.41.29.48.08**

**Annexe D4 - Fiche d'arrêt de traitement.**

<b>VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative</b>	
Initiales patient :  _ _ _ _  -  _ _ _  Dernier N° d'ATU :	<b>Fiche d'Arrêt de traitement</b> <b>Page 1/1</b>

<b>Nom du Médecin :</b>	
<b>Adresse :</b>	
<b>Signature :</b>	
: <b>E-mail :</b>	<b>Fax :</b>

- **Date d'arrêt du traitement :** |JJ| |MM| |AA| |AA|
- **Posologie à l'arrêt du traitement :** .....
- **Raison principale de l'arrêt du traitement :**
  - Effet thérapeutique non satisfaisant :
    - Progression tumorale
    - Progression métastatique – Préciser :
    - Progression biologique: élévation d'au moins 50% par rapport au début du traitement, confirmé par un dosage plus de 4 semaines après, de l'un ou des deux paramètres suivants :
      - Calcitonine (pg/ml), préciser .....
      - Antigène carcinoembryonnaire (pg/ml), préciser.....
  - Effet indésirable - compléter la "**Fiche D3 de déclaration d'Effet Indésirable**"
  - Grossesse- compléter la "**Fiche D5 de déclaration de grossesse** »
  - Souhait du patient d'interrompre le traitement
  - Décès (préciser la cause) : .....
    - ↳ Date du décès : |JJ| |MM| |AA| |AA|
  - Autre raison : .....

<b>HISTORIQUE DU TRAITEMENT PAR VANDÉTANIB 100 mg, comprimés pelliculés, (interruption(s) et réduction(s) de doses)</b>			
Date	Posologie	Réduction	Interruption

**A compléter et à envoyer par télécopie au laboratoire AstraZeneca : Tél : 01.41.29.41.81 Fax : 01.41.29.48.36 et à l'Afssaps unité ATU : Fax : 01.55.87.36.12**

**Annexe D5 - Fiche de signalement de grossesse.  
A compléter et à envoyer par télécopie**

<b>VANDÉTANIB, 100 mg, comprimés pelliculés Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative</b>	
Initiales patient  _ _ _  -  _ _  <i>nom – prénom</i>	<b>Signalement de grossesse</b> Page1/1
Poids (kg) :  _ _ _	N° de l'ATU en cours :  _ _ _ _ _
<p><b>SIGNALEMENT D'UNE GROSSESSE :</b></p> <p>Date du début de la grossesse:  _ _ /  _ _ / 20 _ _  ou DDR :  _ _ /  _ _ / 20 _ _ </p> <p>Date présumée de l'accouchement :  _ _ /  _ _ / 20 _ _ </p> <p>Arrêt du traitement :            <input type="radio"/> Non                            <input type="radio"/> Oui, à la date du :  _ _ /  _ _ / 20 _ _ </p> <p>Issue de la grossesse :          .....</p> <p>Coordonnées du médecin/du service qui suivra la patiente pour cette grossesse :          .....          .....          .....</p>	
<p><b>NOTIFICATEUR</b></p> <p>Nom : .....</p> <p>Service : .....</p> <p>Hôpital / Adresse : .....</p> <p>Téléphone .....</p> <p>Fax : .....</p> <p>E-mail : .....</p> <p>Date :          Signature :</p>	

A faxer au Département de Pharmacovigilance d'AstraZeneca – Fax : 01.41.29.48.08