

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos revestidos por película.

Caprelsa 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Caprelsa 100 mg comprimidos

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de vandetanib.

Caprelsa 300 mg comprimidos

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de vandetanib

Para uma lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Caprelsa 100 mg comprimidos

O Caprelsa 100 mg comprimido é um comprimido revestido por película, branco, redondo, biconvexo, com 'Z100' gravado numa das faces.

Caprelsa 300 mg comprimidos

O Caprelsa 300 mg comprimido é um comprimido revestido por película. branco, oval, biconvexo, com "Z300" gravado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Caprelsa é indicado para o tratamento de doentes com cancro medular da tiroide (CMT) irressecável, agressivo e sintomático com mutação no gene rearranjado durante transfeção (RET), localmente avançado ou metastizado.

Caprelsa está indicado em adultos, crianças e adolescentes com 5 anos ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e vigiado por um médico com experiência no tratamento do CMT e na utilização de medicamentos antineoplásicos e experiência na avaliação de eletrocardiogramas (ECG).

Estado relativo à mutação do gene rearranjado durante a transfeção (RET)

Uma vez que o efeito de Caprelsa, com base nos dados disponíveis, é considerado insuficiente em doentes sem mutação identificada no gene RET, a presença de uma mutação no gene RET deve ser confirmada por um teste validado antes do início do tratamento com Caprelsa. Aquando da definição do estado da mutação no gene RET, devem ser recolhidas amostras de tecido, se possível, no início do tratamento ao invés de no momento do diagnóstico.

Posologia para CMT em doentes adultos

A dose recomendada é 300 mg uma vez por dia, tomada com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Se uma dose não for tomada, esta deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem

tomar uma dose a dobrar (duas doses em simultâneo) para compensar uma dose que se esqueceram de tomar.

Ajustes de dose em doentes adultos com CMT

O intervalo QTc deve ser cuidadosamente avaliado antes do início do tratamento. Em caso de toxicidade grau 3 ou mais elevada na terminologia comum para acontecimentos adversos (CTCAE) ou prolongamento do intervalo QTc no ECG, a dose de vandetanib deverá ser pelo menos temporariamente interrompida e retomada numa dose reduzida quando a toxicidade estiver resolvida ou classificada em grau 1 CTCAE (ver secção 4.4). A dose diária de 300 mg pode ser reduzida para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), e se necessário para 100 mg. O doente deve ser apropriadamente monitorizado. Devido à semivida de 19 dias, as reações adversas incluindo prolongamento do intervalo QTc, podem não ser resolvidas rapidamente (ver secção 4.4).

Posologia na população pediátrica com CMT

A dose em doentes pediátricos deve ter como base o ASC em mg/m². Aos doentes pediátricos tratados com Caprelsa e aos cuidadores dos doentes deve ser dado o guia da dosagem e ser informada a dose correta a ser tomada com a prescrição inicial e cada ajuste de dose subsequente. A dose recomendada e as alterações de dose são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Dosagem nomograma para doentes pediátricos com CMT

ASC (m ²)	Dose inicial (mg) ^a	Aumento da dose (mg) ^b quando bem tolerado após 8 semanas com a dose inicial	Redução da dose (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 a cada dois dias	100 diariamente	-
0,9 - <1,2	100 diariamente	7 dias de calendário: 100-200-100-200-100- 200-100	100 a cada dois dias
1,2 - <1,6	7 dias de calendário: 100-200-100-200-100- 200-100	200 diariamente	100 diariamente
≥ 1,6	200 diariamente	300 diariamente	7 dias de calendário: 100-200-100-200-100- 200-100

^a A dose inicial é a dose em que o tratamento deve ser iniciado

^b Doses superiores a 150 mg/m² de vandetanib não foram utilizadas em doentes pediátricos nos ensaios clínicos.

^c Doentes com uma reação adversa que requeira uma redução da dose deve parar de tomar vandetanib durante pelo menos uma semana. A dosagem pode ser reiniciada com uma dose reduzida após total recuperação da reação adversa.

Ajustes de dose em doentes pediátricos com CMT

- Em caso de toxicidade grau 3 ou mais elevada na CTCAE ou prolongamento do intervalo QTc no ECG, a dose de vandetanib deverá ser pelo menos temporariamente interrompida e retomada numa dose reduzida quando a toxicidade estiver resolvida ou classificada em grau 1 na CTCAE.
- Aos doentes que estão na dose inicial (^a na Tabela 1), deve ser recomendada a dose reduzida (^c na tabela 1)
- Doentes que estão na dose mais elevada (^b na Tabela 1) devem recomeçar na dose inicial (^a na Tabela 1). Se ocorrer outro evento de toxicidade grau 3 ou mais elevado na terminologia comum para acontecimentos adversos (CTCAE) ou prolongamento do intervalo QTc no ECG, a dose de Caprelsa deverá ser pelo menos temporariamente interrompida e retomada numa dose reduzida (^c na Tabela 1) quando a toxicidade estiver resolvida ou classificada em grau 1 na CTCAE.
- Se ocorrer um outro evento de toxicidade grau 3 ou mais elevado na CTCAE ou prolongamento do intervalo QTc no ECG a dose de vandetanib deve ser interrompida permanentemente.

O doente deve ser apropriadamente monitorizado. Devido à semivida de 19 dias, as reações adversas incluindo prolongamento do intervalo QTc, podem não ser resolvidas rapidamente (ver secção 4.4).

Duração

O vandetanib pode ser administrado até à progressão da doença ou até que os benefícios da continuação do tratamento não sejam superiores ao risco considerando assim a gravidade de efeitos adversos (ver secção 4.8) em relação ao grau de estabilização do estado clínico do tumor.

Populações especiais de doentes

População pediátrica

O Caprelsa não deve ser dado a crianças com menos de 5 anos. A segurança e eficácia do Caprelsa em crianças com menos de 5 anos de idade não foram estabelecidas.

Não há dados disponíveis.

Não há experiência em doentes pediátricos com CMT hereditário abaixo dos 9 anos de idade (ver secção 5.1). Os doentes com idades entre 5-18 anos devem tomar uma dose de acordo com o nomograma na Tabela 1. Nos ensaios clínicos não foram utilizadas doses superiores a 150 mg/m² de vandetanib em doentes pediátricos.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico na dose inicial em doentes idosos. Os dados clínicos com vandetanib em doentes com CMT e idade acima dos 75 são limitados.

Compromisso renal em doentes adultos com CMT

Um estudo farmacocinético mostrou que, em voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição ao vandetanib após uma dose única, aumentou até 1,5; 1,6 e 2 vezes nos doentes que no início apresentavam compromisso renal ligeiro, moderado (depuração da creatinina ≥ 30 até < 50 ml/min) e grave (depuração da creatinina inferior 30 ml/min), respetivamente (ver secção 5.2). Os dados clínicos sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro. Existem dados limitados com 300 mg em doentes com compromisso renal moderado: foi necessário reduzir a dose para 200 mg em 5 de 6 doentes devido a uma reação adversa de prolongamento do intervalo QT. A dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em doentes com compromisso renal moderado; contudo a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas com 200 mg (ver secção 4.4). Vandetanib não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal grave dado que os dados são limitados em doentes com compromisso renal grave, e a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

Compromisso renal em doentes pediátricos com CMT

Não há experiência com a utilização de vandetanib em doentes pediátricos com compromisso renal.

Considerando os dados disponíveis em doentes adultos com compromisso renal:

- Não é recomendada nenhuma alteração na dose inicial em doentes pediátricos com compromisso renal ligeiro
- A dose reduzida conforme especificado na Tabela 1 deve ser utilizada em doentes pediátricos com compromisso renal moderado. O médico exigirá a gestão individual do doente, especialmente em doentes pediátricos com baixa ASC.
- Vandetanib não está recomendado em doentes pediátricos com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

Não se recomenda a utilização de vandetanib em doentes adultos e pediátricos com compromisso hepático (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior do intervalo de referência (ULRR), este critério não se aplica a doentes com doença de Gilbert e alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), ou fosfatase alcalina (ALP) superior a 2,5 vezes ULRR, ou superiores a 5,0 vezes ULRR se o médico considerar estar relacionado com as metastases hepáticas,

uma vez que os dados são limitados em doentes com compromisso hepático e a segurança e eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Os dados farmacocinéticos em voluntários sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Modo de administração

Caprelsa é administrado por via oral. Para doentes com dificuldade em engolir, os comprimidos de vandetanib podem ser dispersos em meio copo de água não gaseificada. Não devem ser utilizados quaisquer outros líquidos para este efeito. O comprimido é colocado na água, sem ser esmagado, misturado até dispersão completa (aproximadamente 10 minutos), e a suspensão resultante ingerida de imediato. Quaisquer resíduos no copo devem ser misturados com meio copo de água e ingeridos. O líquido também pode ser administrado por sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Síndrome do segmento QTc longo congénito.
- Doentes com intervalo QTc acima dos 480 ms.
- Utilização concomitante de vandetanib com os seguintes medicamentos, conhecidos por também prolongarem o intervalo QTc e/ou induzirem *Torsades de pointes*: Arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina e antiarrítmicos da Classe IA e III (ver secção 4.5).
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Considerando os riscos associados, é importante limitar o tratamento com vandetanib a doentes que realmente necessitam deste tratamento, isto é, com um curso sintomático e agressivo da doença. Nem a doença sintomática nem a doença progressiva por si sós, são suficientes para justificar a necessidade de tratamento com vandetanib. A taxa de variação dos níveis dos biomarcadores como a calcitonina (CTN) e/ou o antigénio carcinoembriogénico (CEA), bem como a taxa de variação do volume do tumor durante o período de vigilância ativa, podem ajudar a identificar não só os doentes que necessitam do tratamento mas também o momento ótimo para iniciar o tratamento com vandetanib.

Prolongamento QTc e Torsades de Pointes

Numa dose de 300 mg, vandetanib está associado a um prolongamento do intervalo QTc substancial e dependente da concentração (média 28 ms, mediana 35 ms). Os primeiros prolongamentos do intervalo QTc ocorrem geralmente nos primeiros 3 meses de tratamento, mas continuam a ocorrer após este período. O tempo de semivida de vandetanib (19 dias) torna este prolongamento do intervalo QTc particularmente problemático (ver secção 4.8). Num estudo de fase III, com dose de 300 mg por dia em CMT, foi observado no ECG prolongamento do intervalo QTc acima dos 500 ms em 11% dos doentes. O prolongamento QTc no ECG parece ser dependente da dose. Foram notificados casos pouco frequentes de *Torsades de pointes* e taquicardia ventricular em doentes a tomar diariamente 300 mg de vandetanib. O risco de *Torsades* pode ser aumentado em doentes com desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.8).

O tratamento com vandetanib não pode ser iniciado em doentes cujo intervalo QTc no ECG é superior a 480 ms. Vandetanib não deve ser administrado a doentes com história clínica de *Torsades de pointes*. Vandetanib não foi estudado em doentes com arritmias ventriculares ou enfarte do miocárdio recente.

Deve ser realizado um ECG, e determinados os níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio e a hormona estimuladora da tiroide (TSH) no início do tratamento, às 1, 3, 6 e 12 semanas após início do tratamento e posteriormente a cada 3 meses até um ano de tratamento. Este calendário deve aplicar-se

ao período após a redução da dose devido ao prolongamento QTc e após interrupção da dose por mais de duas semanas. ECGs e análises ao sangue devem ser obtidos conforme indicação clínica durante este período e posteriormente. Deve continuar a fazer-se a monitorização frequente do intervalo QTc no ECG.

O potássio sérico, o magnésio sérico e o cálcio sérico devem ser mantidos dentro do intervalo normal para reduzir o risco de ECG com prolongamento QTc. Monitorização adicional do QTc, eletrólitos e função renal são especialmente necessários nos casos de diarreia, agravamento da diarreia/desidratação, desequilíbrio eletrolítico e/ou compromisso da função renal. Se o QTc aumentar acentuadamente mas ficar abaixo de 500 ms, deve ser procurado aconselhamento do cardiologista.

A administração de vandetanib com substâncias conhecidas por prolongarem o intervalo QTc é contraindicada ou não recomendada (ver secções 4.3 e 4.5).

Não é recomendado o uso concomitante de vandetanib com ondansetrom (ver secção 4.5).

Os doentes que desenvolvem isoladamente um valor do intervalo QTc \geq 500 ms devem suspender a toma de vandetanib. O tratamento com vandetanib pode ser retomado numa dose reduzida após confirmação do retorno ao estado pré-tratamento do intervalo QTc e de ter sido efetuada correção do possível desequilíbrio eletrolítico.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível, PRES (síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível-RPLS)

A PRES é uma síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticada por ressonância magnética (MRI) do cérebro, foi observada pouco frequentemente com o tratamento com vandetanib, em combinação com quimioterapia. A PRES foi também observada em doentes a receber vandetanib em monoterapia. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer doente que apresente convulsões, cefaleias, perturbações visuais, confusão ou função mental alterada. Deve ser realizada MRI do cérebro em qualquer doente que apresente convulsões, confusão ou função mental alterada.

Reações adversas cutâneas graves (SCARs) e outras reações cutâneas

Foram notificadas SCARs, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, associadas ao tratamento com vandetanib. Aquando da prescrição, os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas e devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à existência de reações cutâneas. No caso de suspeita de SSJ ou NET, o vandetanib deve ser suspenso e o doente deve ser encaminhado para uma unidade especializada para avaliação e tratamento. Se a SSJ ou NET for confirmada, o vandetanib deve ser permanentemente descontinuado e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme apropriado).

Foram observadas reações de fotossensibilidade em doentes que receberam vandetanib. Recomenda-se precaução com a exposição solar, devendo ser utilizada roupa protetora e/ou creme protetor solar devido ao potencial risco de reações de fotossensibilidade associadas ao tratamento com vandetanib.

As reações cutâneas ligeiras a moderadas podem ser controladas com tratamento sintomático, ou por redução ou interrupção da dose.

Diarreia

A diarreia é um sintoma relacionado com a doença e igualmente um efeito secundário conhecido de vandetanib. Recomenda-se o uso de antidiarreicos convencionais para o tratamento da diarreia. QTc e eletrólitos séricos devem ser monitorizados frequentemente. Em caso de aparecimento de diarreia grave (grau 3-4 CTCAE), vandetanib deve ser suspenso até à melhoria da diarreia. Após a melhoria, o tratamento pode ser retomado numa dose reduzida (ver secções 4.2 e 4.8).

Hemorragia

Recomenda-se precaução quando se administra vandetanib em doentes com metástases cerebrais, dado que foram notificados casos de hemorragia intracraniana.

Insuficiência cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca em doentes tratados com vandetanib. Descontinuação temporária ou permanente da terapêutica pode ser necessária em doentes com insuficiência cardíaca. Pode não ser reversível após interrupção de vandetanib. Em alguns casos pode ser fatal.

Hipertensão

Foi observada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, em doentes tratados com vandetanib. Os doentes devem ser monitorizados para a hipertensão e controlados de modo apropriado. Se a pressão arterial elevada não puder ser controlada com tratamento médico, vandetanib não deve ser reiniciado até que a pressão arterial esteja clinicamente controlada. Pode ser necessária redução da dose (ver secção 4.8).

Complicações na cicatrização de feridas

Não foram realizados estudos formais sobre o efeito do vandetanib na cicatrização de feridas. A cicatrização de feridas comprometida pode ocorrer em doentes que recebem medicamentos que inibem a via de sinalização do VEGF e foi notificada em doentes que receberam vandetanib. Embora as evidências de uma duração ideal de interrupção do tratamento antes da cirurgia programada sejam muito limitadas, a interrupção temporária de vandetanib deve ser considerada por pelo menos 4 semanas antes da cirurgia eletiva com base no benefício-risco individual. A decisão de retomar o vandetanib após um procedimento cirúrgico extenso deve ser baseada no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com vandetanib.

Insuficiência renal

Foi notificada insuficiência renal em doentes tratados com vandetanib (ver secção 4.8 Efeitos indesejáveis). Poderá ser necessário interromper, ajustar ou descontinuar o tratamento (ver secção 4.2).

A exposição ao vandetanib é aumentada em doentes com função renal reduzida. A dose inicial de vandetanib deve ser reduzida para 200 mg em doentes com compromisso renal moderado (depuração de creatinina ≥ 30 até < 50 ml/min) e o intervalo QT deve ser cuidadosamente monitorizado.

Vandetanib não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal grave (depuração abaixo de 30 ml/min) (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2). Não existe informação disponível para doentes com doença renal em fase terminal que necessitem de diálise.

Doentes com compromisso hepático

Não se recomenda a utilização de vandetanib em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal), uma vez que os dados são limitados em doentes com compromisso hepático e a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Os dados farmacocinéticos em voluntários sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Aumentos da alanina aminotransferase

Aumentos da alanina aminotransferase ocorrem frequentemente em doentes tratados com vandetanib. A maioria dos aumentos resolve-se na continuação do tratamento, e outros geralmente resolvem-se após 1-2 semanas de interrupção da terapêutica. Recomenda-se a monitorização periódica da alanina aminotransferase.

Doença pulmonar intersticial

Foram observados casos de doença pulmonar intersticial (ILD) em doentes tratados com vandetanib, e alguns casos foram fatais. Se um doente apresenta agravamento dos sintomas respiratórios como

dispneia, tosse e febre, o tratamento com vandetanib deve ser interrompido e deve-se proceder de imediato à observação clínica. Caso se confirme ILD, vandetanib deve ser descontinuado definitivamente e o doente tratado de forma apropriada.

Indutores do CYP3A4

O uso concomitante de vandetanib com indutores potentes do CYP3A4 (como a rifampicina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital) deve ser evitado (ver secção 4.5).

CTN inferior a 500 pg/ml

O benefício de vandetanib em doentes com CTN inferior a 500 pg/ml não foi determinado, pelo que a utilização em doentes com CTN < 500 pg/ml deve ser cuidadosamente considerada, devido aos riscos associados ao tratamento com vandetanib.

População pediátrica

Com base nas medições de altura em todas as visitas, todas as crianças e adolescentes num estudo pediátrico demonstraram crescimento linear enquanto tomavam vandetanib. No entanto, os dados de segurança a longo prazo em doentes pediátricos não estão disponíveis.

Cartão de advertência para o doente

Todos os prescritores de Caprelsa devem estar familiarizados com a Informação aos Médicos e as Linhas Orientadoras de Tratamento. Os profissionais de saúde devem discutir com os doentes os riscos da terapia com Caprelsa e dar ao doente o seu Cartão de Advertência com cada prescrição.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Efeitos de vandetanib sobre outros medicamentos

Em indivíduos saudáveis, a exposição para midazolam (substrato CYP3A4) não foi afetada quando administrado concomitantemente com uma dose única de vandetanib a 800 mg.

O vandetanib é um inibidor do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Em indivíduos saudáveis com OCT2 do tipo selvagem, a $AUC_{(0-t)}$ e a C_{max} para a metformina (substrato OCT2) aumentaram em 74% e 50%, respetivamente e a depuração renal (CL_R) de metformina diminuiu em 52% quando administrada concomitantemente com vandetanib. Recomenda-se monitorização clínica e/ou laboratorial apropriadas para doentes a receber concomitantemente metformina e vandetanib, e esses doentes podem necessitar uma dose mais baixa de metformina.

Em indivíduos saudáveis, a $AUC_{(0-t)}$ e a C_{max} para a digoxina (substrato P-gp) aumentaram em 23% e 29% respetivamente, quando administrada em conjunto devido à inibição P-gp pelo vandetanib. Igualmente, o efeito bradicárdico de digoxina pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc de vandetanib e *Torsade de Pointes*. Assim, recomenda-se monitorização clínica (p.ex. ECG) e/ou laboratorial apropriadas para doentes a receber concomitantemente digoxina e vandetanib, e esses doentes podem necessitar uma dose mais baixa de digoxina. (Para monitorização de vandetanib, ver secção 4.2 Posologia e Modo de administração e secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

No que respeita outros substratos P-gp como o dabigatrano, recomenda-se monitorização clínica quando administrado em combinação com vandetanib.

Efeitos de outros medicamentos no vandetanib

Em indivíduos saudáveis, não foi demonstrada interação clínica significativa entre vandetanib (uma dose única de 300 mg) e o potente inibidor do CYP3A4, o itraconazol (doses repetidas de 200 mg, uma vez dia). Em indivíduos masculinos saudáveis, a exposição ao vandetanib foi reduzida em 40% quando administrado em conjunto com um potente indutor do CYP3A4, a rifampicina. A administração de vandetanib com potentes indutores do CYP3A4 deve ser evitada.

Em indivíduos saudáveis, a C_{max} para vandetanib diminuiu em 15% enquanto a $AUC_{(0-t)}$ para vandetanib não foi afetada quando administrado em conjunto com omeprazol. Nem a C_{max} nem a $AUC_{(0-t)}$ para vandetanib foram afetadas quando administrado em conjunto com a ranitidina. Assim não é necessário alterar a dose de vandetanib quando vandetanib é administrado com omeprazol ou a ranitidina.

Interações farmacodinâmicas

A excreção biliar de vandetanib não alterado é uma das vias de excreção de vandetanib. Vandetanib não é um substrato da proteína associada a multiresistência do tipo 2 (MRP2), glicoproteína-P (P-gp) ou proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc

Foi demonstrado que vandetanib prolonga o intervalo QTc do ECG; foram notificados casos pouco frequentes de *Torsades de pointes*. Portanto o uso concomitante de vandetanib com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc e/ou induzirem *Torsades de pointes* é contraindicado ou não é recomendado e depende da existência de terapêuticas alternativas.

- Combinações contraindicadas (ver secção 4.3): Cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina, arsénico, antiarrítmicos de Classe IA e III
- Combinações não recomendadas: Metadona, haloperidol, amissulprida, cloropromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamidina e lumefantrina.

Se não existir terapêutica alternativa apropriada, combinações não recomendadas com vandetanib podem ser feitas com monitorização adicional do intervalo QTc do ECG, avaliação eletrolítica e controlo redobrado no início ou agravamento de diarreia.

Os resultados de um estudo de interação farmacodinâmica e farmacocinética indicam que a administração concomitante com ondansetrom em voluntários saudáveis parece ter pouco efeito na farmacocinética de vandetanib, mas tem um pequeno efeito aditivo de aproximadamente 10 ms, no prolongamento do intervalo QTc. Assim, não se recomenda a administração concomitante de vandetanib com ondansetrom. Se ondansetrom é administrado com vandetanib, é necessário monitorização cuidadosa dos eletrólitos séricos e ECGs e uma gestão agressiva de quaisquer anormalidades.

Antagonistas da vitamina K

Devido ao elevado risco trombótico em doentes com cancro, é frequente o uso de anticoagulantes. Considerando a elevada variabilidade intra-individual de resposta ao anticoagulante, e a possibilidade de interação entre os antagonistas da vitamina K e a quimioterapia, recomenda-se um aumento da frequência de monitorização do INR (Razão Normalizada Internacional), se for decidido tratar o doente com antagonistas da vitamina K.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até quatro meses após a última dose.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de vandetanib em mulheres grávidas. Como é esperado da sua atividade farmacológica, vandetanib mostrou efeitos significativos em todos os estádios da reprodução feminina em ratos (ver secção 5.3).

Se vandetanib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente ficar grávida no decorrer do tratamento com vandetanib, a grávida deve ser informada sobre as anomalias fetais potenciais ou interrupção da gravidez. O tratamento apenas deve ser continuado em mulheres grávidas se o benefício potencial para a mãe superar o risco para o feto.

Amamentação

Não existem dados sobre a utilização de vandetanib em mulheres que amamentam. Vandetanib e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite materno em ratos e foi detetado no plasma das crias após administração a fêmeas lactantes do rato (ver secção 5.3).

A amamentação é contraindicada durante o tratamento com vandetanib.

Fertilidade

Nos ratos, vandetanib não teve efeito na fertilidade dos machos mas comprometeu a fertilidade das fêmeas (ver secção 5.3).

Não são conhecidos os efeitos na fertilidade em doentes pediátricos tratados com vandetanib.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de vandetanib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, durante o tratamento com vandetanib foram notificadas fadiga e visão turva e os doentes que apresentam estes sintomas devem tomar precaução na condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas foram diarreia, erupção cutânea, náusea, hipertensão e cefaleia.

Lista tabelada de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em estudos clínicos em doentes a receber vandetanib para tratamento do CMT e em contexto de pós-comercialização. A sua frequência é apresentada na Tabela 2, reações adversas utilizando o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS III), e listadas segundo a Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) da base de dados MedDRA, ao nível dos termos preferenciais e depois pela classificação de frequência. As frequências de ocorrência dos efeitos indesejáveis são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas e classes de sistemas de órgãos				
Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
<i>Infeções e infestações</i>	Nasofaringite, bronquite, infeções das vias respiratórias superiores, infeções das vias urinárias	Pneumonia, sépsis, gripe, cistite, sinusite, laringite, foliculite, furúnculo, infeção fúngica, pielonefrite	Apendicite, infeção por estafilococo, diverticulite, celulite, abscesso da parede abdominal	
<i>Doenças endócrinas</i>		Hipotiroidismo		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>	Apetite diminuído, hipocalcemia	Hipocaliemia, hipercalcemia, hiperglicemia, desidratação, hiponatremia	Malnutrição	

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	Insónia, depressão	Ansiedade		
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleia, parestesia, disestesia, tontura	Tremor, letargia, perda de consciência, perturbações do equilíbrio, disgeusia	Convulsões, clonus, edema cerebral	
<i>Afeções oculares</i>	Visão turva, alteração estrutural da córnea (incluindo depósitos e opacidade na córnea)	Insuficiência visual, halo visual, fotopsia, glaucoma, conjuntivite, olho seco, queratopatia	Cataratas, perturbações da acomodação	
<i>Cardiopatias</i>	Intervalo QTc prolongado no ECG (*) (**)		Insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, perturbações de frequência e do ritmo, afeções da condução cardíaca, arritmia ventricular e paragem cardíaca	
<i>Vasculopatias</i>	Hipertensão	Crise hipertensiva, doença cerebrovascular isquémica		Aneurismas e dissecções das artérias
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>		Epistaxe, hemoptise, pneumonite	Insuficiência respiratória, pneumonia por aspiração	
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Dor abdominal, diarreia, náusea, vômito, dispepsia	Colite, boca seca, estomatite, disfagia, obstipação, gastrite, hemorragia gastrointestinal	Pancreatite, peritonite, íleo, perfuração intestinal, incontinência fecal	
<i>Afeções hepatobiliares</i>		Litíase biliar		
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Reação de fotossensibilidade, erupção cutânea e outras reações da pele (incluindo acne, xerose cutânea, dermatite, prurido), afeções das unhas	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia	Dermatite bulhosa	Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica (***), eritema multiforme

<i>Doenças renais e urinárias</i>	Proteinúria, nefrolitíase	Disúria, hematúria, insuficiência renal, polaquiúria, urgência urinária	Cromatúria, anúria	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Astenia, fadiga, dor, edema	Pirexia	Dificuldade de cicatrização	
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Intervalo QTc prolongado no ECG	Aumento da ALT e da AST séricas, peso diminuído, aumento da creatinina sérica	Concentrações de hemoglobina e amilase sérica aumentadas	

* 13,4% dos doentes a tomar vandetanib tiveram QTc (Bazett's) \geq 500 ms em comparação com 1,0% dos doentes em placebo. Prolongamento do intervalo QTc foi > 20 ms em 91% dos doentes, > 60 ms em 35% e > 100 ms em 1,7%. Oito por cento dos doentes tiveram redução da dose devido a prolongamento QTc
** inclui duas mortes em doentes com QTc > 550 ms (uma devido a sépsis e uma devido a insuficiência cardíaca)
*** Ver secção 4.4

Descrição de reações adversas selecionadas

Acontecimentos como *Torsades de pointes*, doença pulmonar intersticial (algumas vezes fatal) e PRES (RPLS) ocorreram em doentes tratados com vandetanib em monoterapia. É esperado que estas sejam reações adversas pouco frequentes em doentes tratados com vandetanib para o CMT.

Acontecimentos oculares como visão turva são frequentes em doentes que receberam vandetanib para o CMT. Em doentes tratados, os exames de rotina com lâmpada de fenda revelaram opacidades na córnea (queratopatias em vórtice); no entanto os exames com lâmpada de fenda não são requisitados em doentes a receber vandetanib.

Em várias durações de exposição, os valores médios da hemoglobina em doentes tratados com vandetanib aumentaram 0,5-1,5 g/dl em comparação com o valor basal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

População pediátrica:

Os dados de ensaios clínicos pediátricos com vandetanib em CMT (ver secção 5.1), obtidos durante o desenvolvimento do medicamento, estão limitados a 16 doentes com idades dos 9 anos aos 17 anos com carcinoma medular da tiroide (Estudo IRUSZACT0098). Apesar da dimensão do estudo ser pequena devido à raridade do CMT em crianças, é considerado representativo da população alvo. Neste estudo, os resultados de segurança são consistentes com o perfil de segurança do vandetanib em doentes adultos com CMT. Não estão disponíveis os dados de segurança a longo prazo em doentes pediátricos.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico em caso de sobredosagem com vandetanib e os possíveis sintomas de sobredosagem não se encontram estabelecidos. Um aumento da frequência e gravidade de algumas reações adversas, como erupção cutânea, diarreia e hipertensão foi observado com doses repetidas a partir de, e acima de, 300 mg em estudos com voluntários saudáveis e com doentes. Adicionalmente, deve considerar-se a possibilidade de prolongamento QTc e de *Torsades de pointes*. Nos ensaios clínicos em doentes pediátricos não foram utilizadas doses de vandetanib superiores a 150 mg/m².

As reações adversas associadas à sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente; em particular, a diarreia grave deve ser apropriadamente controlada. Em caso de sobredosagem, devem ser suspensas todas as administrações e devem ser tomadas medidas adequadas para assegurar que não ocorrem acontecimentos adversos, isto é, ECG realizado no prazo de 24 horas para determinar o prolongamento do intervalo QTc. As reações adversas associadas à sobredosagem podem ser prolongadas devido ao elevado tempo de semivida de vandetanib (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EX04

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Vandetanib é um inibidor potente do recetor para o fator de crescimento endotelial vascular tipo 2 (VEGFR-2, também conhecido como recetor que contém o domínio da quinase [KDR]), recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e tirosina quinases RET. Vandetanib é também um inibidor submicromolar do recetor tirosina quinase endotelial vascular tipo 3.

Vandetanib inibe a migração de células endoteliais estimuladas pelo VEGF, a proliferação, sobrevivência e a formação de novos vasos em modelos de angiogénese *in vitro*. Adicionalmente, vandetanib inibe o fator de crescimento epidérmico (EGF) estimulador do recetor tirosina quinase em células tumorais e células endoteliais. Vandetanib inibe a proliferação celular e sobrevivência celular *in vitro* dependente do EGFR. Vandetanib também inibe ambas as formas ativas do RET, as de tipo selvagem e as maioritariamente mutadas e inibe significativamente a proliferação das linhas celulares do CMT *in vitro*.

In vivo a administração de vandetanib reduziu a angiogénese induzida pelas células tumorais, a permeabilidade dos vasos tumorais, a densidade dos microvasos tumorais, e inibiu o crescimento tumoral numa variedade de modelos com enxertos tumorais humanos em ratos atímicos. Vandetanib também inibiu o crescimento, *in vivo*, de tumores a partir de enxertos do CMT.

Não é conhecido em detalhe o mecanismo de ação de vandetanib no CMT localmente avançado ou metastático.

Eficácia clínica em adultos

Dados clínicos do CMT

Um estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação (Estudo 58) foi realizado para demonstrar a segurança e a eficácia de vandetanib 300 mg *versus* placebo. O estudo incluiu 331 doentes com CMT irressuscável, localmente avançado ou metastizado. Apenas foram aleatorizados doentes com CTN \geq 500 pg/mL (unidades convencionais) ou \geq 146,3pmol/L (sistema internacional de unidades). Dos doentes aleatorizados no estudo, 10 doentes em vandetanib e 4 em placebo (4% do total doentes), tinham avaliação do *Performance Status* da Organização Mundial de Saúde (WHO PS) \geq 2 e 28 (12,1%) doentes em vandetanib e 10 (10,1%) em placebo tinham compromisso cardíaco. Compromisso cardíaco foi definido como doentes com anormalidade cardiovascular prévia.

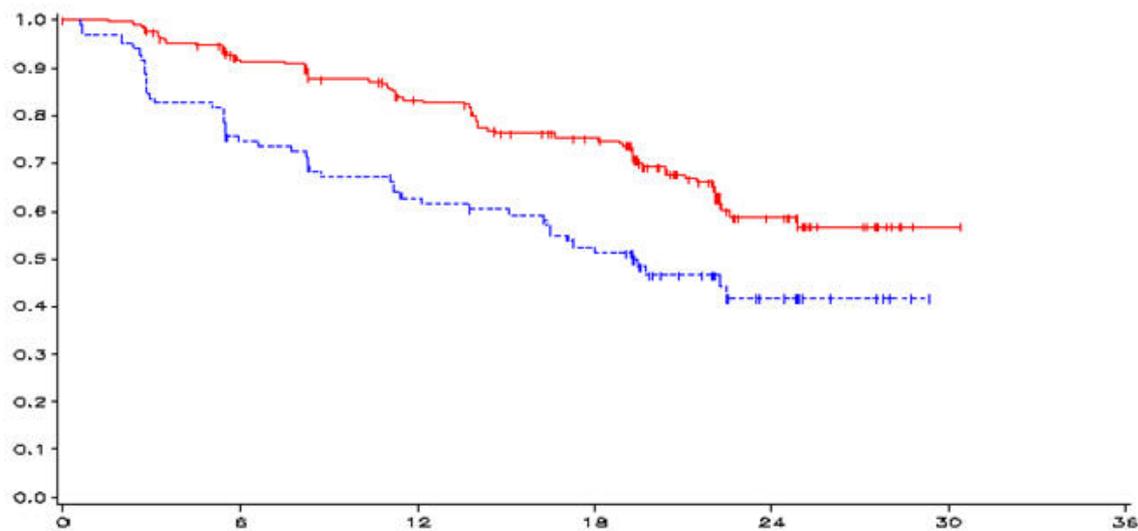
O objetivo primário do estudo foi demonstrar uma melhoria na sobrevivência livre de progressão (PFS) com vandetanib em comparação com placebo. Os objetivos secundários foram a avaliação da taxa de resposta objetiva global (ORR), taxa de controlo da doença (DCR) definida como resposta parcial (PR) ou resposta completa (CR) ou doença estável (SD) durante pelo menos 24 semanas, duração da resposta (DOR), tempo até agravamento da dor baseado no pior item de dor no Inventário Breve da Dor (BPI), e sobrevivência global (OS). Os objetivos primários PFS, ORR e DCR basearam-se numa revisão centralizada, independente e em ocultação dos dados imagiológicos. A resposta bioquímica ao vandetanib em comparação com placebo medida pela CTN e o CEA foram também objetivos secundários.

Os doentes foram tratados com vandetanib ou placebo até atingirem progressão objetiva da doença. Após progressão objetiva da doença baseada na avaliação do investigador, os doentes foram descontinuados do estudo em dupla ocultação e dada a opção de receberem vandetanib em regime aberto. Vinte e oito dos 231 doentes (12,1%) em vandetanib e 3 dos 99 (3,0%) em placebo descontinuaram o tratamento devido a acontecimento adverso. Catorze dos 28 doentes (50%) que pararam vandetanib devido a acontecimento adverso descontinuaram sem redução da dose. Cinco dos 6 doentes (83%) com insuficiência renal moderada que foram tratados com vandetanib tiveram redução da dose para 200 mg devido à reação adversa; 1 doente necessitou redução adicional para 100 mg.

O resultado da primeira análise da PFS evidenciou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS nos doentes aleatorizados para o vandetanib em comparação com o placebo (Probabilidade de risco (HR)=0,46; Intervalo de confiança (IC) 95%=0,31-0,69; p=0,0001).

A mediana de PFS para os doentes aleatorizados para vandetanib não foi atingida; contudo, baseado na modelação estatística dos dados observada até ao percentil 43, a mediana de PFS prevista é de 30,5 meses com intervalo de confiança para 95% de 25,5 a 36,5 meses. A mediana de PFS para os doentes aleatorizados para placebo foi de 19,3 meses. Aos 12 meses, a proporção de doentes vivos e livres de progressão foi de 192 (83%) para os doentes aleatorizados para vandetanib e 63 (63%) para os doentes aleatorizados em placebo. No braço de vandetanib, um total de 73 (32%) doentes progrediram; 64 (28%) por progressão segundo os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) e 9 (4%) por morte na ausência de progressão. Os restantes 158 doentes (68%) foram avaliados na análise de PFS. No braço de placebo, um total de 51 (51%) dos doentes progrediu; 46 (46%) por progressão segundo RECIST e 5 (5%) por morte na ausência de progressão. Os restantes 49 doentes (49%) foram avaliados na análise de PFS.

Figura 1. Curvas de Kaplan Meier para PFS



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, eixo-y=PFS, eixo-x=tempo em meses, n-vandetanib=número de doentes em risco-vandetanib, n-placebo=número de doentes em risco-placebo

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

PFS	N	Mediana de PFS	HR	IC 95%	valor de p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Não atingido (previsto 30,5 meses)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			

O estado de sobrevivência e a sobrevivência global final média (81,6 meses no braço vandetanib e 80,4 meses no braço placebo) foram semelhantes em ambos os braços do tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa na OS (HR 0,99, 95,002% IC 0,72, 1,38, p = 0,9750). Os resultados devem ser interpretados com cautela devido à percentagem elevada de doentes no braço placebo que mudaram para vandetanib em regime aberto (79,0% [79/100] de doentes).

A maioria (95% dos doentes) tinha doença metastática. Catorze doentes tratados com vandetanib, e 3 com placebo tinham apenas doença localmente avançada irressuscável. A experiência clínica com vandetanib em doentes com doença localmente avançada irressuscável e sem metástases é limitada.

Foram observadas vantagens estatisticamente significativas para vandetanib nos objetivos secundários de taxa de resposta, taxa de controlo da doença e resposta bioquímica.

Tabela 3: Resumo de outros dados de eficácia do estudo 58

ORR^a	N	Taxa de resposta	OR^b	IC 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR^a	N	Taxa de resposta	OR^b	IC 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
RESPOSTA CTN	N	Taxa de resposta	OR^b	IC 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
RESPOSTA CEA	N	Taxa de resposta	OR^b	IC 95%	Valor de p
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			
SOBREVIVÊNCIA GLOBAL	N	OS Mediana	HR^c	IC 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 Taxa de Resposta Global = respostas completas + parciais. Taxa de controlo da doença=taxa resposta + doença estável às 24 semanas. Análise intenção de tratar (ITT) inclui doentes que receberam vandetanib, em regime aberto, antes da progressão de acordo com o registo central.

b OR= “Odds Ratio”. Um valor > 1 é favorável a vandetanib. A análise foi realizada utilizando um modelo de regressão logística com o tratamento como o único fator.

c HR= “Hazard Ratio”. O valor < 1 favorece vandetanib. A análise foi realizada utilizando um teste de “log rank” com o tratamento como único fator.

N=Número de acontecimentos/número de doentes aleatorizados;

Foram observadas vantagens estatisticamente significativas para vandetanib nos objetivos secundários de tempo até agravamento da dor (derivado de uma variável composta usando o item mais grave na classificação da dor no BPI e a informação pelo doente de utilização de analgésicos opiáceos) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR=0,61; IC 97,5% = 0,43-0,87; p < 0,006: 8 vs 3 meses). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos objetivos exploratórios relativos à diarreia (notificados como frequência de defecação).

Estado da mutação RET

Reanálise do estado de mutação RET no Estudo 58

No estudo 58, o teste da mutação RET foi inicialmente realizado pelo Sistema de Amplificação Refratária de Mutação (ARMS), baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR), para a mutação M918T, e sequenciação direta do ADN para mutações nos exões 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (locais da mutação do M918T) em todos os doentes esporádicos em que o ADN estivesse disponível (297/298). Para reanálise de amostras sem a mutação M918T, as sequências RET foram enriquecidas utilizando um reagente Agilent SureSelect personalizado e sequenciadas num sequenciador Illumina. O processamento de dados e a deteção automatizada de variantes RET foram realizados utilizando o

pipeline Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) com curadoria manual de quaisquer casos difíceis utilizando o Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Inicialmente, 79 dos doentes não tinham a mutação M918T identificada. Dos 79 doentes, 68 tinham amostra de tecido suficiente para permitir uma reanálise *post-hoc* do estado da mutação RET com base em novos ensaios disponíveis. A maioria dos doentes foi reclassificado com mutação RET (52/69) e 17/69 não tinham mutação RET (M918T ou outra) detetada (11 com vandetanib e 6 com placebo). Os doentes reclassificados com mutação RET (N = 52) foram agrupados com os 187 doentes inicialmente identificados com mutação RET, levando a um total de 239 doentes com mutação RET (172 tratados com vandetanib e 67 tratados com placebo). Os resultados basearam-se em revisões centralizadas e em ocultação dos dados imagiológicos.

Tabela 4: Objetivos de eficácia em doentes com mutação RET

Objetivos de eficácia (vandetanib vs placebo)	Doentes com mutação RET (n=239)
Taxa de resposta objetiva	51.7% vs 14.9%
Objetivo PFS eficácia HR intervalo de confiança (95%)	0,46 (0,29; 0,74)
Taxa de PSF em 2 anos	55,7% vs 40,1%

Eficácia clínica na população pediátrica

Um estudo de fase I/II aberto de braço único e num único centro (Estudo IRUSZACT0098) avaliou a atividade do vandetanib em 16 doentes com CMT irressecável hereditário localmente avançado ou metastático. As características dos doentes no início do estudo foram as seguintes: idade média 14,2 anos (entre 9-17 anos), 50% do sexo feminino, 50% do sexo masculino, 93,8% Caucasianos, 26,7% Hispânicos e 6,3% eram Negros. A maioria dos doentes (81,3%) foram submetidos a tireoidectomia total ou parcial antes da entrada no estudo. A dose inicial de vandetanib foi de 100 mg/m²/dia para todos os doentes com exceção de um que começou com 150 mg/m²/dia. Depois de terem sido bem tolerados os 1º ou 2º ciclos de terapia (1 ciclo = 28 dias), os restantes doentes continuaram com o tratamento de 100 mg/m². O resultado primário de eficácia foi ORR de acordo com o RECIST v 1.0. A taxa de resposta objetiva observada foi de 43,8% , tendo sido todas respostas parciais. 31,3% dos doentes tinha doença estável pelo menos há 8 semanas. A Taxa de Controle da Doença incluindo a melhor resposta ou Doença Estável > 24 semanas foi de 75,0%. Neste estudo, não existe experiência com Caprelsa em doentes dos 5-8 anos de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de vandetanib a absorção é lenta com o pico de concentração plasmática tipicamente alcançado numa média de 6 horas, intervalo 4-10 horas após administração. Vandetanib acumula-se aproximadamente 8 vezes mais com múltiplas dosagens atingindo o estado estacionário a partir de aproximadamente 2 meses.

Distribuição

Vandetanib liga-se à albumina sérica humana e à alfa-1 glicoproteína ácida, sendo a ligação às proteínas *in vitro* de aproximadamente 90%. Em amostras de plasma *ex vivo* de doentes com cancro colo-retal com uma exposição no estado estacionário após doses de 300 mg uma vez por dia, a percentagem média de ligação às proteínas foi de 93,7% (intervalo de 92,2 a 95,7%). A

farmacocinética de vandetanib, na dose de 300 mg em doentes com CMT é caracterizada por um volume de distribuição de aproximadamente 7450 l.

Biotransformação

Após a administração oral de vandetanib-¹⁴C, vandetanib inalterado e os metabolitos N-óxido vandetanib e N-desmetil vandetanib foram detetados no plasma, urina e fezes. Um conjugado glucorónico foi observado como metabolito menor apenas na excreção. O N-desmetil-vandetanib é produzido primariamente pelo CYP3A4, e o vandetanib-N-óxido por enzimas flavina monooxigenases (FMO1 e FMO3). N-desmetil-vandetanib e vandetanib-N-óxido circulam em concentrações de aproximadamente 11% e 1,4% das de vandetanib.

Eliminação

A farmacocinética de vandetanib na dose de 300 mg em doentes com CMT é caracterizada por uma depuração de aproximadamente 13,2 l/h, e semivida plasmática de aproximadamente 19 dias. Num período de colheita de 21 dias após uma administração única de vandetanib-¹⁴C, este foi recuperado em aproximadamente 69%, dos quais 44% nas fezes e 25% na urina. A excreção da dose foi lenta, e é esperada uma excreção adicional para além do dia 21 com base na semivida plasmática.

Populações especiais

Compromisso renal

Um estudo farmacocinético de dose única sugere que, em voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição a vandetanib é ligeiramente aumentada (até 1,5; 1,6 e 2 vezes, respetivamente) em comparação com indivíduos com função renal normal (ver secções 4.2, 4.4 e 5).

Compromisso hepático

Um estudo farmacocinético de dose única sugere que em voluntários com compromisso hepático, a exposição a vandetanib não é afetada. A experiência é limitada em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal) (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeito dos alimentos

A exposição ao vandetanib não é afetada pelos alimentos.

Farmacocinética na população pediátrica

Os parâmetros farmacocinéticos do vandetanib em doentes pediátricos com CMT com idades entre os 9-17 anos foram semelhantes aos dos adultos. A exposição ao vandetanib em crianças entre os 5-8 anos de idade com indicações relacionadas com glioma foi comparável a doentes com CMT com idades entre os 9-18 anos. A dose de 100 mg/m²/dia na posologia indicada (função de ASC) em pediatria apresenta uma exposição semelhante ao obtido em adultos com 300 mg diários.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Vandetanib não demonstrou potencial mutagénico ou clastogénico.

Em estudos de toxicidade por dose repetida até 9 meses de duração, os efeitos observados incluíram emese, perda de peso corporal e diarreia em cães e displasia fiseal em cães e ratos jovens, com cartilagens epifisárias não encerradas. Nos ratos, foram observados efeitos nos dentes, rins e pele. Estes resultados, que ocorreram em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, foram em grande medida reversíveis no período de 4 semanas após suspensão da administração e atribuídos à inibição do recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) ou EGFR.

Os efeitos observados em outros estudos incluíram a inibição do gene humano corrente relacionado com o gene “ether-à-go-go” (hERG) e o prolongamento do intervalo QTc em cães. Foi observada elevação da pressão arterial sistólica e diastólica em ratos e cães. Nos ratinhos, vandetanib revelou retardar mas não impedir a cicatrização de feridas. Vandetanib também revelou evidência de potencial fototóxico num teste de citotoxicidade *in vitro*. Num modelo animal de cicatrização de feridas, ratinhos a receber vandetanib apresentaram uma resistência à rotura da pele reduzida em comparação com o grupo de controlo. Isto sugere que vandetanib atrasa mas não impede a cicatrização de feridas.

O intervalo apropriado entre a descontinuação de vandetanib e a subsequente cirurgia eletiva, requerido para evitar os riscos de cicatrização comprometida não foi determinado. Em estudos clínicos, um pequeno número de doentes foi submetido a cirurgia durante o tratamento com vandetanib e não foram notificadas quaisquer complicações no processo de cicatrização.

Toxicidade reprodutiva

Vandetanib não produziu qualquer efeito na fertilidade de ratos machos. Num estudo da fertilidade feminina, registou-se uma tendência para um aumento da irregularidade do ciclo ovulatório, uma ligeira redução da incidência de gravidez e um aumento na perda de implantação. Num estudo de toxicidade por dose repetida realizado em ratos, registou-se uma diminuição no número de corpos lúteos nos ovários dos ratos que receberam vandetanib durante 1 mês.

Em ratos, a toxicidade embriofetal foi evidenciada por perda fetal, atraso no desenvolvimento fetal, anomalias nos vasos cardíacos e ossificação precoce de alguns ossos do crânio. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, com doses que produziram toxicidade materna durante a gestação e/ou lactação, vandetanib aumentou as perdas pré-natais e reduziu o crescimento pós-natal das crias. Vandetanib foi excretado no leite materno dos ratos e foi detetado no plasma de crias após administração a ratos lactentes.

Carcinogenicidade

Num estudo de carcinogenicidade a 6 meses em ratos transgênicos rasH2, o vandetanib não evidenciou nenhum potencial efeito carcinogénico. Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, foi comprometido pela baixa sobrevivência no grupo de fêmeas de dose alta e pela exposição limitada dos animais ao vandetanib; no entanto, nos restantes animais não foram observados efeitos carcinogénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidrogenofosfato de cálcio dihidratado
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Povidona (K 29-32)
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol (300)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alu, selados com folha de alumínio, contendo 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 fevereiro 2012

Data da última renovação: 15 novembro 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel,
37100 Tours,
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artº 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento do CAPRELSA em cada Estado Membro o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deverá acordar o conteúdo e formato dos programas educacionais, incluindo

meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa com a Autoridade Nacional Competente.

O TAIM deverá assegurar em cada Estado Membro onde o CAPRELSA é comercializado, que todos os profissionais de saúde e doentes / cuidadores de doentes, que se espera que prescrevam, dispensem e utilizem CAPRELSA, têm acesso /receberam um pacote educacional.

O **pacote educacional** contém:

Profissionais de Saúde

- Resumo das Características do Medicamento (RCM)
- Os materiais educacionais incluem:
 - Informação sobre os riscos associados ao CAPRELSA
 - Prolongamento QTc e *Torsades de pointes*
 - Síndrome posterior de encefalopatia reversível (SPER)
 - Anomalias dentárias e ósseas em doentes pediátricos
 - Erros de medicação em doentes pediátricos
 - Guia de dosagem e monitorização dos médicos para os doentes pediátricos
- Guia de dosagem e monitorização para os doentes pediátricos e cuidadores de doentes
- O Folheto Informativo
- O Cartão de Advertência para o Doente

Doentes / cuidadores de doentes

- Guia de dosagem e monitorização para os doentes pediátricos e cuidadores de doentes;
- O Folheto Informativo
- O Cartão de Advertência para o Doente

Os materiais educacionais para os Profissionais de Saúde devem incluir os seguintes elementos chave:

Prolongamento QTc e *Torsades de pointes*

- O CAPRELSA prolonga o intervalo QTc e pode causar *Torsades de pointes* e morte súbita.
- O tratamento com CAPRELSA não pode ser iniciado em doentes:
 - Cujo intervalo QTc no ECG é superior a 480 ms
 - Com síndrome do segmento QTc longo congénito
 - Com história clínica de *Torsades de pointes*, a não ser que todos os fatores de risco que contribuíram para *Torsades de pointes* tenham sido corrigidos.
- A necessidade de um ECG, níveis séricos de potássio, cálcio, magnésio, e da hormona estimuladora da tiroide (TSH), bem como o calendário e as situações em que devem ser realizados.
- Os doentes que desenvolvem isoladamente, no ECG, um valor corrigido do intervalo QTc de pelo menos 500 ms devem suspender a toma de CAPRELSA. O tratamento pode ser retomado numa dose reduzida após confirmação no ECG do retorno ao estado pré-tratamento do intervalo QTc e de ter sido efetuada correção ao possível desequilíbrio eletrolítico.
- Se QTc aumentar acentuadamente mas ficar abaixo de 500 ms, deve ser procurado aconselhamento do cardiologista.
- Informação dos medicamentos em que a administração concomitante de CAPRELSA é contraindicada ou não recomendada
- O papel e o uso do Cartão de Advertência para o Doente.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) também conhecida como Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS)

- PRES deve ser considerada em qualquer doente que apresente convulsões, cefaleias, perturbações visuais, confusão ou função mental alterada. Deve ser realizada MRI do cérebro em qualquer doente que apresente convulsões, confusão ou função mental alterada;
- A necessidade de aconselhamento ao doente acerca dos riscos do prolongamento QTc e PRES e a informação sobre sinais e sintomas a ter em conta e as ações a tomar;
- O papel e o uso do Cartão de Advertência para o Doente.

Risco de anomalias dentárias e ósseas em doentes pediátricos

- Nos ensaios clínicos realizados com Vandetanib em crianças e adolescentes verificou-se que não prejudicou o crescimento linear;
- Em estudos não clínicos, o Vandetanib demonstrou efeito adverso no crescimento de tecido que depende da vascularização, tais como dentes e placas de crescimento;
- Necessidade de acompanhar de perto as anomalias dentárias e ósseas na população pediátrica

Erros de medicação na população pediátrica

O guia da dosagem e monitorização dos médicos para doentes pediátricos deve conter os seguintes elementos chave:

- Como é que a dose de Caprelsa para crianças e adolescentes é calculada;
- Esquema posológico de acordo com a área de superfície corporal (ASC) do doente, incluindo a representação visual do regime posológico de duas semanas por ASC;
- Como é utilizado/administrado o Caprelsa;
- Instruções sobre como usar o guia da dose e monitorização e o registo de doses diário para doentes pediátricos e cuidadores de doentes.

O guia de dosagem e monitorização para doentes e cuidadores de doentes deve conter os seguintes elementos chave:

- O que é Caprelsa, o que é que trata, como é utilizado;
- Como é que a dose de Caprelsa é calculada;
- Quais são os efeitos indesejáveis associados ao Caprelsa e que monitorização é pedida;
- Como utilizar a tabela de registo de doses diária (incluindo exemplos do registo de doses diário completo)
- Registo geral de doses diário durante 14 dias e cópias em branco do registo de doses diário

O cartão de Advertência para o Doente deve incluir os seguintes elementos chave:

- Informação sobre os riscos de prolongamento do intervalo QTc e *Torsades de pointes*, e síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)
- Sinais ou sintomas de medidas de segurança e quando se procura a atenção de um profissional de saúde
- Não parar de tomar CAPRELSA, nem alterar a dose, sem consultar o médico;
- Contatos do médico prescriptor de CAPRELSA.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Caprelsa 100 mg comprimidos revestidos por película
vandetanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de vandetanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/749/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

caprelsa 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos
vandetanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Caprelsa 300 mg comprimidos revestidos por película
vandetanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 300 mg de vandetanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/749/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

caprelsa 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS
BLISTER**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 300 mg comprimidos
vandetanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Caprelsa 100 mg comprimidos revestidos por película Caprelsa 300 mg comprimidos revestidos por película vandetanib

Para além deste folheto irá receber o Cartão de Advertência para o Doente, que contém informação de segurança importante e que deverá conhecer antes de tomar Caprelsa e durante o tratamento com Caprelsa.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto e o cartão de advertência para o doente . Pode ter necessidade de o ler novamente.
- É importante que conserve o Cartão de Advertência durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Caprelsa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Caprelsa
3. Como tomar Caprelsa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Caprelsa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Caprelsa e para que é utilizado

Caprelsa é um tratamento para adultos e crianças com 5 anos ou mais com:

Um tipo de cancro medular da tiroide mutante, chamado Rearranjado Durante a Transfecção (RET) e que não pode ser removido por cirurgia ou que se espalhou para outras partes do corpo.

Caprelsa atua por retardar o crescimento de novos vasos sanguíneos nos tumores (cancros). Isto corta o fornecimento de alimento e de oxigénio ao tumor. Caprelsa também pode atuar diretamente nas células cancerosas para as matar ou retardar o seu crescimento.

2. O que precisa de saber antes de tomar Caprelsa

Não tome Caprelsa:

- se tem alergia ao vandetanib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem um problema congénito do coração chamado “síndrome do segmento QTc longo congénito”. Isto pode ser observado num eletrocardiograma (ECG).
- se está a amamentar.
- se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos: arsénico, cisaprida (usada no tratamento da azia), eritromicina intravenosa e moxifloxacina (usadas para tratar infeções), toremifeno (usado no tratamento do cancro da mama), mizolastina (usada para tratar alergias), antiarrítmicos da classe IA e III (usados para controlar o ritmo do coração).

Não tome Caprelsa se qualquer das situações acima se aplicar a si. Se não tiver a certeza fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Caprelsa:

- Se tem sensibilidade à luz solar. Algumas pessoas que tomam Caprelsa tornam-se mais sensíveis à luz solar. Isto pode causar queimaduras solares. Durante o tratamento com Caprelsa, proteja-se quando andar no exterior usando sempre protetor solar e vista roupas que evitem a exposição ao sol.
- Se sofrer de hipertensão
- Se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.
- Se precisar de um procedimento cirúrgico. O seu médico pode considerar interromper Caprelsa se for sujeito a um procedimento cirúrgico grande, pois Caprelsa pode afetar a cicatrização da ferida. Caprelsa pode ser recomeçado assim que a cicatrização adequada da ferida for estabelecida.
- Se tiver alguns problemas nos rins.

Foram notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ Necrólise epidérmica tóxica (NET), associadas ao tratamento com vandetanib. Pare de utilizar Caprelsa e procure imediatamente assistência médica se notar algum dos sintomas relacionados com estas reações cutâneas graves descritas na secção 4.

Será necessário determinar o estado RET do seu cancro, antes de iniciar o tratamento com Caprelsa.

Monitorização do seu sangue e do seu coração:

O seu médico ou enfermeiro devem realizar análises ao seu sangue para verificar os níveis de potássio, cálcio, magnésio, e da hormona estimuladora da tiroide (TSH) bem como a atividade elétrica do seu coração com um exame chamado eletrocardiograma (ECG). Estes exames devem ser feitos:

- Antes de iniciar Caprelsa
- Regularmente durante o tratamento com Caprelsa
- 1, 3 e 6 semanas após o início da toma de Caprelsa
- 12 semanas após o início da toma de Caprelsa
- Posteriormente todos os 3 meses
- Se o seu médico ou farmacêutico alterarem a dose de Caprelsa
- Se iniciar a toma de medicamentos que afetam o seu coração
- Conforme instruções do seu médico ou farmacêutico

Crianças

Caprelsa não deve ser dado a crianças com menos de 5 anos de idade.

Outros medicamentos e Caprelsa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto é porque o Caprelsa pode afetar o modo de ação de alguns medicamentos e, por sua vez alguns medicamentos podem ter um efeito sobre o Caprelsa.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- itraconazole, cetoconazole, ritonavir, claritromicina, rifampicina e moxifloxacina (medicamentos usados para tratar infeções)
- carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões)
- ondansetrom (usado no tratamento das náuseas e vómitos)
- cisaprida (usada no tratamento da azia), pimozida (usada no tratamento de movimentos involuntários repetidos e não controlados do corpo e no discurso excessivo e estéril) e halofantrina e lumefantrina (usadas no tratamento da malária)
- metadona (usada no tratamento de dependências), haloperidol, clorpromazina, sulpirida, amissulprida, e zuclopentixol (usadas no tratamento de doenças mentais)

- pentamidina (usada para tratar infecções)
- antagonistas da vitamina K e dabigatrano muitas vezes referidos como “fluidificadores do sangue”
- ciclosporina e tacrolimos (usados para tratar a rejeição do transplante), digoxina (usada para tratar o batimento irregular do coração), e metformina (usada para controlar o seu açúcar no sangue)
- inibidores da bomba de prótons (usados no tratamento da azia)

Irá encontrar esta informação no Cartão de Advertência para o Doente que lhe foi entregue pelo seu médico. É importante que guarde o Cartão de Advertência e que o mostre ao seu companheiro ou cuidador.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Isto porque Caprelsa pode prejudicar o bebé que se está a desenvolver no útero. O seu médico irá falar consigo acerca dos benefícios e dos riscos de tomar Caprelsa durante este período.

- As mulheres que podem engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Caprelsa, e até pelo menos quatro meses após a última dose de Caprelsa. Para segurança do seu bebé, deve suspender a amamentação durante o tratamento com Caprelsa.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tome precaução antes de conduzir ou utilizar máquinas. Lembre-se que Caprelsa pode fazê-lo sentir-se cansado, fraco ou causar visão turva.

3. Como tomar Caprelsa

Utilização em adultos

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose recomendada é 300 mg por dia.
- Tome Caprelsa aproximadamente à mesma hora cada dia.
- Caprelsa pode ser tomado com ou sem alimentos.

Utilização em crianças e adolescentes

O médico irá dizer-lhe quantos comprimidos de Caprelsa deve dar ao seu filho. A quantidade de Caprelsa dada dependerá do peso corporal e da altura da criança. A dose diária total não deve exceder os 300 mg. O tratamento tanto pode ser dado ao seu filho numa dose diária única, de 2 em 2 dias ou um calendário de 7 dias como indicado no guia de dosagem que lhe foi dado pelo seu médico. É importante que mantenha este guia de dosagem e o mostre ao seu cuidador.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido, pode misturá-lo com água da seguinte forma:

- Prepare meio copo de água (sem gás). Use apenas água, não utilize quaisquer outros líquidos.
- Coloque o comprimido dentro da água.
- Agite o copo até que o comprimido esteja disperso na água. Isto pode demorar cerca de 10 minutos.
- Depois beba de imediato.

Para assegurar que tomou todo o medicamento, encha o copo vazio com meio copo de água e volte a beber.

Se tiver efeitos indesejáveis

Se tiver efeitos indesejáveis diga sempre ao seu médico. O seu médico pode recomendar-lhe uma dose mais baixa ou mais alta de Caprelsa (como dois comprimidos de 100 mg ou um comprimido de

100 mg). O seu médico pode receitar outros medicamentos para ajudar a controlar os seus efeitos indesejáveis. Os efeitos indesejáveis de Caprelsa estão listados na secção 4.

Se tomar mais Caprelsa do que deveria

Se tomar mais Caprelsa do que lhe foi receitado, contacte o seu médico ou vá a um hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Caprelsa

O que deve fazer se se esqueceu de tomar um comprimido depende de quanto tempo falta para a próxima dose.

- **Se faltarem 12 horas ou mais para a próxima dose:** Tome o comprimido de que se esqueceu logo que se lembre. Depois, tome a dose seguinte como habitual.
- **Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose:** Não tome o comprimido de que se esqueceu. Depois tome a dose seguinte como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se tiver algum destes efeitos indesejáveis, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar Caprelsa numa dose mais baixa. Poderá também receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a controlar os seus efeitos indesejáveis.

Fale imediatamente com o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis – pode necessitar de tratamento médico urgente:

- Desmaios, tonturas ou alterações no ritmo do coração. Estes podem ser sinais de alteração da atividade elétrica do seu coração. São observados em 8% dos doentes a tomar Caprelsa para o cancro medular da tiroide. O seu médico pode recomendar que tome Caprelsa numa dose mais baixa ou que páre de tomar. Caprelsa foi pouco frequentemente associado a alterações do ritmo cardíaco potencialmente fatais.
- Pare de utilizar Caprelsa e procure imediatamente assistência médica se notar algum dos seguintes sintomas: manchas avermelhadas sem relevo, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Diarreia grave.
- Falta de ar grave, ou súbito agravamento da falta de ar, possivelmente com tosse ou temperatura elevada (febre). Isto pode significar que tem uma inflamação dos pulmões chamada “doença pulmonar intersticial”. Isto é pouco frequente (afetando menos de 1 em cada 100 pessoas), mas pode provocar risco de vida.
- Se tiver convulsões, dor de cabeça, confusão ou dificuldade de concentração. Estes podem ser sinais duma doença chamada RPLS (Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível). Estes sintomas geralmente desaparecem quando pára de tomar Caprelsa. A RPLS é pouco frequente (afetando menos de 1 em cada 100 pessoas).

Fale imediatamente com o seu médico se detetar algum dos efeitos indesejáveis acima descritos.

Podem ainda ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Diarreia. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar este efeito. Se os sintomas se agravarem, informe o seu médico imediatamente.
- Dor no abdómen.
- Erupção na pele ou acne.

- Depressão.
- Cansaço.
- Sensação de mal-estar (náuseas).
- Indisposição do estômago (dispepsia).
- Alterações das unhas.
- Estar enjoado (vômitos).
- Perda de apetite (anorexia).
- Fraqueza (astenia).
- Aumento da pressão arterial. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar este efeito.
- Dor de cabeça.
- Fadiga.
- Perturbações do sono (insónia).
- Inflamação das vias nasais.
- Inflamação das vias principais de passagem de ar para os pulmões.
- Infecções das vias respiratórias superiores.
- Infecções das vias urinárias.
- Dormência ou formiguelo na pele.
- Sensibilidade anormal na pele.
- Tonturas.
- Dor.
- Inchaço causado pelo excesso de líquido (edema).
- Pedras ou depósitos de cálcio nas vias urinárias (nefrolitíase).
- Visão turva, incluindo alterações ligeiras nos olhos que podem ocasionar visão turva (opacidade da córnea).
- Sensibilidade à luz solar. Durante o tratamento com Caprelsa, proteja-se quando andar no exterior usando sempre protetor solar e vestindo roupas que evitem a exposição ao sol.

Frequentes (afetam menos de 1 em cada 10 pessoas):

- Desidratação.
- Aumento grave da pressão arterial (crise hipertensiva).
- Perda de peso.
- Acidente vascular cerebral (AVC) ou outras doenças em que o cérebro pode não receber sangue suficiente.
- Um tipo de erupção da pele que afeta as mãos e os pés (síndrome palmo-plantar).
- Inflamação na boca (estomatite).
- Boca seca.
- Pneumonia.
- Toxinas no sangue como complicação de infecção.
- Gripe.
- Inflamação da bexiga urinária.
- Inflamação das cavidades sinusais (sinusite).
- Inflamação das cordas vocais (laringe).
- Inflamação dos folículos, especialmente dos folículos do cabelo.
- Furúnculo.
- Infecção por fungos.
- Infecção nos rins.
- Perda de líquido corporal (desidratação).
- Ansiedade.
- Tremor.
- Sonolência.
- Desmaio.
- Sensação de instabilidade.
- Aumento da pressão no olho (glaucoma).
- Tosse contendo sangue.
- Inflamação dos pulmões.
- Dificuldade em engolir.

- Prisão de ventre.
- Inflamação das paredes do estômago (gastrite).
- Hemorragia do intestino ou estômago.
- Cálculos na vesícula biliar (litíase biliar).
- Dor ao urinar.
- Insuficiência renal.
- Urinar frequentemente.
- Vontade de urinar urgente.
- Febre.
- Perda de sangue pelo nariz (epistaxe).
- Olho seco.
- Irritação nos olhos (conjuntivite).
- Insuficiência visual.
- Ver halos (auréolas em torno de luzes).
- Ver a luz a cintilar (fotopsia).
- Alterações na córnea do olho (queratopatia).
- Um tipo de diarreia (colite).
- Perda de cabelo na cabeça ou corpo (alopecia).
- Alteração do sabor dos alimentos (disgeusia).

Pouco frequentes (afetam menos de 1 em cada 100 pessoas):

- Insuficiência cardíaca.
- Inflamação do apêndice (apendicite).
- Infecção bacteriana.
- Inflamação dos divertículos (pequenas bolsas que se podem formar no seu sistema digestivo).
- Infecção da pele por bactérias.
- Inchaço da parede do abdómen.
- Malnutrição.
- Contração involuntária dos músculos (convulsões).
- Alternância rápida de contração e relaxamento dos músculos (clonus).
- Inchaço do cérebro.
- Névoa no cristalino do olho (catarata).
- Perturbações da frequência e do ritmo do coração.
- Perda da função cardíaca.
- Incapacidade dos pulmões para funcionar corretamente.
- Pneumonia que ocorre por aspiração de partículas estranhas para os pulmões.
- Obstrução dos intestinos.
- Perfuração dos intestinos.
- Incapacidade de controlar os movimentos do intestino.
- Alteração da cor da urina.
- Ausência de urina.
- Dificuldade de cicatrização.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite).
- Bolhas na pele (dermatite bolhosa).

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias).
- Manchas avermelhadas sem relevo, semelhantes a um alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos, que podem ser precedidas por febre e sintomas semelhantes aos da gripe. Estas erupções cutâneas graves podem ser potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).
- Uma reação cutânea que causa manchas ou pontos vermelhos na pele, que pode assemelhar-se a um alvo ou “olho-de-boi” com um centro vermelho escuro rodeado por anéis vermelhos mais pálidos (eritema multiforme).

Os efeitos indesejáveis seguintes são observados em análises feitas pelo médico:

- Proteínas ou sangue na sua urina (revelado em testes à urina).
- Alterações no ritmo do coração (revelado no ECG). O seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar Caprelsa ou tomar Caprelsa em doses mais baixas.
- Alterações no funcionamento do fígado ou pâncreas (revelado em testes ao sangue). Geralmente não causam sintomas mas o seu médico pode querer monitorizar estes parâmetros.
- Diminuição dos níveis de cálcio no sangue. O seu médico pode ter necessidade de receitar ou alterar o seu tratamento hormonal da tiroide.
- Diminuição dos níveis de potássio no seu sangue.
- Aumento dos níveis de cálcio no seu sangue.
- Aumento dos níveis de glucose no seu sangue.
- Diminuição dos níveis de sódio no seu sangue.
- Diminuição do funcionamento da tiroide.
- Aumento dos níveis de glóbulos vermelhos no seu sangue.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico **imediatamente**.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Caprelsa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Caprelsa

- A substância ativa é vandetanib. Cada comprimido contém 100 mg ou 300 mg de vandetanib.
- Os outros componentes são hidrogenofosfato de cálcio dihidratado, celulose microcristalina, crospovidona (tipo A), povidona (K29-32), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Caprelsa e conteúdo da embalagem

Caprelsa 100 mg é um comprimido revestido por película branco, redondo, com 'Z100' gravado numa das faces.

Caprelsa 300 mg é um comprimido revestido por película branco, oval, com 'Z300' gravado numa das faces.

Caprelsa existe em embalagens blister de 30 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi B.V.,
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Países Baixos

Fabricantes

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

Sanofi Winthrop Industrie, 30-36 avenue Gustave Eiffel, 37100 Tours, França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

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

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

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.