

CAPRELSA[®]
(vandetanibe)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

100 e 300 mg

CAPRELSA[®]

vandetanibe

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 300 mg em embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

CAPRELSA[®] 100 mg

Cada comprimido revestido de **CAPRELSA** contém 100 mg de vandetanibe.

CAPRELSA[®] 300 mg

Cada comprimido revestido de **CAPRELSA** contém 300 mg de vandetanibe.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, iodopovidona, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 300, dióxido de titânio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

CAPRELSA é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados Clínicos de carcinoma medular de tireoide

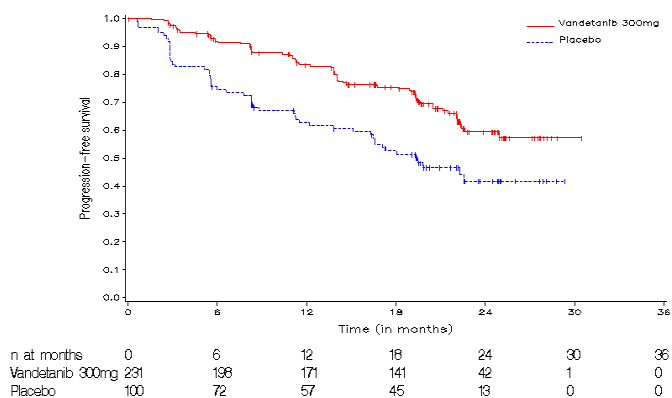
Um estudo (Estudo 58) placebo-controlado, duplo-cego, randomizado foi conduzido para demonstrar a segurança e eficácia de **CAPRELSA** 300 mg versus placebo em 331 pacientes com carcinoma medular de tireoide (MTC) localmente avançado irressecável ou metastático.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar a melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) com **CAPRELSA** em comparação ao placebo. O objetivo secundário foi avaliar a taxa de resposta objetiva (TRO), a taxa de controle da doença (TCD) definida como DE (doença estável), RP (resposta parcial) ou RC (resposta completa) com duração de 12 semanas, duração da resposta (DOR) e sobrevida global (SG). Também foi avaliada como parâmetro secundário a resposta bioquímica de **CAPRELSA** em comparação ao placebo, conforme medido pela calcitonina (CTN) e pelo antígeno carcinoembrionário (CEA). Os pacientes foram tratados com **CAPRELSA** ou placebo até que atingissem a progressão objetiva da doença.

Após a progressão objetiva da doença com base na avaliação do investigador, os pacientes foram retirados do tratamento em estudo cego e foi dada a opção para o recebimento de **CAPRELSA** em fase aberta. Os resultados das análises primárias de sobrevida livre de progressão apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão para os pacientes randomizados com vandetanibe em relação ao placebo (Taxa de risco (HR) = 0,46; 95% de intervalo de confiança (IC) = 0,31-0,69; p=0,0001).

A sobrevida livre de progressão mediana para pacientes randomizados com placebo foi de 19,3 meses. A sobrevida livre de progressão mediana para pacientes randomizados com **CAPRELSA** não foi atingida; no entanto, com base nos modelos estatísticos dos dados observados em até 43%, a sobrevida livre de progressão mediana estimada é de 30,5 meses com 95% de intervalo de confiança (25,5 a 36,5 meses). Em 12 meses, a proporção de pacientes vivos e com sobrevida livre de progressão foi de 63 (63%) para pacientes randomizados com placebo e 192 (83%) para pacientes randomizados com vandetanibe. Para vandetanibe um total de 73 (32%) pacientes apresentou progressão; 64 (28%) utilizando critérios RECIST de progressão e 9 (4%) por morte na ausência de progressão. Os 158 (68%) pacientes restantes foram censurados na análise da sobrevida livre de progressão. Para o placebo, um total de 51 (51%) pacientes apresentou progressão; 46 (46%) utilizando critérios RECIST de progressão e 5 (5%) por morte na ausência de progressão. Os 49 (46%) pacientes restantes foram censurados na análise da sobrevida livre de progressão.

Figura 1 - Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão



O status de sobrevida e a sobrevida global média final (81,6 meses no braço vandetanibe e 80,4 meses no braço placebo) foram similares em ambos os braços de tratamento. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no final OS (RH 0,99; 95,002%; IC 0,72; 1,38, p = 0,9750). Isso, provavelmente ocorreu devido ao alto percentual de pacientes no braço placebo que mudaram para a fase aberta com vandetanibe [79,0% (79/100) dos pacientes].

Também foram observadas vantagens estatisticamente significativas nos objetivos secundários para o vandetanibe em relação à taxa de resposta, à taxa de controle da doença, à resposta bioquímica, e ao tempo para piora da dor, como apresentado na tabela abaixo. Os resultados para taxa de resposta e taxa de controle da doença são da análise da intenção de tratar, que inclui pacientes que passaram do tratamento cego para o de fase aberta com vandetanibe antes da progressão, conforme avaliado pela leitura central. Dos 13 pacientes que apresentaram uma resposta após a randomização com placebo, 12 pacientes tiveram a resposta somente após o recebimento do vandetanibe em fase aberta. Os dados para resposta da calcitonina e CEA, e o tempo de piora da dor, são apenas da fase randomizada do estudo.

Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia do estudo 58SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)	N	SLP mediana	HR^a	95% IC	Valor de p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Não atingida (previsão 30,5 meses)	0,46	0,31- 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			

TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA^b	N	Taxa de Resposta	OR^d	95% IC	Valor de p
vandetanibe 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99 - 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			

TAXA DE CONTROLE DA DOENÇA^c	N	Taxa de Resposta	OR^d	95% IC	Valor de p
vandetanibe 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48 - 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			

RESPOSTA DA CTN (calcitonina)	N	Taxa de Resposta	OR^d	95% IC	Valor de p
vandetanibe 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2 - 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			

RESPOSTA DO CEA (antígeno carcinoembrionário)	N	Taxa de Resposta	OR^d	95% IC	Valor de p
vandetanibe 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2 - 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			

vandetanibe 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0 - 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
SOBREVIDA GLOBAL (SG)	N	SG mediana	HR^a	99.98% IC	Valor de p
vandetanibe 300 mg	116/231 (50,2%)	81,6 meses	0,99	0,72 - 1,38	0,9750
Placebo	52/100 (52%)	80,4 meses			
TEMPO PARA A PIORA DA DOR^e (TWP)	N	TWP mediano	HR	97.5% IC	Valor de p
vandetanibe 300 mg	114/231 (49%)	7,85 meses	0,61	0,43 - 0,87	0,006
Placebo	57/100 (57%)	3,25 meses			

[a] HR= Taxa de risco. Um valor < 1 favorece **CAPRELSA**. A análise foi realizada através de um teste de log rank com o tratamento como o único fator.

[b] Taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes com a melhor resposta objetiva de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

[c] Taxa de controle da doença é a proporção de pacientes com a melhor resposta objetiva de resposta completa (RC), resposta parcial (RP) ou doença estável (DE) em 24 semanas.

[d] OR= Odds Ratio. Um valor > 1 favorece vandetanibe. A análise foi realizada usando o modelo de regressão logística com o tratamento como o único fator.

[e] TWP (Tempo para piora da dor) foi um desfecho composto, derivado do uso de analgésicos opioides e da piora dor, item do questionário Brief Dor Index (BPI).

N, Número de eventos/número de pacientes randomizados; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; IC, intervalo de confiança.

Não há evidências da relação entre o estado de mutação do RET e a eficácia de vandetanibe.

Em vários tempos de exposição, os níveis medianos de hemoglobina de pacientes tratados com vandetanibe estavam aumentados em 5-15 g/L em relação ao basal. Os dados em animais sugerem que isto pode ser devido ao aumento da produção de eritropoetina hepática em pacientes recebendo vandetanibe.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O vandetanibe é um inibidor seletivo da tirosina quinase que inibe o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), nas células endoteliais. O vandetanibe inibe a migração da célula endotelial estimulada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a proliferação, a sobrevivência e a angiogênese em modelos *in vitro*. *In vivo*, o vandetanibe reduz a angiogênese induzida pelas células do tumor, a permeabilidade dos vasos tumorais e a densidade microvascular do tumor; e inibe o crescimento do tumor e metástases em modelos de xenoinxerto humanos de câncer de pulmão em camundongos atímicos.

Adicionalmente, o vandetanibe inibe o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em células tumorais e em células endoteliais. O vandetanibe inibe a proliferação celular dependente de EGFR e a sobrevivência de células *in vitro*.

In vitro, os estudos têm demonstrado que o vandetanibe também inibe a atividade de outras tirosinas quinase, incluindo rearranjos durante a transfecção (RET) e VEGFR-3 (Flt-4).

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de vandetanibe 300 mg para pacientes com carcinoma medular de tireoide é caracterizada pela depuração de 13,2 L/h, volume de distribuição de aproximadamente 7450 L e tempo de meia-vida de aproximadamente 19 dias.

Absorção

A absorção de vandetanibe é lenta após a administração oral, atingindo pico de concentração plasmático (C_{max}) em uma mediana de 6 horas, podendo variar entre 4 a 10 horas após a administração. O vandetanibe acumula aproximadamente 8 vezes em múltiplas doses alcançando estado de equilíbrio em aproximadamente 2 meses.

Distribuição

O vandetanibe se liga à albumina sérica humana e a α 1-ácido-glicoproteína sendo a ligação *in vitro* de aproximadamente 90%. Em exemplos vivos, em amostras de plasma de pacientes com câncer colorretal em exposição no estado de equilíbrio após 300 mg uma vez ao dia, o percentual médio de ligação às proteínas foi de 93,7% (intervalo de 92,2 a 95,7%).

Metabolismo

Após a administração oral de ^{14}C -vandetanibe, foram detectados no plasma, na urina e nas fezes o vandetanibe inalterado e os metabólitos óxido-N-vandetanibe e N-desmetil-vandetanibe. Glicuronídeo conjugado foi encontrado como um metabólito menor apenas nas excretas. O N-desmetil-vandetanibe é produzido primariamente pela CYP3A4 e óxido-N-vandetanibe pela flavina (contendo enzimas

monooxigenases FMO1 e FMO3); desmetil-vandetanibe e óxido-N-vandetanibe circulam em concentrações de aproximadamente 11% e 1,4% da concentração plasmática de vandetanibe.

Excreção

Dentro de um período de coleta de 21 dias, após uma única dose de ¹⁴C-vandetanibe, aproximadamente 69% foi recuperado (44% nas fezes e 25% na urina). A excreção da dose foi lenta e, com base na meia-vida plasmática, seria esperada excreção além dos 21 dias.

O vandetanibe não foi substrato do hOCT2 expresso em células HEK293. O vandetanibe foi um inibidor de OCT2, inibindo a captação do marcador seletivo OCT2 substrato da ¹⁴C-creatinina por células HEK293-OCT2, com média de IC50 de aproximadamente 2,1 µg/mL. Esse número é maior do que as concentrações plasmáticas de vandetanibe (aproximadamente 0,81 a 0,32 mg/mL) observadas após administração de doses múltiplas de 300mg e 100mg. A inibição da excreção renal de creatinina devido ao vandetanibe oferece uma explicação para o aumento da creatinina plasmática observada em indivíduos recebendo vandetanibe.

Dados de segurança pré-clínica

- Farmacologia em animais

O vandetanibe não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico.

Em um modelo animal de cicatrização de feridas, nos camundongos em que vandetanibe foi administrado, houve redução da resistência da pele em comparação com os controles. Isto sugere que vandetanibe retarda, mas não impede a cicatrização de feridas. Não foi determinado o intervalo adequado necessário entre a interrupção da CAPRELSA e cirurgias eletivas subsequentes para evitar os riscos de comprometer a cicatrização. Em estudos clínicos com CAPRELSA, um pequeno número de pacientes realizou cirurgia enquanto recebia CAPRELSA e não houve relatos de complicações na cicatrização das feridas.

- Carcinogenicidade

O vandetanibe não mostrou efeito carcinogênico em estudos de carcinogenicidade de 6 meses em ratos transgênicos rasH2 e em bioensaíos de 2 anos em ratos.

- Mutagenicidade

O vandetanibe não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico.

- Teratogenicidade

Em ratos, a toxicidade embriofetal ficou evidente com a perda fetal, com o retardo no desenvolvimento do feto, com anormalidades nos vasos do coração e ossificação precoce de alguns

ossos do crânio. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com ratos, em doses que produziram toxicidade materna durante a gestação e/ou lactação, o vandetanibe aumentou perdas pré-nascimento e reduziu o crescimento pós-natal dos filhotes. O vandetanibe foi excretado no leite em ratos e foi encontrado no plasma de filhotes após administração em ratas lactantes.

- Deficiência na fertilidade

O vandetanibe não apresentou efeitos na fertilidade em ratos machos. Em estudos sobre a fertilidade de fêmeas, houve uma tendência para aumento da irregularidade dos ciclos de cio, uma pequena redução na incidência de gravidez e aumento da perda de implantação do feto. Em um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, houve uma diminuição no número de corpos lúteos dos ovários de ratos que receberam vandetanibe por 1 mês.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CAPRELSA não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao vandetanibe ou a qualquer um dos excipientes.

CAPRELSA não deve ser administrado em pacientes com síndrome de QT longo congênita.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Prolongamento do intervalo QTc

O prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma foi observado em pacientes que receberam **CAPRELSA** (ver item Reações Adversas). Com a dose de 300 mg por dia no tratamento do carcinoma medular de tireoide foi confirmado prolongamento do intervalo QTc observado em 8% dos pacientes durante estudo de fase III.

O prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma parece ser dose-dependente e pode ser controlado com o monitoramento apropriado, interrompendo o tratamento ou reduzindo a dose, conforme a necessidade. Relatos de Torsade de pointes e taquicardia ventricular foram incomuns em pacientes em tratamento com **CAPRELSA** 300 mg. O tratamento com **CAPRELSA** não deve ser iniciado em pacientes nos quais o prolongamento do intervalo QT corrigido foi confirmado ser maior que 480 ms. **CAPRELSA** não deve ser administrado em pacientes com histórico de Torsade de pointes a não ser que todos os fatores que contribuem para o Torsade tenham sido corrigidos. **CAPRELSA** não foi estudado em pacientes com arritmias ventriculares ou com infarto do miocárdio recente.

Um eletrocardiograma (ECG) e níveis de potássio, cálcio e magnésio séricos e TSH devem ser obtidos no basal, 2-4 e 8-12 semanas após o início do tratamento com **CAPRELSA** e a cada 3 meses por pelo menos um ano. ECGs e amostras de sangue também devem ser obtidas conforme indicação clínica durante esse período e depois. O nível sérico de potássio deve ser mantido em 4 mEq/L ou maior, e o magnésio e o cálcio séricos devem ser mantidos em níveis normais de modo a reduzir os riscos de um prolongamento QT no eletrocardiograma.

CAPRELSA pode ser administrado com medicamentos que prolongam o intervalo QT no ECG caso não haja terapia alternativa apropriada. Se tais medicamentos forem administrados nos pacientes já recebendo **CAPRELSA**, deve ser realizado monitoramento do intervalo QT por ECG adequado à farmacocinética do medicamento acrescentado.

Pacientes que desenvolvem um valor único de intervalo QT corrigido no ECG maior que 500 ms devem parar de usar **CAPRELSA**. A administração de **CAPRELSA** pode ser reiniciada com dose reduzida após a confirmação do retorno do intervalo QTc no ECG ao estado basal ou menor que 450 ms.

Reações cutâneas

Rash e outras reações cutâneas (incluindo reações de fotossensibilidade e síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar) foram observadas em pacientes que receberam **CAPRELSA**. Reações cutâneas leves a moderadas podem geralmente ser controladas por tratamento sintomático ou por redução de dose.

Para as reações cutâneas mais graves (como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) é recomendado orientar que o paciente procure assistência médica urgente. Terapias sistêmicas, por exemplo, esteroides, podem ser apropriadas nestes casos e a descontinuação definitiva de **CAPRELSA**[®] é recomendada. Deve-se ter cuidado com a exposição solar utilizando-se vestimentas protetoras e/ou filtro solar.

Diarreia

Foi observada diarreia em pacientes tratados com **CAPRELSA**. Antidiarreicos de rotina são recomendados para o tratamento da diarreia. Os eletrólitos séricos devem ser monitorados conforme o caso. Se houver o desenvolvimento de diarreia grave (CTCAE - critérios comuns de terminologia para eventos adversos - níveis 3 ou 4), **CAPRELSA** deve ser descontinuado até a melhora do quadro diarreico. Após a melhora, o tratamento com **CAPRELSA** deve ser reiniciado com redução de dose (ver itens Posologia e métodos de administração e Reações adversas).

Hipertensão

Hipertensão, incluindo crises hipertensivas, foi observada em pacientes tratados com **CAPRELSA**; os pacientes devem ser monitorados para hipertensão e devem ser controlados conforme o caso. Se a hipertensão não puder ser controlada por tratamento médico, **CAPRELSA** não deverá ser reiniciado até que a pressão sanguínea seja controlada. A redução da dosagem pode ser necessária (ver item Reações adversas).

Aneurisma e dissecções arteriais

O uso de inibidores da via de VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) em pacientes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurismas e/ou dissecções arteriais. Antes de

iniciar o uso com vandetanibe, esse risco deve ser cuidadosamente avaliado em pacientes com fatores de risco como hipertensão ou histórico de aneurisma.

Insuficiência cardíaca

Foi observada insuficiência cardíaca em pacientes que receberam **CAPRELSA**. A descontinuação temporária ou permanente de **CAPRELSA** pode ser necessária em pacientes com insuficiência cardíaca. O quadro pode não ser reversível com a descontinuação de **CAPRELSA**. Alguns casos foram fatais.

Elevação dos níveis de alanina aminotransferase

A ocorrência do aumento nos níveis de alanina aminotransferase é comum em pacientes tratados com **CAPRELSA**. Na maioria dos casos o aumento é solucionado durante a continuação do tratamento com **CAPRELSA**, em outros casos é solucionado com a interrupção da terapia por uma ou duas semanas. Recomenda-se o monitoramento periódico da alanina aminotransferase em pacientes recebendo **CAPRELSA**.

Doença intersticial pulmonar

A doença intersticial pulmonar (DIP) foi observada em pacientes que receberam **CAPRELSA** e em alguns casos foi fatal. Se um paciente apresentar sintomas respiratórios, como dispneia, tosse e febre, o tratamento com **CAPRELSA** deve ser interrompido e uma investigação deve ser iniciada rapidamente. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, **CAPRELSA** deverá ser permanentemente descontinuado e o paciente tratado adequadamente.

Síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior

A Síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior (SLPR), uma síndrome de edema vasogênico subcortical diagnosticada por ressonância magnética do cérebro, foi observada raramente em pacientes que receberam **CAPRELSA** em combinação com quimioterapia ou em pacientes pediátricos com tumores cerebrais que receberam **CAPRELSA** em monoterapia. SLPR tem sido observado em pacientes recebendo vandetanibe. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer paciente apresentando tontura, cefaléia, distúrbios visuais, confusão e alterações da função mental.

Insuficiência renal

A dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥ 30 a < 50 mL/min).

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas fazendo uso de **CAPRELSA**. Baseado nos dados pré-clínicos, **CAPRELSA** pode causar danos ao feto quando administrado em mulheres grávidas, visto que há um alto risco associado ao desenvolvimento de anomalias em relação ao vandetanibe. Assim como esperado em suas ações farmacológicas, o vandetanibe mostrou efeitos significativos em todas as fases de reprodução em ratas (ver item Dados de segurança pré-clínica).

Se **CAPRELSA** for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com **CAPRELSA**, ela deve ser informada do risco potencial de danos ao feto ou do risco potencial de perda da gravidez. O tratamento deve ser continuado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial à mãe for maior que os riscos ao feto. Mulheres com possibilidade de engravidar devem usar contraceptivos eficientes durante a terapia por pelo menos 3 meses após a última dose de **CAPRELSA**.

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não há dados sobre o uso de **CAPRELSA** em mulheres lactantes. Mães lactantes são orientadas a descontinuar a amamentação enquanto estiverem recebendo terapia com **CAPRELSA**. O vandetanibe foi excretado no leite de ratas e foi encontrado no plasma de filhotes após amamentação (ver item Dados de segurança pré-clínica).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram conduzidos estudos para estabelecer os efeitos de **CAPRELSA** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com **CAPRELSA** foram relatados casos de fadiga e visão embaçada. Para os pacientes que apresentarem esses sintomas deve-se ter cautela ao dirigir e ao operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Em indivíduos saudáveis não foram demonstradas interações clinicamente significativas entre vandetanibe e potentes inibidores da CYP3A4, itraconazol. Em homens saudáveis, a exposição ao vandetanibe foi reduzida em 40% quando administrado junto a um potente indutor da CYP3A4, rifampicina. A administração de vandetanibe em concomitância com potentes indutores da CYP3A4 deve ser evitada.

Em indivíduos saudáveis, a exposição à midazolam, um substrato para a CYP3A4, não foi afetada quando administrado concomitantemente ao vandetanibe.

Em indivíduos saudáveis (selvagem para OCT2), a $ASC_{(0-t)}$ e a C_{max} para metformina, um substrato para a OCT2, foram aumentadas em 74% e 50%, respectivamente, e a CL_R de metformina foi diminuída em 52% quando administrada concomitantemente ao vandetanibe. Monitoramento clínico e/ou laboratorial apropriado é recomendado para pacientes em tratamento com metformina e vandetanibe e tais pacientes podem requerer

redução de dose de metformina (para monitoramento de vandetanibe, vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”).

Em indivíduos saudáveis, $ASC_{(0-t)}$ e a C_{max} para digoxina, um substrato para a P-gp, foram aumentadas em 23% e 29%, respectivamente, quando administrada concomitantemente ao vandetanibe. Monitoramento clínico e/ou laboratorial apropriado é recomendado para pacientes em tratamento com digoxina e vandetanibe e tais pacientes podem requerer redução de dose de digoxina (para monitoramento de vandetanibe, vide itens Posologia e Modo de Usar e Advertência e Precaução”).

Em indivíduos saudáveis, a C_{max} para vandetanibe foi diminuída em 15%, enquanto que sua $ASC_{(0-t)}$ não foi afetada, quando administrado concomitantemente ao omeprazol. A administração concomitante a ranitidina não teve impacto na $ASC_{(0-t)}$ e na C_{max} de vandetanibe. Não é necessário ajuste de dose de vandetanibe, quando administrado com omeprazol ou ranitidina.

A exposição ao **CAPRELSA** não é afetada por alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CAPRELSA deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

CAPRELSA 100 mg é apresentado na forma de comprimidos redondos, biconvexos e brancos com Z100 gravado em um lado e plano no outro.

CAPRELSA 300 mg é apresentado na forma de comprimidos ovais, biconvexos e brancos com Z300 gravado em um lado e plano no outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em adultos

CAPRELSA 300 mg é de uso oral e deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Também podem ser tomados 3 comprimidos de **CAPRELSA 100 mg** uma vez ao dia.

Os comprimidos de **CAPRELSA** também podem ser dispersos em meio copo (aproximadamente 50 mL) com água sem gás. Outros líquidos não devem ser usados. O comprimido deve ser colocado na

água, sem esmagar, e deve ser agitado (aproximadamente 10 minutos) até dispersão. A dispersão resultante deve ser engolida imediatamente. Qualquer resíduo que permanecer no copo deverá ser misturado com um pouco de água e deverá ser engolido. O líquido também pode ser administrado através de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

Duração do tratamento

CAPRELSA poderá ser administrado até que os pacientes com carcinoma medular de tireoide não mais se beneficiem com o tratamento.

Esquecimento de dose

Se o paciente esquecer uma dose, a próxima dose diária deve ser tomada de acordo com a prescrição.

Ajuste de dose

Em caso de eventos CTCAE nível 3 ou de maior toxicidade ou prolongamento do intervalo QT no ECG o uso de vandetanibe deve ser temporariamente suspenso, e reiniciado com redução de dose quando a toxicidade desaparecer ou quando for reduzida para CTCAE nível 1 (ver item Advertências e precauções). A dose diária de 300 mg pode ser reduzida a 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), e, se necessário, pode ser reduzida a 100 mg.

Populações especiais

- **Crianças e adolescentes:** **CAPRELSA** não é indicado para o uso em pacientes pediátricos, pois a segurança e a eficácia de **CAPRELSA** não foram estabelecidas nesses pacientes.

- **Idosos (> 65 anos):** Não é necessário o ajuste da dose inicial para pacientes idosos. Os dados clínicos em paciente com mais que 75 anos são limitados.

- **Insuficiência renal:** Os dados clínicos são limitados em pacientes com insuficiência renal moderada. No entanto, os dados indicam que pacientes com insuficiência renal leve têm perfil de segurança similar ao dos pacientes com função renal normal. Esses dados clínicos reunidos, junto aos dados de farmacocinética de voluntários, sugerem que não são necessárias alterações nas doses iniciais em pacientes com insuficiência renal leve. A dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em paciente com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥ 30 até < 50 mL/min). O uso de vandetanibe não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (depuração menor que 30

mL/min), visto que são limitados os dados com pacientes com insuficiência renal grave e a segurança e a eficácia não foram estabelecidas. Um estudo farmacocinético em voluntários com insuficiência renal grave sugere que a exposição à vandetanibe pode ser aumentada em até 2 vezes.

- **Insuficiência hepática:** Dados de farmacocinética de voluntários sugerem que não são necessárias alterações nas doses iniciais em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. São limitados os dados em pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina sérica maior que 1,5 vezes do limite superior normal). **CAPRELSA** não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral das Reações Adversas

As reações adversas mais comuns relatadas foram diarreia, rash, náusea, hipertensão e cefaleia.

Reações adversas durante os Estudos Clínicos

As reações adversas a seguir foram identificadas nos estudos clínicos com pacientes recebendo **CAPRELSA** como tratamento para carcinoma medular de tireoide. As frequências são apresentadas na Tabela 2 - Reações Adversas ao Medicamento, usando a frequência de classificação CIOMS III, e então listadas por MedDRA COS (classe de órgãos e sistemas) e nomeadas no nível de termo preferido. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10000$) incluindo relatos isolados. Esta seção inclui apenas dados derivados de estudos completos onde a exposição do paciente é conhecida. Achados laboratoriais são apresentados na Tabela 3.

Tabela 2: Reações Adversas ao Medicamento

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ($\geq 1/10$)	Alterações gastrointestinais	Diarreia, náusea, vômito e dor abdominal
	Alterações gerais	Fadiga e astenia
	Alterações no metabolismo e nutrição	Redução do apetite e hipocalcemia
	Alterações psiquiátricas	Insônia
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Rash e outras alterações cutâneas (incluindo acne, pele seca, dermatite e prurido) e reações de fotossensibilidade
	Alterações do sistema nervoso	Cefaleia
	Alterações vasculares	Hipertensão
Comum	Alterações cardíacas	Prolongamento do intervalo QT no ECG

(>1/100 e <1/10)	Alterações gastrointestinais	Estomatite e boca seca
	Investigações	Perda de peso e aumento dos níveis séricos de aminotransferases (ALT e AST)
	Alterações no metabolismo e nutrição	Desidratação
	Alterações endócrinas	Hipotireoidismo
	Alterações psiquiátricas	Depressão
	Alterações renais e urinárias	Proteinúria, nefrolitíase e hematúria
	Alterações do sistema respiratório	Epistaxe
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, alopecia, alterações nas unhas
	Alterações de visão	Visão embaçada, opacidade da córnea, conjuntivite, olhos secos e deficiência visual
	Alterações do sistema nervoso	Disgeusia
Alterações vasculares	Condições cerebrovasculares isquêmicas e crises hipertensivas	
Incomum (≥1/1000 e <1/100)	Alterações cardíacas	Insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca aguda
	Alterações gastrointestinais	Pancreatite
	Investigações	Aumento da hemoglobina
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens – Johnson* Necrólise epidérmica tóxica*

*Frequências são baseadas no número cumulativo de pacientes (4684) expostos aos estudos clínicos de **CAPRELSA**

Eventos como Torsade de pointes, eritema multiforme e síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior ocorreram em pacientes tratados com vandetanibe em monoterapia. É esperado que estes sejam eventos incomuns em pacientes recebendo vandetanibe para tratamento de carcinoma medular de tireoide.

Eventos oculares, tal como visão embaçada, foram comuns em pacientes que receberam **CAPRELSA** para carcinoma medular de tireoide. Exames programados com a lâmpada-de-fenda revelaram opacidades corneanas (Ceratopatia de Vortex) em pacientes tratados; no entanto, exames de rotina com a lâmpada-de-fenda não são necessários para pacientes recebendo **CAPRELSA**.

Tabela 3 Achados laboratoriais

Achados laboratoriais	
Proteína na urina por dipstick (tira reagente) ¹	Muito comum
Sangue na urina por dipstick (tira reagente) ¹	Muito comum
Aumento do TSH sérico	Muito comum
Aumento da amilase sérica	Muito comum
Aumento da lipase sérica	Muito comum
Aumento da hemoglobina	Muito comum
Aumento da creatinina sérica ²	Muito comum

¹ A Tabela 3 representa a incidência dos achados laboratoriais em um estudo clínico randomizado de carcinoma medular de tireoide, e não de relatos de eventos adversos.

² O aumento da creatinina sérica foi CTCAE nível 1-2, e pode estar relacionada à inibição do transporte de proteínas humanas OCT2 (ver item Propriedades farmacocinéticas).

Experiência pós- comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a pós-comercialização de CAPRELSA®. Como essas reações são reportadas voluntariamente de uma população de tamanho desconhecido, não é sempre possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição ao medicamento.

- Aneurisma e dissecções arteriais

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos -VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10.SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Não há tratamento específico para o evento de superdosagem com **CAPRELSA** e os possíveis sintomas não foram estabelecidos. Foi observado um aumento na frequência e gravidade de algumas reações adversas, tais como rash, diarreia e hipertensão, em múltiplas doses ou acima de 300 mg em voluntários saudáveis e em pacientes. Além disso, deve ser considerada a possibilidade de prolongamento QT e Torsade de pointes.

Administração

As reações adversas associadas à superdosagem devem ser tratadas sintomaticamente; particularmente, a diarreia grave deve ser gerenciada de forma adequada. Em caso de superdosagem, as doses de **CAPRELSA** devem ser interrompidas e medidas apropriadas devem ser tomadas para garantir que não ocorra evento adverso, ou seja, deve-se fazer ECG dentro de 24 horas para determinar o prolongamento QTc.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8326.0326

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP: 28.847

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

R. Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca Registrada

Indústria Brasileira

Fabricado por: **IPR Pharmaceuticals Inc.** - Canovanas - Porto Rico

Embalado por: **Penn Pharmaceutical Services Limited.**, Tredegar, País de Gales e **Genzyme Ltd.** Haverhill, Reino Unido

IB190919

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

 Atendimento ao consumidor
@sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/11/2019.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/11/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
13/09/2019	2167115/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291956/19-7	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	VPS - Dizeres legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
27/09/2018	0938786/18-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243867/18-4	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	25/06/2018	VPS - Dizeres Legais VP - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30 300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30