

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos recubiertos con película
Caprelsa 300 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Caprelsa 100 mg comprimidos

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de vandetanib.

Caprelsa 300 mg comprimidos

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de vandetanib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Caprelsa 100 mg comprimidos

El comprimido de Caprelsa 100 mg es redondo, biconvexo, comprimido blanco recubierto con película y con “Z100” impreso por un lado .

Caprelsa 300 mg comprimidos

El comprimido de Caprelsa 300 mg es ovalado, biconvexo, comprimido blanco recubierto con película y con “Z300” impreso por un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Caprelsa está indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides (CMT) oncogén Reorganizado durante la Transfección (RET) mutante, agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada o metastásica.

Caprelsa está indicado en adultos, adolescentes y niños de 5 años y mayores.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de CMT y en el empleo de medicamentos antineoplásicos, así como con experiencia en la evaluación del electrocardiograma (ECG).

Estado del oncogén Reorganizado durante la Transfección (RET)

Dado que la actividad de Caprelsa, basado en los datos disponibles, se considera insuficiente en pacientes con mutación RET no identificada, la presencia de una mutación RET se debe confirmar mediante un test validado antes de comenzar el tratamiento con Caprelsa. Cuando se establece el estado mutacional RET, se deben obtener muestras de tejido si es posible en el momento del inicio del tratamiento, mejor que en el momento del diagnóstico.

Posología para CMT en pacientes adultos

La dosis recomendada es 300 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.

Si se olvida una dosis, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. Si hay menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar una dosis olvidada.

Ajustes de dosis en pacientes adultos con CMT

Se debe evaluar cuidadosamente el intervalo QTc antes del inicio del tratamiento. En el caso de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, la dosis con vandetanib debe interrumpirse al menos temporalmente y reanudarse a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o haya mejorado a CTCAE grado 1 (ver sección 4.4). La dosis diaria de 300 mg puede reducirse a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg), y después a 100 mg si fuese necesario. El paciente debe ser monitorizado apropiadamente. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas incluyendo una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente (ver sección 4.4).

Posología en pacientes pediátricos con CMT

La administración en pacientes pediátricos se debe basar en el ASC en mg/m². A los pacientes pediátricos tratados con Caprelsa y a los cuidadores de los pacientes se les debe dar la guía de dosificación e informar sobre la dosis correcta que debe ser tomada con la prescripción inicial y cada ajuste de dosis posterior. La pauta posológica recomendada y las modificaciones de la pauta se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Nomograma de administración para Ppacientes pediátricos con CMT

ASC (m ²)	Dosis de inicio (mg) ^a	Aumento de dosis (mg) ^b cuando la dosis de inicio es bien tolerada después de 8 semanas	Reducción de dosis (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 cada dos días	100 diariamente	-
0,9 - <1,2	100 diariamente	Programa de 7 días: 100-200-100-200-100-200-100	100 cada dos días
1,2 - <1,6	Programa de 7 días: 100-200-100-200-100-200-100	200 diariamente	100 diariamente
≥ 1,6	200 diariamente	300 diariamente	Programa de 7 días: 100-200-100-200-100-200-100

^a La dosis de inicio es la dosis a la cual se debe iniciar el tratamiento.

^b No se han utilizado dosis mayores de vandetanib de 150 mg/m² en ensayos clínicos en pacientes pediátricos.

^c Los pacientes con una reacción adversa que requieran una reducción de la dosis deben dejar de tomar vandetanib durante al menos una semana. La administración se puede reanudar con una dosis reducida a partir de la recuperación completa de las reacciones adversas.

Ajustes de dosis en pacientes pediátricos con CMT

- En el caso de CTCAE grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, se debe interrumpir la administración con vandetanib al menos temporalmente y reanudar a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o haya mejorado a CTCAE grado 1.
- Los pacientes que están con la dosis de inicio (^a en la Tabla 1), deben empezar de nuevo con la dosis reducida (^c en la Tabla 1).
- Los pacientes que están con aumento de dosis (^b en la Tabla 1), deben empezar de nuevo con la dosis de inicio (^a en la Tabla 1). Si ocurre otro caso de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, la administración con Caprelsa se debe interrumpir al menos temporalmente y reanudar a una dosis reducida (^c en la Tabla 1) cuando la toxicidad se haya resuelto o mejorado a CTCAE grado 1.
- Si ocurre un nuevo caso de CTCAE grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, se debe interrumpir la administración con vandetanib, de forma permanente.

El paciente se debe controlar de forma adecuada. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas que incluyen una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente (ver sección 4.4).

Duración

Vandetanib se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que los beneficios de la continuación del tratamiento no compensen los riesgos, teniendo en cuenta de esta manera la gravedad de los efectos adversos (ver secciones 4.8) en relación con el grado de estabilización clínica del estado del tumor.

Poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica

Caprelsa no se debe administrar a niños menores de 5 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Caprelsa en niños menores de 5 años. No hay datos disponibles.

No hay experiencia en pacientes pediátricos con CMT hereditario menores de 9 años (ver sección 5.1). La administración a pacientes de edades entre 5 y 18 años se debe hacer de acuerdo con el nomograma en la Tabla 1. No se han utilizado dosis de vandetanib superiores a 150 mg/m² en estudios clínicos en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados con vandetanib en pacientes mayores de 75 años con CMT.

Insuficiencia renal en pacientes adultos con CMT

Un estudio de farmacocinética en voluntarios con insuficiencia renal leve, moderada y grave muestra que la exposición a vandetanib tras una sola dosis se eleva hasta 1,5, 1,6 y 2 veces respectivamente en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min) y grave (aclaramiento por debajo de 30 ml/min) en el momento inicial (ver sección 5.2). Los datos clínicos sugieren que no se requiere un cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve. Los datos con 300 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada son limitados: se necesita disminuir la dosis a 200 mg en 5 de cada 6 pacientes debido a una reacción adversa de prolongación del intervalo QT. La dosis inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada; sin embargo no se ha establecido la seguridad y eficacia con esta dosis (ver sección 4.4). No se recomienda el uso de vandetanib en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal en pacientes pediátricos con CMT

No hay experiencia con el uso de vandetanib en pacientes pediátricos con insuficiencia renal.

Teniendo en cuenta los datos disponibles en pacientes adultos con insuficiencia renal:

- No se recomienda modificar la dosis inicial en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve
- La reducción de la dosis como se especifica en la Tabla 1 se debe utilizar en pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada. El tratamiento individual del paciente será requerido por el médico, especialmente en pacientes pediátricos con baja ASC.
- Vandetanib no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Vandetanib no está recomendado para uso en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor que 1,5 veces el límite superior de referencia (LSR), este criterio no se aplica a los pacientes con Enfermedad de Gilbert y la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), o fosfatasa alcalina (FA) superior a 2,5 veces el LSR, o mayor que 5,0 veces el LSR si el médico determina que está relacionado con metástasis hepática), debido a que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

Los datos farmacocinéticos de voluntarios sugieren que no se requiere un cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Forma de administración

Caprelsa se administra por vía oral. Para pacientes que presenten problemas para tragar, los comprimidos de vandetanib se pueden dispersar en medio vaso de agua no carbonatada. No deben usarse otros líquidos. Sin triturarlo, se echa el comprimido en el agua, se remueve hasta que se disperse (aproximadamente 10 minutos) y la dispersión resultante se bebe inmediatamente. Los restos que queden en el vaso se mezclan con medio vaso de agua, y se beben. El líquido también puede ser administrado a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Síndrome del QTc largo congénito.
- Pacientes con un intervalo QTc por encima de 480 ms.
- El uso concomitante de vandetanib con los siguientes medicamentos que se sabe que prolongan también el intervalo QTc y/o inducen “Torsades de pointes”: arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, antiarrítmicos Clase IA y III (ver sección 4.5).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En vista de los riesgos asociados, es importante limitar el uso de vandetanib a pacientes que están en una necesidad real de tratamiento, es decir con un desarrollo sintomático-agresivo de la enfermedad. Tanto la enfermedad sintomática como la enfermedad progresiva sola, no es suficiente para dar lugar a la necesidad de tratamiento con vandetanib. La tasa de cambio en niveles de biomarcadores tales como calcitonina (CTN) y/o antígeno carcinoembrionario (CEA), así como la tasa de cambio del volumen del tumor durante la espera en observación, podrían ayudar a identificar no sólo pacientes en necesidad de tratamiento sino también el momento óptimo para comenzar este tratamiento con vandetanib.

Prolongación del QTc y “Torsades de Pointes”

Vandetanib a una dosis de 300 mg está asociado a una prolongación en el QTc sustancial y dependiente de la concentración (media 28 ms, mediana 35 ms). Las primeras prolongaciones del QTc tuvieron lugar más frecuentemente en los 3 primeros meses de tratamiento, pero continuaron ocurriendo por primera vez tras este tiempo. La semivida de vandetanib (19 días) hace que esta prolongación en el intervalo QTc sea particularmente problemática (ver sección 4.8). A una dosis de 300 mg al día en el CMT, se observó una prolongación del QTc del ECG por encima de 500 ms en el 11% de los pacientes en un estudio fase III. La prolongación del QTc del ECG parece ser dosis dependiente. En pacientes a los que se ha administrado 300 mg diarios de vandetanib, se han comunicado con poca frecuencia “Torsades de pointes” y taquicardia ventricular. El riesgo de “Torsades” puede aumentar en pacientes con desequilibrio electrolítico (ver sección 4.8).

No se debe iniciar el tratamiento con vandetanib en pacientes cuyo intervalo QTc del ECG es mayor de 480 ms. No debe administrarse vandetanib a pacientes con historial de “Torsades de pointes”. No se ha estudiado vandetanib en pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente.

Se debe obtener un ECG, y los niveles séricos de potasio, calcio y magnesio y hormona estimulante del tiroides (TSH) al inicio, en las semanas 1, 3, 6 y 12 tras el inicio del tratamiento y después cada 3 meses durante un periodo de al menos un año. Este esquema debe aplicarse al periodo tras la reducción de la dosis debida a la prolongación del QTc y tras la interrupción de la dosis durante más de dos semanas. También deben obtenerse los ECGs y los análisis de sangre durante este periodo y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe continuar con la monitorización frecuente del intervalo QTc del ECG.

Se deben mantener el potasio sérico, el magnesio sérico y el calcio sérico dentro del rango normal para reducir el riesgo de prolongación del QTc del ECG. En el caso de diarrea, aumento de diarrea/deshidratación, desequilibrio electrolítico y/o función renal alterada, se requiere especialmente la monitorización adicional del QTc, electrolitos y función renal. Si el QTc aumenta notablemente pero permanece por debajo de 500 ms, se debe buscar asesoramiento del cardiólogo.

La administración de vandetanib con sustancias que se sabe que prolongan el intervalo QTc del ECG, está contraindicada o no se recomienda (ver secciones 4.3 y 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de vandetanib con ondansetrón (ver sección 4.5).

Los pacientes que desarrollen un solo valor de un intervalo QTc de ≥ 500 ms deben interrumpir el tratamiento con vandetanib. Se puede reanudar la administración a una dosis reducida tras haber confirmado la recuperación del intervalo QTc del ECG al estado de pretratamiento y haber corregido el posible desequilibrio electrolítico.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible, SEPR (Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible-SLPR)

SEPR es un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante una RM cerebral, que se ha observado poco frecuentemente con el tratamiento de vandetanib en combinación con quimioterapia. También se ha observado SEPR en pacientes en tratamiento con vandetanib como monoterapia. Este síndrome debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que presente ataques, cefalea, alteraciones visuales, confusión o función mental alterada. Se debe realizar una RM cerebral en cualquier paciente que presente ataques, confusión o estado mental alterado.

Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RACG) y otras reacciones cutáneas

Se han notificado RACG, incluida la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens Johnson (SJS) en asociación al tratamiento con vandetanib, que pueden ser amenazantes para la vida o mortales. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y tener un control cuidadoso para detectar reacciones en la piel. En caso de sospecha de SJS o NET, se debe suspender el uso de vandetanib y se debe derivar al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o NET, se debe suspender vandetanib de forma permanente y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

Se han observado reacciones de fotosensibilidad en pacientes que han recibido vandetanib. Se debe tener precaución con la exposición al sol empleando ropa protectora y/o pantalla solar debido al riesgo potencial de reacciones de fototoxicidad asociadas al tratamiento con vandetanib.

Las reacciones cutáneas de leves a moderadas pueden controlarse mediante un tratamiento sintomático o mediante la reducción de la dosis o interrupción.

Diarrea

La diarrea es un síntoma relacionado con la enfermedad así como una reacción adversa conocida de vandetanib. Se recomiendan agentes antidiarreicos de rutina para su tratamiento. Se deben monitorizar más frecuentemente el QTc y los electrolitos séricos. Si se presenta diarrea grave (CTCAE grado 3-4), se debe interrumpir vandetanib hasta que la diarrea mejore. Tras la mejoría, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hemorragia

Se debe tener precaución al administrar vandetanib a pacientes con metástasis cerebrales, ya que se ha notificado hemorragia intracraneal.

Insuficiencia cardiaca

Se ha observado insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con vandetanib. Puede ser necesaria la interrupción temporal o permanente de la terapia en pacientes con insuficiencia cardiaca. Puede que no sea reversible tras la interrupción de vandetanib. Algunos casos han sido mortales.

Hipertensión

Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva, en pacientes tratados con vandetanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar apropiadamente. Si la presión arterial elevada no se puede controlar con tratamiento clínico, no se debe reanudar vandetanib hasta que dicha presión arterial esté controlada clínicamente. Puede ser necesaria una reducción de dosis (ver sección 4.8).

Complicaciones de cicatrización de las heridas

No se han realizado estudios formales del efecto de vandetanib sobre la cicatrización de las heridas. El fallo en la cicatrización de las heridas puede ocurrir en pacientes que reciben medicamentos que inhiben la vía de señalización de VEGF y se ha informado en pacientes que reciben vandetanib. Aunque la evidencia de una duración óptima de la interrupción del tratamiento antes de la cirugía programada es muy limitada, se debe considerar la interrupción temporal de vandetanib durante al menos 4 semanas antes de la cirugía programada en función del beneficio-riesgo individual. La decisión de reanudar el tratamiento con vandetanib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en el juicio clínico de la cicatrización adecuada de la herida.

Aneurisma y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con vandetanib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia renal

Se ha notificado insuficiencia renal en pacientes tratados con vandetanib (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección 4.2).

La exposición a vandetanib aumenta en pacientes con insuficiencia renal. La dosis inicial de vandetanib debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min) y se debe controlar cuidadosamente el intervalo QT.

No se recomienda el uso de vandetanib en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento por debajo de 30 ml/min) (ver secciones 4.2, 5.1 y 5.2). No hay información disponible para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis

Pacientes con insuficiencia hepática

Vandetanib no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor que 1,5 veces el límite superior normal), debido a que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia. Los datos farmacocinéticos de voluntarios sugieren que no se requiere un cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Elevaciones de alanina aminotransferasa

Frecuentemente tienen lugar elevaciones de la alanina aminotransferasa en pacientes tratados con vandetanib. La mayoría de estos aumentos se resuelven mientras se continúa el tratamiento, otros se resuelven normalmente tras 1-2 semanas de interrupción de la terapia. Se recomienda la monitorización periódica de la alanina aminotransferasa.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se ha observado Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) en pacientes tratados con vandetanib y algunos casos han sido mortales. Si un paciente presenta síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir vandetanib e iniciar una investigación inmediata. Si se confirma la EPI, vandetanib debe interrumpirse permanentemente y el paciente debe ser tratado de forma apropiada.

Inductores del CYP3A4

Se debe evitar el uso concomitante de vandetanib con inductores potentes del CYP3A4 (tales como rifampicina, Hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital) (ver sección 4.5).

CTN menor que 500 pg/ml

No se ha determinado el beneficio de vandetanib en pacientes con CTN menor que 500 pg/ml, por lo que se debe considerar cuidadosamente su uso en dichos pacientes debido a los riesgos relacionados con el tratamiento con este fármaco.

Población pediátrica

Teniendo en cuenta las mediciones de la altura en todas las visitas, todos los niños y adolescentes en un ensayo pediátrico demostraron un crecimiento lineal mientras recibían vandetanib. Sin embargo, no están disponibles los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

Tarjeta de información para el paciente

Todos los prescriptores de Caprelsa deben estar familiarizados con la información del Médico y las Guías de Tratamiento. El prescriptor debe comentar con el paciente los riesgos de la terapia de Caprelsa. Se entregará al paciente la Tarjeta de Información para el Paciente con cada prescripción.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Efecto de vandetanib sobre otros medicamentos

En sujetos sanos, la exposición a midazolam (sustrato del CYP3A4) no se vio afectada cuando se administró junto con una dosis única de 800 mg de vandetanib.

Vandetanib es un inhibidor del transportador 2 de catión orgánico (OCT2). En sujetos sanos con OCT2 no mutado, el $AUC_{(0-t)}$ y la C_{max} para metformina (sustrato del OCT2) aumentaron un 74% y 50% respectivamente y el CL_R de metformina decreció un 52% cuando se administró junto con vandetanib. En los pacientes que reciben de manera concomitante metformina y vandetanib, se recomienda un seguimiento clínico y/o de laboratorio apropiado, ya que tales pacientes pueden requerir una dosis menor de metformina.

En sujetos sanos, el $AUC_{(0-t)}$ y la C_{max} de digoxina (sustrato de la P-gp) aumentaron un 23% y 29% respectivamente, cuando se administraron conjuntamente, debido a la inhibición de la P-gp por vandetanib. Además, el efecto bradicárdico de digoxina puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes de vandetanib. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento clínico (ej: ECG) y/o de laboratorio apropiado en los pacientes que reciben de manera concomitante digoxina y vandetanib, tales pacientes pueden requerir una dosis menor de digoxina. (Para monitorización de vandetanib, ver sección 4.2 “Posología y forma de administración” y sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En cuanto a otros sustratos de la P-gp como dabigatran, se recomienda monitorización clínica cuando se administra en combinación con vandetanib.

Efecto de otros medicamentos sobre vandetanib

En sujetos sanos, no se ha mostrado una interacción clínicamente significativa entre vandetanib (una dosis única de 300 mg) y el potente inhibidor del CYP3A4, itraconazol (dosis repetidas de 200 mg una vez al día). En sujetos varones sanos la exposición a vandetanib se redujo en un 40% cuando se administró junto con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina. Se debe evitar la administración de vandetanib con inductores potentes del CYP3A4.

En sujetos sanos, la C_{max} para vandetanib disminuyó un 15% mientras el $AUC_{(0-t)}$ para vandetanib no se vio afectado cuando se administró con omeprazol. Ni la C_{max} ni el $AUC_{(0-t)}$ para vandetanib se vieron afectados cuando se administró junto con ranitidina. Por lo tanto, no se requiere cambio en la dosis de vandetanib cuando se administra junto con omeprazol o ranitidina.

Interacciones farmacodinámicas

La excreción biliar de vandetanib inalterado es una de las vías de excreción para vandetanib.

Vandetanib no es un sustrato de la proteína 2 multifármaco resistente (MRP2), la glicoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc

Se ha mostrado que vandetanib prolonga el intervalo QTc del ECG; se han notificado “Torsades de pointes” poco frecuentemente. Por lo tanto, dependiendo de las terapias alternativas existentes, está contraindicado o no se recomienda el uso concomitante de vandetanib con medicamentos que se conoce prolongan también el intervalo QTc y/o inducen “Torsades de pointes”.

- Combinaciones contraindicadas (ver sección 4.3): cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, arsénico, antiarrítmicos Clase IA y III.
- Combinaciones no recomendadas: metadona, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamidina y lumefantrina.

Si no existe una terapia alternativa apropiada, las combinaciones no recomendadas con vandetanib pueden realizarse con monitorización adicional del intervalo QTc del ECG, evaluación de electrolitos y más control al inicio o empeoramiento de la diarrea.

Los resultados de un estudio de interacción farmacodinámica y farmacocinética, indicaron que la co-administración con ondansetrón en pacientes sanos pareció tener poco efecto en la farmacocinética de vandetanib, pero tuvo un pequeño efecto aditivo de aproximadamente 10 ms en la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ondansetrón con vandetanib. Si se administra ondansetrón con vandetanib, se requiere una estrecha monitorización de los electrolitos séricos y los ECGs, y el manejo agresivo de cualquier anomalía.

Antagonistas de la vitamina K

Debido al aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer, es frecuente el uso de anticoagulación. Teniendo en cuenta la elevada variabilidad intra-individual de la respuesta a la anticoagulación, y la posibilidad de interacción entre los antagonistas de la vitamina K y la quimioterapia, se recomienda un aumento de la frecuencia de monitorización del INR (Ratio Internacional Normalizado), si se decide tratar al paciente con antagonistas de la vitamina K.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante cuatro meses después de la última dosis.

Embarazo

Los datos sobre el uso de vandetanib durante el embarazo son limitados. Tal como se espera de sus acciones farmacológicas, vandetanib ha mostrado efectos significativos en todas las etapas de la reproducción de las hembras en ratas (ver sección 5.3).

Si se emplea vandetanib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe ser informada sobre la posibilidad de anomalías fetales o pérdida del embarazo. Sólo se debe continuar el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre sobrepasa el riesgo para el feto.

Lactancia

No hay datos sobre el uso de vandetanib en mujeres en periodo de lactancia. Vandetanib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas y se encontraron en el plasma de las crías tras su administración a las ratas en periodo de lactancia (ver sección 5.3).

La lactancia está contraindicada mientras se esté recibiendo terapia de vandetanib.

Fertilidad

En ratas, vandetanib no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos pero alteró la fertilidad en hembras (ver sección 5.3).

No se conocen los efectos sobre la reproducción en pacientes pediátricos tratados con vandetanib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios que establezcan los efectos de vandetanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado fatiga y visión borrosa y aquellos

pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento notificadas más frecuentemente han sido diarrea, erupción, náuseas, hipertensión y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

En ensayos clínicos con pacientes que recibieron vandetanib como tratamiento para el CMT y en la etapa post-comercialización, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Su frecuencia se presenta en la Tabla 2, reacciones adversas empleando la “Council for International Organizations of Medical Sciences” (CIOMS III), enumeradas por el Sistema de Clasificación de Órganos (COS) de MedDRA y en el nivel de término preferido, y luego por la clasificación de frecuencia. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas y sistema de clasificación de órganos				
Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
<i>Trastornos de infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	Neumonía, sepsis, gripe, cistitis, sinusitis, laringitis, foliculitis, forúnculo, infección fúngica, pielonefritis	Apendicitis, infección estafilocócica, diverticulitis, celulitis, absceso de la pared abdominal	
<i>Trastornos endocrinos</i>		Hipotiroidismo		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito, hipocalcemia	Hipopotasemia, hipercalcemia, hiperglucemia, deshidratación, hiponatremia	Malnutrición	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio, depresión	Ansiedad		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, parestesia, disestesia, mareo	Temblor, letargia, pérdida de conciencia, desórdenes del equilibrio, disgeusia	Convulsión, clonus, edema cerebral	
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa, cambio estructural de la córnea (incluyendo depósitos corneales y opacidad corneal)	Alteración visual, visión de halo, fotopsia, glaucoma, conjuntivitis, ojo seco, queratopatía	Catarata, trastornos de la acomodación	

<i>Trastornos cardiacos</i>	Prolongación del intervalo QTc del ECG (*) (**)		Insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, trastornos de la frecuencia y ritmo, trastornos de la conducción cardiaca, arritmia ventricular y parada cardiaca	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Crisis hipertensiva, enfermedades cerebrovasculares isquémicas		Aneurismas y disecciones arteriales
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Epistaxis, hemoptisis, neumonitis	Insuficiencia respiratoria, neumonía aspirativa	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, dispepsia	Colitis, sequedad de boca, estomatitis, disfagia, estreñimiento, gastritis, hemorragia gastrointestinal	Pancreatitis, peritonitis, íleo, perforación intestinal, incontinencia fecal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Colelitiasis		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de fotosensibilidad, erupción y otras reacciones cutáneas (incluyendo acné, sequedad cutánea, dermatitis, prurito), trastornos en las uñas	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia	Dermatitis bullosa	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (***), eritema multiforme
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Proteinuria, nefrolitiasis	Disuria, hematuria, insuficiencia renal, polaquiuria, urgencia miccional	Cromaturia, anuria	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia, fatiga, dolor, edema	Pirexia	Problemas de cicatrización	
<i>Exploraciones complementarias</i>	Prolongación del intervalo QTc del ECG	Incremento de la ALT y AST séricas, disminución de peso, incremento de la creatinina en sangre	Incremento de la hemoglobina, incremento de la amilasa sérica	

* 13,4% de los pacientes de vandetanib tuvieron QTc (de Bazett) \geq 500 ms comparado con 1,0% de los pacientes de placebo. La prolongación del QTcF fue $>$ 20 ms en más del 91% de los pacientes, $>$ 60 ms en el 35%, $>$ 100 ms en el 1,7%. El ocho por ciento de los pacientes tuvieron una reducción de dosis debido a la prolongación del QTc.

** incluyendo dos muertes en pacientes con QTc $>$ 550 ms (una debida a sepsis y una debida a insuficiencia cardiaca).

*** Ver sección 4.4

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En pacientes tratados con vandetanib en monoterapia, han tenido lugar acontecimientos tales como “Torsades de pointes”, enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal) y SEPR (SLPR). Es de esperar que éstas fueran reacciones adversas poco frecuentes en pacientes que reciben vandetanib para el CMT.

Acontecimientos oculares como visión borrosa, son frecuentes en pacientes que recibieron vandetanib para el CMT. Exámenes programados con lámpara de hendidura han puesto de manifiesto opacidades corneales (queratopatías en vórtex) en pacientes tratados; sin embargo, no se requieren exámenes de rutina con esta lámpara de hendidura en pacientes que reciben vandetanib.

A varias duraciones de exposición, la mediana de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con vandetanib aumentó en 0,5-1,5 g/dl comparado con el momento inicial.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

Población pediátrica

Datos de los ensayos clínicos pediátricos con vandetanib en CMT (ver sección 5.1) obtenidos durante el desarrollo del medicamento se limitan a 16 pacientes de 9 a 17 años de edad con carcinoma medular tiroideo hereditario (Estudio IRUSZACT0098). Aunque el tamaño del estudio es pequeño debido a la rareza del CMT en niños, se considera representativo de la población diana. Los resultados de seguridad en este ensayo son consistentes con el perfil de seguridad de vandetanib en pacientes adultos con CMT. No están disponibles los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

4.9 Sobredosis

No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con vandetanib y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. En estudios con voluntarios sanos y en pacientes a dosis múltiples y por encima de 300 mg, se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, como erupción cutánea, diarrea e hipertensión. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de prolongación del QTc y “Torsades de pointes”. En ensayos clínicos no se han utilizado dosis de vandetanib superiores a 150 mg/m² en pacientes pediátricos.

Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse de forma adecuada la diarrea grave. En el caso de una sobredosis, se debe interrumpir la administración adicional de dosis, y se deben tomar medidas adecuadas para asegurar que no ha tenido lugar un acontecimiento adverso, por ejemplo un ECG en las 24 horas para determinar una prolongación del QTc. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis pueden prolongarse debido a la larga semivida de vandetanib (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la protein quinasa, código ATC: L01EXE04

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Vandetanib es un potente inhibidor de las tirosinas quinasas del receptor-2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2, también conocido como receptor con dominio de inserción de quinasa [KDR]), del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del RET. Vandetanib es también un inhibidor submicromolar de la tirosina quinasa del receptor-3 del endotelio vascular.

Vandetanib inhibe la migración, proliferación y supervivencia celular endotelial del VEGF estimulado y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos *in vitro* de angiogénesis. Además, vandetanib inhibe la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) estimulado en células tumorales y células endoteliales. Vandetanib inhibe la proliferación celular EGFR dependiente y la supervivencia celular *in vitro*. Vandetanib también inhibe ambas formas activadas del RET, tipo salvaje y la mayoría de las mutadas, e inhibe significativamente la proliferación celular de las líneas celulares del CMT *in vitro*.

In vivo, la administración de vandetanib redujo la angiogénesis inducida por células tumorales, la permeabilidad de los vasos del tumor y la densidad de los microvasos del tumor, e inhibió el crecimiento tumoral de un rango de modelos de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos. Vandetanib también inhibió el crecimiento de xenoinjertos tumorales del CMT *in vivo*.

Se desconoce el mecanismo de acción preciso de vandetanib en el CMT localmente avanzado o metastásico.

Eficacia clínica en adultos

Datos clínicos del CMT

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Estudio 58) fue llevado a cabo para demostrar la seguridad y eficacia de vandetanib 300 mg versus placebo. Este estudio incluyó 331 pacientes con CMT no resecable localmente avanzado o metastásico. Sólo se incluyeron pacientes con CTN ≥ 500 pg/ml (unidades convencionales) o $\geq 146,3$ pmol/l (unidades internacionales estándar). De los pacientes incluidos en el estudio, 10 pacientes con vandetanib y 4 con placebo (4% de todos los pacientes) tuvieron un resultado de estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (WHO PS) de ≥ 2 , y 28 (12,1%) pacientes con vandetanib y 10 (10,1%) con placebo tuvieron alteración cardíaca. La alteración cardíaca se definió como pacientes con anomalía cardiovascular previa.

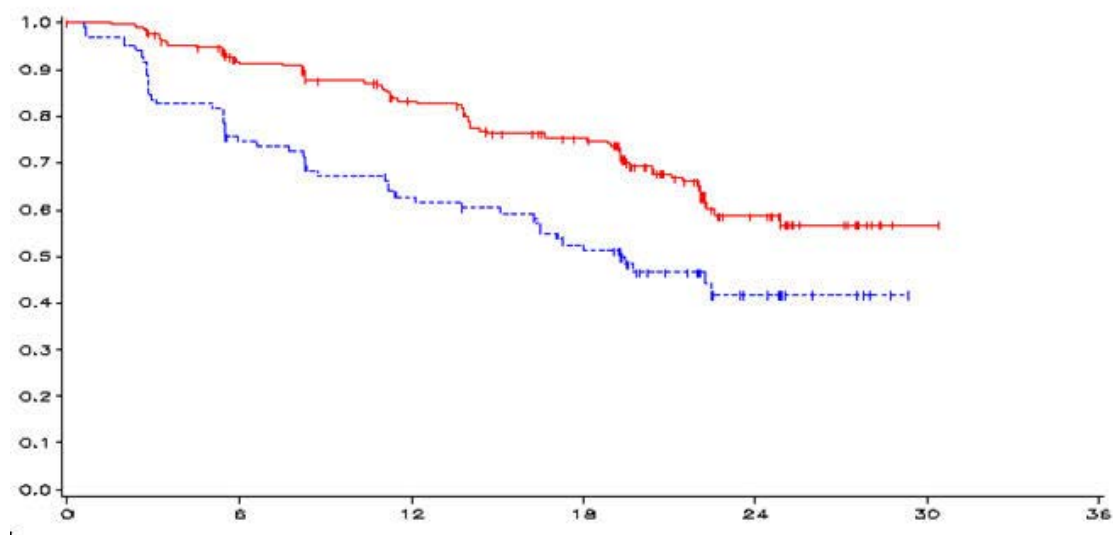
El objetivo principal de este estudio fue demostrar una mejora en la supervivencia libre de progresión (SLP) con vandetanib comparado con placebo. Las variables secundarias fueron evaluación de la tasa de respuesta objetiva global (TRO), tasa de control de la enfermedad (TCE) definida como respuesta parcial (RP) o respuesta completa (RC) o enfermedad estable (EE) que dure al menos 24 semanas, duración del tiempo de respuesta (DTR), tiempo hasta el empeoramiento del dolor basado en la escala de peor dolor “Brief Pain Inventory (BPI)”, y supervivencia global (SG). La variable primaria SLP, la TRO y la TCE se basaron en la revisión ciega independiente y centralizada de los datos de imagen. También se evaluó como variable secundaria la respuesta bioquímica con vandetanib comparada con placebo medida por CTN y CEA.

Los pacientes fueron tratados con vandetanib o placebo hasta la progresión objetiva de la enfermedad. En el momento de la progresión objetiva de la enfermedad basada en la evaluación del investigador, los pacientes interrumpieron el tratamiento ciego del estudio y tuvieron la opción de recibir vandetanib en abierto. Veintiocho de los 231 pacientes (12,1%) con vandetanib y 3 de los 99 (3,0%) con placebo interrumpieron el tratamiento debido a un acontecimiento adverso. Catorce de los 28 pacientes (50%) que interrumpieron vandetanib por un acontecimiento adverso lo hicieron sin reducción de dosis. Cinco de 6 pacientes (83%) con insuficiencia renal moderada que fueron tratados con vandetanib, tuvieron una reducción de dosis a 200 mg debido a reacción adversa; 1 paciente requirió una reducción adicional a 100 mg.

El resultado de un análisis primario de SLP mostró una mejora clínicamente significativa en dicha SLP para pacientes aleatorizados a vandetanib comparado con placebo ("Hazard Ratio" (HR)=0,46; Intervalo de Confianza (IC) del 95%=0,31-0,69; p=0,0001).

La mediana de la SLP para pacientes aleatorizados a vandetanib no se ha alcanzado; sin embargo, en base a modelos estadísticos de datos observados hasta el percentil 43^o, se predice que la mediana de la SLP sea 30,5 meses con un intervalo de confianza del 95% de 25,5 a 36,5 meses. La mediana de la SLP para pacientes aleatorizados a placebo fue 19,3 meses. A los 12 meses, la proporción de pacientes vivos y libres de progresión fue 192 (83%) para pacientes aleatorizados a vandetanib y 63 (63%) para pacientes aleatorizados a placebo. En el grupo de vandetanib, progresaron un total de 73 (32%) pacientes; 64 (28%) por progresión según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) y 9 (4%) por muerte en ausencia de progresión. Los 158 pacientes restantes (68%) fueron censurados en el análisis de SLP. En el grupo de placebo, había progresado un total de 51 (51%) pacientes: 46 (46%) por progresión RECIST y 5 (5%) por fallecimiento en ausencia de progresión. Los 49 pacientes restantes (49%) fueron censurados en el análisis de la SLP.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier de la SLP



meses	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0

n-placebo	100	71	57	45	13	0	0
-----------	-----	----	----	----	----	---	---

_____ vandetanib 300 mg, ----- placebo, eje-y=SLP, eje-x=tiempo en meses, n-vandetanib=número de pacientes a riesgo-vandetanib, n-placebo=número de pacientes a riesgo-placebo

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

SLP	N	Mediana SLP	HR	IC del 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	No alcanzada (prevista 30,5 meses)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			

El estado de supervivencia y la mediana de la supervivencia global final (81,6 meses en el grupo con vandetanib y 80,4 meses en el grupo con placebo) fueron similares en ambos grupos de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG final (HR 0,99; IC del 95,002%: 0,72; 1,38; p = 0,9750). Los resultados se deben interpretar con precaución debido al alto porcentaje de pacientes en el grupo de placebo que cambiaron al de vandetanib abierto (79,0% [79/100] de los pacientes).

La mayoría (95% de los pacientes) tuvieron enfermedad metastásica. Catorce pacientes tratados con vandetanib, y 3 con placebo, tuvieron enfermedad no resecable localmente avanzada sólo. La experiencia clínica con vandetanib en pacientes con enfermedad no resecable localmente avanzada y sin metástasis es limitada.

Se observaron ventajas estadísticamente significativas para vandetanib en cuanto a las variables secundarias de tasa de respuesta, tasa de control de la enfermedad y respuesta bioquímica.

Tabla 3: Resumen de otros hallazgos de eficacia en el estudio 58

TRG^a	N	Tasa de respuesta	OR^b	IC del 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
TCE^a	N	Tasa de respuesta	OR^b	IC del 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
Respuesta de CTN	N	Tasa de respuesta	OR^b	IC del 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
Respuesta de CEA	N	Tasa de respuesta	OR^b	IC del 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
SUPERVIVENCIA GLOBAL	N	Mediana de la SG	HR^c	IC del 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 meses	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 meses			

a Tasa de respuesta global=respuestas parciales + completas. Tasa de control de la enfermedad=tasa de respuesta + enfermedad estable a 24 semanas. El análisis por intención de tratar (ITT) incluye pacientes que recibieron vandetanib en abierto antes de la progresión de acuerdo a la lectura central.

b OR="Odds Ratio". Un valor > 1 favorece a vandetanib. El análisis se realizó empleando un modelo de regresión logística con el tratamiento como el único factor.

c HR="Hazard Ratio". Un valor <1 favorece a vandetanib. El análisis se realizó usando una prueba logrank con tratamiento como el único factor.

N=Número de acontecimientos/número de pacientes aleatorizados;

Se vio una ventaja estadísticamente significativa para vandetanib para la variable secundaria de tiempo hasta el empeoramiento del dolor (obtenido como una variable compuesta utilizando el valor de peor dolor de BPI y el uso de analgésicos opiáceos comunicado por el paciente) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR 0,61, IC del 97,5% 0,43-0,87, p<0,006: 8 vs. 3 meses). No hubo diferencias estadísticamente significativas para la variable exploratoria de diarrea (notificada como frecuencia de deposición).

Reanálisis del estado mutacional del RET en el Estudio 58

En el Estudio 58, se realizó inicialmente la determinación de la mutación del RET mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en el ensayo del Sistema de Amplificación Refractario a la Mutación (ARMS) para la mutación M918T, y la secuenciación directa del ADN para mutaciones en los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16 (lugar de la mutación M918T) en todos los pacientes esporádicos donde el ADN estaba disponible (297/298). Para el reanálisis de las muestras que carecían de la mutación M918T, las secuencias RET se enriquecieron con un reactivo Agilent SureSelect personalizado y se secuenciaron en un secuenciador Illumina. El procesamiento de los

datos y la determinación automática de las variantes de RET se llevaron a cabo utilizando la línea de producción de Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) con la curación manual de cualquier caso difícil utilizando Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Inicialmente, en 79 pacientes no se identificó la mutación M918T. De estos 79 pacientes, 69 tenían suficientes muestras de tejido para permitir un reanálisis post-hoc del estado de la mutación del RET basado en los nuevos ensayos disponibles. La mayoría de los pacientes fueron reclasificados como mutantes del RET (52/69) y a 17/69 pacientes no se les detectó ninguna mutación del RET (M918T u otra) (11 tratados con vandetanib y 6 tratados con un placebo). Los pacientes reclasificados como mutantes del RET (N = 52) se agruparon con los 187 pacientes identificados inicialmente como mutantes del RET, lo que dio lugar a un número total de 239 pacientes mutantes del RET (172 tratados con vandetanib y 67 tratados con un placebo). Los resultados se basaron en una revisión central ciega de las imágenes.

Tabla 4: Variable de eficacia en pacientes con mutación del RET

Variable de eficacia (Vandetanib vs placebo)	Pacientes con mutación del RET (n=239)
Tasa de respuesta objetiva	51,7% vs 14,9%
Variable de eficacia SLP HR intervalo de confianza (95%)	0,46 (0,29, 0,74)
Tasa de SLP a 2 años	55,7% vs 40,1%

Eficacia clínica en pacientes pediátricos:

Un estudio de Fase I/II, abierto, unicéntrico, de grupo único (Estudio IRUSZACT0098) evaluó la actividad de vandetanib en 16 pacientes con CMT hereditario no resecable localmente avanzado o metastásico. Las características de los pacientes al entrar en el estudio fueron las siguientes: edad media 14,2 años (intervalo 9-17 años), 50% mujeres, 50% hombres, 93,8% de raza blanca, 26,7% hispanos y 6,3% de raza negra. La mayoría de los pacientes (81,3%) habían sido sometidos a tiroidectomía total o parcial antes de la entrada en el estudio. La dosis de inicio de vandetanib fue de 100 mg/m²/día para todos los pacientes excepto para uno que empezó con 150 mg/m²/día. Después de haber tolerado bien los primeros 1 o 2 ciclos de la terapia (1 ciclo = 28 días), los pacientes restantes continuaron el tratamiento con 100 mg/m². El resultado primario de eficacia fue la TRO de acuerdo con los criterios RECIST v 1.0. La tasa de respuesta objetiva observada fue de 43,8%, de las que todas fueron respuestas parciales. El 31,3% de los pacientes tuvieron la enfermedad estable durante al menos 8 semanas. La Tasa de Control de la Enfermedad, que incluye mejor respuesta o Enfermedad Estable > 24 semanas, fue de 75,0%. No hay experiencia con Caprelsa en pacientes de 5-8 años de edad en este estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de vandetanib, la absorción es lenta y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan generalmente a una mediana de 6 horas, un rango de 4-10 horas, después de dicha administración. Vandetanib se acumula aproximadamente 8 veces tras la administración múltiple, alcanzándose el estado estacionario a partir de aproximadamente 2 meses.

Distribución

Vandetanib se une a la albúmina sérica y a la glicoproteína ácida alfa-1 humanas, siendo la unión a proteínas *in vitro* aproximadamente 90%. En muestras de plasma *ex vivo* de pacientes con cáncer colorrectal, el porcentaje medio de unión a proteínas fue 93,7% (rango 92,2 a 95,7%) en el estado estacionario de exposición tras 300 mg una vez al día. La farmacocinética de vandetanib a la dosis de 300 mg en pacientes con CMT se caracteriza por un volumen de distribución de aproximadamente 7.450 l.

Biotransformación

Tras la administración oral de vandetanib-¹⁴C, se detectaron en plasma, orina y heces vandetanib inalterado y los metabolitos vandetanib-N-óxido y N-desmetil-vandetanib. Se observó un glucurónido conjugado como un metabolito menor sólo en excreta. N-desmetil-vandetanib se produce principalmente por el CYP3A4, y vandetanib-N-óxido por los enzimas monooxigenasas que contienen flavina (FMO1 y FMO3). N-desmetil-vandetanib y vandetanib-N-óxido circulan a concentraciones de aproximadamente 11% y 1,4% de las de vandetanib.

Eliminación

La farmacocinética de vandetanib a la dosis de 300 mg en pacientes con CMT se caracteriza por un aclaramiento de aproximadamente 13,2 l/h y una semivida plasmática de aproximadamente 19 días. En un periodo de recogida de 21 días tras una sola dosis de vandetanib-¹⁴C, se recuperó aproximadamente el 69% siendo el 44% en heces y el 25% en orina. La excreción de la dosis fue lenta y sería de esperar una excreción adicional más allá de los 21 días en base a la semivida plasmática.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Un estudio de farmacocinética de dosis única en voluntarios indicó que la exposición a vandetanib está incrementada (hasta 1,5, 1,6 y 2 veces) en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave respectivamente en comparación a aquellos con una función renal normal (ver secciones 4.2, 4.4 y 4.5).

Insuficiencia hepática

Un estudio de farmacocinética de dosis única en voluntarios indicó que la insuficiencia hepática no afectó a la exposición a vandetanib. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor que 1,5 veces el límite superior normal) (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efecto de los alimentos

La exposición a vandetanib no está afectada por los alimentos.

Farmacocinética en población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos de vandetanib en pacientes pediátricos con CMT de 9-17 años fueron similares a los de adultos. La exposición a vandetanib en niños entre 5-8 años de edad con indicaciones relacionadas con glioma fue comparable a la de los pacientes con CMT de 9-18 años. La dosis a 100 mg/m²/día de la posología indicada (en función del ASC) en pediatría proporciona una exposición similar a la alcanzada en adultos a 300 mg al día.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Vandetanib no ha mostrado potencial mutagénico o clastogénico.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas de hasta 9 meses de duración, los efectos incluyeron emesis, pérdida de peso corporal y diarrea en perros, y displasia fiseal en perros jóvenes y ratas con placas de crecimiento abiertas. En ratas, se observaron efectos en los dientes, riñón y piel. Estos hallazgos ocurrieron a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes, fueron ampliamente reversibles en 4 semanas tras la interrupción de la administración y se atribuyeron a la inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o EGFR.

Los efectos observados en otros estudios incluyeron inhibición de la corriente del gen humano relacionado “ether-á-go-go” (hERG) y prolongación del intervalo QTc en perros. Se observó elevación de la presión arterial sistólica y diastólica en ratas y perros. En ratones, vandetanib demostró retrasar pero no impedir la cicatrización de heridas. Vandetanib mostró también evidencia de potencial fototóxico en un ensayo de citotoxicidad *in vitro*. En un modelo animal de cicatrización de heridas, los ratones a los que se administró vandetanib tuvieron una fuerza reducida a la rotura de piel en comparación con los controles. Esto sugiere que vandetanib enlentece pero no impide la cicatrización de heridas. No se ha determinado el intervalo apropiado entre la interrupción de vandetanib y la cirugía electiva posterior que se requiere para evitar los riesgos de alterar la cicatrización de heridas. En ensayos clínicos, un número pequeño de pacientes se sometió a cirugía mientras recibió vandetanib y no se comunicaron complicaciones de cicatrización de heridas.

Toxicología reproductiva

Vandetanib no tuvo efecto en la fertilidad de ratas macho. En un estudio de fertilidad en hembras, hubo una tendencia hacia el aumento de la irregularidad del ciclo estrogénico, una ligera reducción en la incidencia de embarazo y un aumento en la pérdida de la implantación. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas, hubo un descenso en el número de cuerpos lúteos en los ovarios de ratas que recibieron vandetanib durante 1 mes.

En ratas, la toxicidad embriofetal se evidenció como pérdida fetal, retraso en el desarrollo fetal, anomalías en los vasos del corazón y osificación precoz en algunos huesos del cráneo. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas, a dosis que producen toxicidad materna durante la gestación y/o lactancia, vandetanib aumentó la pérdida pre-nacimiento y redujo el crecimiento post-natal de la cría. Vandetanib se excretó en la leche de las ratas y se encontró en el plasma de las crías tras su administración a ratas en periodo de lactancia.

Carcinogenicidad

Vandetanib no mostró potencial carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 6 meses en ratones transgénicos rasH2. Un estudio de 2 años de carcinogenicidad en ratas se vio afectado por la baja supervivencia en el grupo de hembras a dosis altas y la exposición limitada de los animales a vandetanib; sin embargo, no se observaron efectos carcinogénicos en los animales restantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato

Celulosa microcristalina

Crospovidona (tipo A)

Povidona (K 29-32)

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa

Macrogol (300)

Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PVDC/Alu, sellados con envoltorio de aluminio, que contienen 30 comprimidos recubiertos con película cada uno.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 Febrero 2012

Fecha de la última revalidación: 15 Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de CAPRELSA en cada Estado Miembro el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, que incluye a los medios de comunicación, las modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa con las Autoridades Nacionales Competentes.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde se comercialice CAPRELSA, todos los profesionales sanitarios (PS) y los pacientes/ cuidadores que puedan prescribir, dispensar y usar CAPRELSA tengan acceso a/ se les proporcione un **material informativo** que contiene:

PS

- La Ficha Técnica (FT);
- El material informativo, que incluye:
 - Información sobre los riesgos asociados con CAPRELSA:
 - Prolongación del QTc y “Torsade de pointes”
 - Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR);
 - Anomalías en el desarrollo de los dientes y de los huesos en pacientes pediátricos
 - Errores de medicación en la población pediátrica
 - La guía de dosificación y seguimiento de los Médicos para pacientes pediátricos;
- La guía de dosificación y seguimiento para pacientes pediátricos y cuidadores de los pacientes;
- El Prospecto;
- La Tarjeta de Información para el Paciente.

Pacientes / cuidadores

- La guía de dosificación y seguimiento para pacientes pediátricos y cuidadores de los pacientes;
- El Prospecto;
- La Tarjeta de Información para el Paciente.

Los **materiales informativos para los PS** deben incluir los siguientes puntos clave:

Prolongación del QTc y “Torsade de pointes”

- CAPRELSA prolonga el intervalo QTc y puede causar “Torsades de pointes” y muerte súbita
- El tratamiento con CAPRELSA no debe iniciarse en pacientes:
 - Cuyo intervalo del QTc del ECG es mayor que 480 ms;
 - Que tienen síndrome del QTc largo congénito;
 - Que tienen un historial de “Torsades de pointes” a menos que todos los factores de riesgo que contribuyeron a esta “Torsades de pointes” hayan sido corregidos;
- La necesidad de un ECG, y los niveles séricos de potasio, calcio y magnesio y hormona estimulante del tiroides (TSH) y los tiempos y situaciones en los que se deben realizar;
- Los pacientes que desarrollen un solo valor del intervalo QTc del ECG de por lo menos 500 ms deben dejar de tomar CAPRELSA. Se puede reanudar la administración a una dosis reducida tras haber confirmado la recuperación del intervalo QTc del ECG al estado de pre-tratamiento y haber corregido el posible desequilibrio electrolítico;
- Si el QTc aumenta notablemente pero permanece por debajo de 500 ms, se debe buscar asesoramiento del cardiólogo;
- Detalles de los medicamentos en los que la co-administración de CAPRELSA está bien contraindicada o bien no recomendada;
- El papel y uso de la Tarjeta de Información para el Paciente.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) también conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

- El SEPR se debe tener en cuenta en cualquier paciente que presente ataques, cefalea, alteraciones visuales, confusión o función mental alterada. Se debe realizar una RM cerebral si cualquier paciente presenta ataques, confusión o estado mental alterado;
- La necesidad de asesorar a los pacientes sobre el riesgo del QTc prolongado y el SEPR e informarles de qué síntomas y signos deben estar pendientes y qué acciones tomar;
- El papel y uso de la Tarjeta de Información para el Paciente.

Anomalías en el desarrollo de los dientes y de los huesos en pacientes pediátricos

- En ensayos clínicos realizados en niños y adolescentes se encontró que vandetanib no perjudica el crecimiento lineal;
- Vandetanib ha mostrado efectos adversos sobre el tejido en desarrollo dependiente de vascularización, tales como los dientes y las placas de crecimiento, en estudios no clínicos;
- La necesidad de controlar estrechamente las anomalías de los dientes y de los huesos en la población pediátrica;

Errores de medicación en la población pediátrica

La guía de dosificación y seguimiento de los Médicos para pacientes pediátricos debe contener los siguientes puntos clave:

- Cómo se calcula la dosis de CAPRELSA para niños y adolescentes;
- La pautas posológicas según el área de superficie corporal del paciente (ASC), que incluye una representación visual de la pauta posológica de dos semanas por ASC;
- Cómo se utiliza /administra CAPRELSA;
- Instrucciones sobre cómo utilizar la guía de dosificación y seguimiento y el registro diario para pacientes pediátricos y cuidadores.

La guía de dosificación y seguimiento para pacientes y cuidadores de los pacientes debe contener los siguientes puntos clave:

- Qué es CAPRELSA, qué trata, cómo se administra;
- Cómo se calcula la dosis de CAPRELSA;
- Qué efectos adversos están asociados con CAPRELSA y qué seguimiento se necesita;
- Cómo utilizar la tabla del registro diario (que incluye ejemplos de un registro diario completo);
- El registro diario general durante 14 días y las copias en blanco del registro diario.

La Tarjeta de Información para el Paciente debe incluir los siguientes puntos claves:

- Información sobre los riesgos de prolongación del QTc y “Torsades de pointes” y Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR);
- Signos o síntomas de los problemas de seguridad y cuándo buscar atención de un PS;
- No dejar de tomar CAPRELSA, o cambiar la dosis sin consultar al médico;
- Datos de contacto del médico prescriptor de CAPRELSA.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos recubiertos con película
vandetanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de vandetanib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/749/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caprelsa 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos
vandetanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caprelsa 300 mg comprimidos recubiertos con película
vandetanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 300 mg de vandetanib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/749/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Caprelsa 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Caprelsa 300 mg comprimidos
vandetanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente
Caprelsa 100 mg comprimidos recubiertos con película
Caprelsa 300 mg comprimidos recubiertos con película
vandetanib

Además de este prospecto, se le proporcionará la Tarjeta de Información para el Paciente, que contiene información importante sobre seguridad que usted necesita conocer antes de que le entreguen Caprelsa y durante el tratamiento con Caprelsa.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto y la tarjeta de información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlos.
- Es importante que mantenga la Tarjeta de Información consigo durante el tratamiento.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Caprelsa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Caprelsa
3. Cómo tomar Caprelsa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Caprelsa
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Caprelsa y para qué se utiliza

Caprelsa es un tratamiento para adultos y niños de 5 años y mayores con:

Un tipo de cáncer medular de tiroides que se denomina mutante de Reorganizado durante la Transfección (RET) y que no puede ser eliminado mediante cirugía o que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Caprelsa actúa disminuyendo la velocidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos en tumores (cánceres). Esto interrumpe el aporte de alimento y oxígeno al tumor. Caprelsa puede también actuar directamente en las células cancerígenas destruyéndolas o enlenteciendo su crecimiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Caprelsa

No tome Caprelsa:

- si es alérgico a vandetanib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si tiene algún problema de corazón de nacimiento llamado “síndrome del QTc largo congénito”. Esto se observa en un electrocardiograma (ECG).
- si está en periodo de lactancia.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos: arsénico, cisaprida (empleado para el ardor de estómago), eritromicina intravenosa y moxifloxacino (empleado para tratar una

infección), toremifeno (empleado para tratar el cáncer de mama), mizolastina (empleado para tratar alergias), antiarrítmicos Clase IA y III (empleados para controlar el ritmo cardiaco).

Si alguno de los casos anteriores es aplicable a usted, no tome Caprelsa. Si no está seguro, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Caprelsa:

- Si es sensible al sol. Algunas personas que toman Caprelsa se vuelven más sensibles al sol. Esto puede provocar quemaduras solares. Mientras tome Caprelsa, protéjase cuando salga al exterior empleando siempre pantalla solar y llevando ropa para evitar la exposición al sol.
- Si tiene hipertensión arterial.
- Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
- Si necesita someterse a una intervención quirúrgica. Su médico puede considerar suspender Caprelsa si se sometiera a un procedimiento quirúrgico mayor, ya que Caprelsa puede afectar a la cicatrización de las heridas. Caprelsa puede reiniciarse una vez que haya tenido lugar una cicatrización adecuada de la herida.
- Si tiene problemas de riñón.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACGs), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación al tratamiento con vandetanib. Deje de usar Caprelsa y busque atención médica inmediatamente, si nota alguno de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves que se describen en la sección 4.

Será necesario determinar el estado del RET de su cáncer, antes de iniciar el tratamiento con Caprelsa.

Monitorización de la sangre y el corazón:

Su médico o enfermera deben realizar análisis para comprobar los niveles de potasio, calcio, magnesio y hormona estimulante del tiroides (TSH) en sangre, así como la actividad eléctrica del corazón con una prueba llamada electrocardiograma (ECG). Se le deben llevar a cabo estas pruebas:

- Antes de comenzar a tomar Caprelsa
- Regularmente durante el tratamiento con Caprelsa
- 1, 3 y 6 semanas tras comenzar Caprelsa
- 12 semanas tras comenzar Caprelsa
- Tras esto, cada 3 meses
- Si su médico o farmacéutico cambian su dosis de Caprelsa
- Si comienza a tomar medicamentos que afecten al corazón
- Tal como le indique su médico o farmacéutico

Niños

Caprelsa no se debe administrar a niños menores de 5 años.

Toma de Caprelsa con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta y plantas medicinales. Esto es porque Caprelsa puede afectar a la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre Caprelsa.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina, rifampicina y moxifloxacino (medicamentos utilizados para tratar infecciones)
- carbamazepina y fenobarbital (utilizados para controlar los ataques)
- ondansetrón (utilizado para tratar las náuseas y vómitos)
- cisaprida (utilizado para tratar la acidez de estómago), pimozida (utilizado para tratar los movimientos incontrolados y repetidos del cuerpo y los arrebatos verbales) y halofantrina y lumefantrina (utilizados para tratar la malaria)
- metadona (utilizado para tratar adicciones), haloperidol, clorpromazina, sulpirida, amisulprida y zuclopentixol (utilizados para tratar enfermedades mentales)
- pentamidina (utilizado para tratar una infección)
- antagonistas de la vitamina K y dabigatrán, frecuentemente llamados “anticoagulantes”
- ciclosporina y tacrolimus (utilizados para tratar los rechazos en los trasplantes), digoxina (utilizado para tratar el ritmo cardiaco irregular) y metformina (utilizado para controlar el azúcar en sangre)
- inhibidores de la bomba de protones (utilizados para tratar el ardor de estómago)

También encontrará esta información en la Tarjeta de Información para el Paciente que le ha entregado su médico. Es importante que guarde esta Tarjeta de Información y se la muestre a su pareja o cuidadores.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Esto se debe a que Caprelsa puede dañar al bebé. Su médico hablará con usted sobre los beneficios y riesgos de tomar Caprelsa durante este periodo.

- Si pudiera quedarse embarazada debe utilizar un método anticonceptivo eficaz cuando esté tomando Caprelsa y durante al menos cuatro meses tras la última dosis de Caprelsa.

Para la seguridad de su bebé, no debe dar el pecho durante el tratamiento con Caprelsa.

Conducción y uso de máquinas

Tenga precaución antes de conducir o usar máquinas. Tenga en cuenta que Caprelsa puede hacerle sentir cansado, débil o causar visión borrosa.

3. Cómo tomar Caprelsa

Uso en adultos

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- La dosis recomendada es 300 mg al día.
- Tome Caprelsa aproximadamente a la misma hora cada día.
- Caprelsa puede tomarse con o sin alimentos.

Uso en niños y adolescentes

El médico le informará cuántos comprimidos de Caprelsa debe administrar a su hijo. La cantidad de Caprelsa administrada dependerá del peso corporal y de la altura de su hijo. La dosis diaria total en niños no debe exceder los 300 mg. Se puede dar el tratamiento a su hijo como una dosis una vez al día, una dosis cada dos días o un programa periódico de 7 días como se indica en la guía de dosificación que le ha dado su médico. Es importante que guarde esta guía de dosificación y se la enseñe a su cuidador.

Si tiene problemas para tragar el comprimido

Si tiene problemas para tragar el comprimido, puede mezclarlo con agua de la siguiente manera:

- Coja medio vaso de agua (sin gas). Utilice sólo agua, no use ningún otro líquido.
- Coloque el comprimido en el agua.
- Remueva el comprimido hasta que se haya disuelto en el agua. Esto puede tardar unos 10 minutos.
- Bébalo entonces inmediatamente.

Para asegurar que no queda medicamento, rellene el vaso con agua hasta la mitad y bébaselo.

Si presenta efectos adversos

Si presenta efectos adversos avise siempre a su médico. Éste puede decirle que tome Caprelsa a una dosis mayor o menor (como dos comprimidos de 100 mg o un comprimido de 100 mg). Su médico puede también prescribirle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos. Los efectos adversos de Caprelsa están recogidos en la sección 4.

Si toma más Caprelsa del que debe

Si ha tomado más Caprelsa de lo prescrito, consulte con un médico o vaya a un hospital inmediatamente.

Si olvidó tomar Caprelsa

Lo que debe hacer si olvida tomar un comprimido depende de cuánto tiempo falta hasta su próxima dosis:

- **Si quedan 12 horas o más hasta su próxima dosis:** Tome el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si quedan menos de 12 horas hasta su próxima dosis:** No tome la dosis olvidada. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble (dos dosis a la vez) para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si presenta efectos adversos, su médico puede decirle que tome Caprelsa a una dosis menor. Su médico también puede prescribirle otros medicamentos que ayuden a controlar los efectos adversos.

Informe inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos - puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Debilidad, mareo o cambios en el ritmo cardíaco. Estos pueden ser signos de un cambio en la actividad eléctrica del corazón. Se aprecian en el 8% de las personas que toman Caprelsa para el cáncer medular de tiroides. Su médico puede recomendarle que tome Caprelsa a una dosis más baja o que deje de tomarlo. Caprelsa se ha asociado poco frecuentemente a cambios en el ritmo cardíaco que sean un riesgo para la vida.
- Deje de usar Caprelsa y busque atención médica inmediatamente si nota alguno de los siguientes síntomas: manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden ir precedidas de fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- Diarrea grave.
- Dificultad grave para respirar, o empeoramiento repentino de la dificultad para respirar, posiblemente con tos o temperatura elevada (fiebre). Esto puede significar que tiene una

inflamación de los pulmones denominada “enfermedad pulmonar intersticial”. Esto es poco frecuente (afecta a menos de 1 de cada 100 personas) pero puede amenazar a la vida.

- Ataques, dolor de cabeza, confusión o dificultad para concentrarse. Estos pueden ser signos de una enfermedad llamada SLPR (Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible). Estos normalmente cesan cuando se interrumpe Caprelsa. El SLPR es poco frecuente (afecta a menos de 1 de cada 100 personas).

Informe a su médico inmediatamente si aprecia cualquiera de los efectos adversos anteriores.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes (que afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Diarrea. Su médico puede prescribirle un medicamento para tratarla. Si se agrava, informe a su médico inmediatamente.
- Dolor abdominal.
- Erupción cutánea o acné.
- Depresión.
- Cansancio.
- Náuseas.
- Malestar de estómago (dispepsia).
- Alteración de las uñas.
- Vómitos.
- Pérdida de apetito (anorexia).
- Debilidad (astenia).
- Presión arterial alta. Su médico puede prescribirle un medicamento para tratarla.
- Dolor de cabeza.
- Fatiga.
- Problemas para dormir (insomnio).
- Inflamación de los conductos nasales.
- Inflamación de los principales conductos de aire a los pulmones.
- Infecciones del tracto respiratorio superior.
- Infecciones del tracto urinario.
- Insensibilidad u hormigueo de la piel.
- Sensación anormal de la piel.
- Mareo.
- Dolor.
- Hinchazón causada por el exceso de fluido (edema).
- Cálculos o depósitos de calcio en el tracto urinario (nefrolitiasis).
- Visión borrosa, incluyendo cambios leves en el ojo que pueden dar lugar a visión borrosa (opacidad corneal).
- Sensibilidad de la piel a la luz solar. Mientras tome Caprelsa, protéjase cuando salga al exterior utilizando siempre crema solar y llevando ropa para evitar la exposición al sol.

Frecuentes (que afectan a menos de 1 de cada 10 personas):

- Deshidratación.
- Presión arterial alta grave.
- Pérdida de peso.
- Ictus u otras enfermedades en las que el cerebro puede no recibir suficiente sangre.
- Un tipo de erupción que afecta las manos y pies (síndrome de mano-pie).
- Irritación de la boca (estomatitis).
- Sequedad de boca.
- Neumonía.
- Toxinas en la sangre como una complicación de infección.

- Gripe.
- Inflamación de la vejiga urinaria.
- Inflamación de los senos.
- Inflamación de la caja de voz (laringe).
- Inflamación de un folículo, especialmente un folículo de pelo.
- Forúnculo.
- Infección fúngica.
- Infección del riñón.
- Pérdida de fluido corporal (deshidratación).
- Ansiedad.
- Temblor.
- Adormecimiento.
- Desvanecimiento.
- Sensación de inestabilidad.
- Aumento de la presión en el ojo (glaucoma).
- Toser sangre.
- Inflamación del tejido pulmonar.
- Dificultad para tragar.
- Estreñimiento.
- Inflamación del revestimiento del estómago (gastritis).
- Hemorragia gastrointestinal.
- Cálculos biliares (colelitiasis).
- Dolor al orinar.
- Insuficiencia renal.
- Orinar frecuentemente.
- Deseo urgente de orinar.
- Fiebre.
- Hemorragia nasal (epistaxis).
- Sequedad ocular.
- Irritación de los ojos (conjuntivitis).
- Alteración visual.
- Visión de halo.
- Ver destellos de luz (fotopsia).
- Alteración de la córnea ocular (queratopatía).
- Un tipo de diarrea (colitis).
- Pérdida de pelo de la cabeza o cuerpo (alopecia).
- Cambios en el gusto de los alimentos (disgeusia).

Poco frecuentes (que afectan a menos de 1 de cada 100 personas):

- Insuficiencia cardíaca.
- Inflamación del apéndice (apendicitis).
- Infección bacteriana.
- Inflamación de los divertículos (pequeñas bolsas protuberantes que se pueden formar en el sistema digestivo).
- Infección bacteriana de la piel.
- Abscesos en la pared abdominal.
- Malnutrición.
- Contracción muscular involuntaria (convulsiones).
- Contracción y relajación muscular alterna rápida (clonus).
- Hinchazón del cerebro.

- Enturbiamiento de la lente del ojo.
- Alteraciones de la frecuencia y ritmo cardiaco.
- Pérdida de la función cardiaca.
- Fallo de los pulmones para funcionar normalmente.
- Neumonía que ocurre cuando inspira materia extraña en los pulmones.
- Obstrucción intestinal.
- Perforación intestinal.
- Incapacidad para controlar los movimientos intestinales.
- Color anormal de la orina.
- Ausencia de orina.
- Incapacidad para cicatrizar apropiadamente.
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Formación de ampollas en la piel (dermatitis bullosa).

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).
- Manchas rojizas no elevadas, en forma de diana o circulares en el tronco, a menudo con ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos, que pueden estar precedidas por fiebre y síntomas gripales. Estas erupciones cutáneas graves pueden ser potencialmente amenazantes para la vida (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- Una reacción cutánea que causa manchas o parches rojos en la piel, que pueden parecer un blanco o una “diana” con un centro rojo oscuro rodeado de anillos rojos más claros (eritema multiforme).

Se pueden observar los siguientes efectos adversos en los análisis que puede llevar a cabo su médico:

- Proteínas o sangre en la orina (se comprueba en un análisis de orina).
- Cambios en el ritmo cardiaco (se comprueban en un ECG). Su médico puede pedirle que deje de tomar Caprelsa o que lo tome a dosis más bajas.
- Anomalías en el hígado o páncreas (se comprueban en análisis de sangre). Esto normalmente no provoca síntomas pero puede que su médico quiera controlarlos.
- Niveles de calcio en sangre disminuidos. Puede que su médico necesite prescribir o cambiar su tratamiento de la hormona tiroidea.
- Niveles de potasio en sangre disminuidos.
- Niveles de calcio en sangre aumentados.
- Niveles de glucosa en sangre aumentados.
- Niveles de sodio en sangre disminuidos.
- Disminución de la función tiroidea.
- Niveles de glóbulos rojos en sangre aumentados.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico **inmediatamente**.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Caprelsa

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Caprelsa

- El principio activo es vandetanib. Cada comprimido contiene 100 o 300 mg de vandetanib.
- Los demás componentes son hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, celulosa microcristalina, crospovidona (tipo A), povidona (K29-32), estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol y dióxido de titanio (E171).

Aspecto del producto y contenido del envase

Caprelsa 100 mg es un comprimido recubierto con película, redondo, blanco, con “Z100” marcado por un lado.

Caprelsa 300 mg es un comprimido recubierto con película, ovalado, blanco, con “Z300” marcado por un lado.

Caprelsa se presenta en envases blíster de 30 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para vandetanib, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre necrólisis epidérmica tóxica (NET) de ensayos clínicos, literatura e informes espontáneos, incluyendo en 8/11 casos una relación temporal sugestiva/compatible, en un caso una reexposición positiva, y considerando que el síndrome de Stevens-Johnson ya está listado como reacción adversa para vandetanib, el ponente del PRAC considera que una relación causal entre vandetanib y NET es, al menos, una posibilidad razonable. El ponente del PRAC concluyó que la información sobre los productos que contienen vandetanib debe modificarse en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para vandetanib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen vandetanib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.