



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 3825

BUENOS AIRES, 17 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001168-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial CAPRELSA e ingrediente farmacéutico activo VANDETANIB, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de



DISPOSICIÓN N° 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos / especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.” (artículo 9º).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3825

procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que de acuerdo al informe elaborado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), basado en las certificaciones y documentación científica acompañada, el IFA VANDETANIB es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Que en consecuencia, aclara la mencionada área técnica, inhibe el crecimiento de las células tumorales y bloquea la actividad de un gen mutante que participa en el crecimiento de las células del cáncer medular tiroideo.

Que la mencionada especialidad medicinal está indicada para el Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) Sintomático Progresivo, en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica irreseccable.

Que agrega la DEM como antecedente, que tanto la FDA (Food and Drug Administration) de USA y el Comité de Medicamentos de Uso Humano CHMP de la Comunidad Europea, aprobaron con fecha 17/ 02/2012 y 4/6/2011



DISPOSICIÓN N.º 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

respectivamente, la inscripción de la especialidad medicinal bajo el régimen de la "aprobación bajo condicional" estableciendo recomendaciones para su uso.

Que se realizaron estudios preclínicos (fase 0) y clínicos (fase I, II y III), cuyas constancias obran en el expediente a fs 255/259, 333/450 y 451/618.

Que aclara la DEM que los beneficios de VANDETANIB pueden ser menores en pacientes que no presentan una mutación del gen, por lo que se recomienda realizar un análisis del estado de la mutación RET antes de comenzar el tratamiento.

Que asimismo agrega que respecto a la seguridad del VANDETANIB, el CHMP advirtió del riesgo potencial de la prolongación del intervalo QTc y se adoptaron medidas para reducirlo; y consideró que los beneficios superan a los riesgos en pacientes con enfermedad agresiva y sintomática puesto que dichos pacientes tienen una necesidad urgente de tratamiento.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.



DISPOSICIÓN N.º 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Que teniendo en cuenta lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92 (t.o. Dec. 177/93), las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales de la droga VANDETANIB y los alcances de la autorización conferida por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos, corresponde otorgar el registro de la especialidad medicinal CAPRELSA bajo condiciones especiales.

Que, en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir del otorgamiento del Certificado de Producto correspondiente.

Que asimismo la recurrente presentó un Plan de Gestión de Riesgos (PGR), el que fue aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 253.

Que asimismo a los fines de establecer el balance riesgo-beneficio el patrocinante deberá presentar la actualización del Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) una vez por año el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos y deberá contener: 1-



DISPOSICIÓN N.º 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Registro de pacientes tratados con Vandetanib, 2-Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración. Se detectará el perfil de seguridad de la droga mediante la detección de señales: Prolongación del segmento QTC en el ECG y su tratamiento, 3- El resumen del prospecto destinado a los profesionales que a los fines de su practicidad debe quedar plasmado como máximo en 2 (dos) hojas, destacando en este los datos más importantes, 4- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, 5- La información para el paciente, 6- Consentimiento informado, y 7- Resultados disponibles a nivel internacional de un estudio clínico en pacientes con carcinoma medular de tiroides comparando los efectos del VANDETANIB en pacientes con y sin la mutación RET.

8,

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que la DEM informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.



DISPOSICIÓN N° 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CAPRELSA y nombre/s genérico/s VANDETANIB, la que será importada a la República Argentina por ASTRAZENECA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos y con fundamento en el informe técnico que obran como Anexos I y IV respectivamente, de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma

M
K



DISPOSICIÓN N° 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

5. ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1) año, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6º - El titular del registro podrá solicitar la reinscripción del Certificado debiendo presentar la documentación pertinente a dichos efectos con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma, esta Administración podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.



DISPOSICIÓN N° 3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma ASTRAZENECA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos y actualizar anualmente el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 8º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 9º - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 10º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese al Departamento de Registro



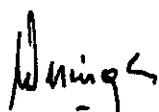
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-001168-12-4

DISPOSICIÓN N°:

3 8 2 5


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN

ANMAT Nº: **3 8 2 5**

Nombre comercial: CAPRELSA.

Nombre/s genérico/s: VANDETANIB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: IPR
PHARMACEUTICAL INC.

0 Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK
ROAD 188 – LOT 17, CANOVANAS, PUERTO RICO, USA. ACONDICIONAMIENTO:
587 OLD BALTIMORE PIKE NEWARK, DELAWARE, USA (ASTRAZENECA
PHARMACEUTICAL LP).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,
HAEDO, CAPITAL FEDERAL.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: CAPRELSA

Clasificación ATC: L01XE12.

Indicación/es autorizada/s: CANCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT) CAPRELSA
ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER MEDULAR DE TIROIDES
SINTOMATICO O PROGRESIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LOCALMENTE
AVANZADA IRRESECABLE O METASTATICA. EL USO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INDOLENTE ASINTOMATICA O LENTAMENTE PROGRESIVA DEBE
SER CUIDADOSAMENTE CONSIDERADO DEBIDO A LOS RIESGOS
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 100 mg de VANDETANIB.

8
Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VANDETANIB 100 mg

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, POVIDONA 5 mg, DIOXIDO DE
TITANIO 2.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 25 mg, CROSPVIDONA 12.5
mg, POLIETILENGLICOL 300 1.75 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO
DIHIDRATADO 105 mg, HIPROMELOSA 2910 8.6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE HDPE.



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen, consumo y procedencia de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: IPR PHARMACEUTICAL INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK ROAD 188 – LOT 17, CANOVANAS, PUERTO RICO, USA. ACONDICIONAMIENTO: 587 OLD BALTIMORE PIKE NEWARK, DELAWARE, USA (ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL LP).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO, CAPITAL FEDERAL.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: CAPRELSA



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A. 7.

Clasificación ATC: L01XE12.

Indicación/es autorizada/s: CANCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT) CAPRELSA
ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER MEDULAR DE TIROIDES
SINTOMATICO O PROGRESIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LOCALMENTE
AVANZADA IRRESECABLE O METASTATICA. EL USO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INDOLENTE ASINTOMATICA O LENTAMENTE PROGRESIVA DEBE
SER CUIDADOSAMENTE CONSIDERADO DEBIDO A LOS RIESGOS
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 300 mg de VANDETANIB.

6. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VANDETANIB 300 mg

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.5 mg, POVIDONA 15 mg, DIOXIDO DE
TITANIO 8.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 75 mg, CROSPVIDONA 37.5
mg, POLIETILENGLICOL 300 5.25 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO
DIHIDRATADO 315 mg, HIPROMELOSA 2910 25.75 mg

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen, consumo y procedencia de elaboración, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: IPR
PHARMACEUTICAL INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK
ROAD 188 – LOT 17, CANOVANAS, PUERTO RICO, USA. ACONDICIONAMIENTO:
587 OLD BALTIMORE PIKE NEWARK, DELAWARE, USA (ASTRAZENECA
PHARMACEUTICAL LP).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,
HAEDO, CAPITAL FEDERAL.

DISPOSICIÓN N°: **3825**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

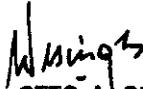


Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3825


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE RÓTULO

Contenido: 14 comprimidos recubiertos

CAPRELSA®
VANDETANIB 100 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene: Vandetanib 100 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Povidona; Estearato de magnesio; Hipromelosa 2910; Polietilenglicol 300; Dióxido de titanio.

Información sobre el producto:

Ver prospecto adjunto

Modo de conservación:

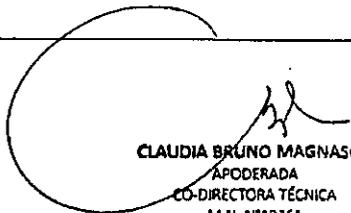
Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

AstraZeneca S.A., Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800 333 1247. Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.
Elaborado por: IPR Pharmaceutical Inc., Canóvanas, USA

Nota: Los envases conteniendo 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.


CLAUDIA BRUNO MAGNASCÓ
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE RÓTULO



Contenido: 14 comprimidos recubiertos

CAPRELSA®
VANDETANIB 300 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene: Vandetanib 300,0 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado; Celulosa microcristalina; Crospovidona; Povidona; Estearato de magnesio; Hipromelosa 2910; Polietilenglicol 300; Dióxido de titanio c.s.

Información sobre el producto:

Ver prospecto adjunto

Modo de conservación:

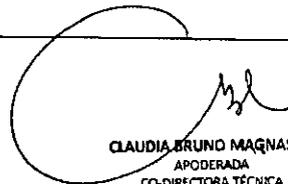
Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

AstraZeneca S.A., Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800 333 1247. Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.
Elaborado por: IPR Pharmaceutical Inc., Canóvanas, USA

Nota: Los envases conteniendo 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos llevarán el mismo texto.


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO



CAPRELSA®
VANDETANIB
Comprimidos Recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia

PROYECTO DE PROSPECTO



CAPRELSA®
VANDETANIB
Comprimidos Recubiertos

Industria Norteamericana

Venta Bajo Receta Archivada

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica.

ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT, TORSADES DE POINTES y MUERTE SÚBITA
CAPRELSA® puede prolongar el intervalo QT. Se ha reportado Torsades de pointes y muerte súbita en pacientes tratados con **CAPRELSA®**. **CAPRELSA®** no debe utilizarse en pacientes con hipocalcemia, hipokalemia, hipomagnesemia, o síndrome de QT largo. La hipocalcemia, hipokalemia y/o hipomagnesemia deben ser corregidas antes de la administración de **CAPRELSA®** y deben ser controladas periódicamente. Deben evitarse los medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT. Si debe administrarse un fármaco conocido por prolongar el intervalo QT, se recomienda un monitoreo con ECG más frecuente. Dada la vida media de 19 días, deben realizarse ECGs para monitorear el QT en el momento inicial, a las 2-4 semanas y a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento con **CAPRELSA®** y posteriormente cada 3 meses. Después de cualquier reducción de la dosis debida a la prolongación del intervalo QT, o de cualquier interrupción de la dosis mayor a 2 semanas, debe llevarse a cabo una evaluación del QT como se describió anteriormente. Debido a la vida media de 19 días, los efectos adversos incluyendo la prolongación del intervalo QT pueden no resolver rápidamente. Monitorear adecuadamente.

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **CAPRELSA®** 100 mg contiene:
Vandetanib 100,0 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado 105,0 mg; Celulosa microcristalina 25,0 mg; Crospovidona 12,5 mg; Povidona 5,0 mg; Estearato de magnesio 2,5 mg; Hipromelosa 2910 8,6 mg; Polietilenglicol 300 1,75 mg; Dióxido de titanio 2,8 mg.

Cada comprimido recubierto de **CAPRELSA®** 300 mg contiene:
Vandetanib 300,0 mg. Excipientes: Fosfato dibásico de calcio dihidratado 315,0 mg; Celulosa microcristalina 75,0 mg; Crospovidona 37,5 mg; Povidona 15,0 mg; Estearato de magnesio 7,5 mg; Hipromelosa 2910 25,75 mg; Polietilenglicol 300 5,25 mg; Dióxido de titanio 8,4 mg.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: L01 XE12
Agente Antineoplásico

INDICACIONES


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Cáncer medular de tiroides (CMT)

CAPRELSA[®] está indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides sintomático o progresivo en pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable o metastática.

El uso de **CAPRELSA**[®] en pacientes con enfermedad indolente, asintomática o lentamente progresiva debe ser cuidadosamente considerado debido a los riesgos relacionados con el tratamiento de **CAPRELSA**[®].

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propiedades Farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

Vandetanib es un inhibidor de quinasas. Los estudios *in vitro* han demostrado que vandetanib inhibe la actividad de tirosina quinasas, incluyendo a miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, epidermal growth factor receptor), receptores del factor de crecimiento celular endotelial vascular (VEFG), reordenados durante la transfección (RET), la proteína tirosina quinasa 6 (BRK), TIE2, los miembros de la familia de receptores de quinasa EPH, y miembros de la familia Src de tirosina quinasas. Vandetanib inhibe la migración, proliferación y sobrevida de células endoteliales, y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos de angiogénesis *in vitro*. Vandetanib inhibe la sobrevida celular dependiente del EGFR *in vitro*. Además, vandetanib inhibe la fosforilación del receptor de tirosina quinasa estimulada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) en las células tumorales y en las células endoteliales y la fosforilación por la tirosina quinasa estimulada por el VEGF en células endoteliales.

La administración de vandetanib *in vivo* redujo la angiogénesis inducida por las células tumorales, la permeabilidad de los vasos tumorales e inhibió el crecimiento tumoral y las metástasis en modelos de ratones con cáncer.

No hay evidencia de una relación entre las mutaciones RET y la eficacia con **CAPRELSA**[®].

Propiedades farmacocinética

Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional de **CAPRELSA**[®] en 231 pacientes con CMT luego de la administración oral de dosis diarias de 300 mg. La farmacocinética de **CAPRELSA**[®] a una dosis de 300 mg en pacientes con CMT se caracteriza por un clearance medio de aproximadamente 13,2 L/h, un volumen medio de distribución de aproximadamente 7.450 L, y una mediana de vida media plasmática de 19 días.

Absorción

Luego de la administración oral de **CAPRELSA**[®], la absorción es lenta con concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan normalmente en un promedio de 6 horas, rango 4-10 horas, después de la administración.

Vandetanib se acumula alrededor de 8 veces en dosis múltiples con un estado estacionario alcanzado desde aproximadamente 3 meses.

La exposición a vandetanib no se afecta por los alimentos.

Distribución

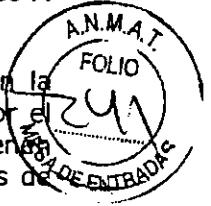
Vandetanib se une a la albúmina sérica humana y a la α 1-glicoproteína ácida siendo la unión a proteínas *in vitro* de aproximadamente el 90%. En muestras de plasma ex vivo de pacientes con cáncer colorrectal al nivel de exposición del estado estacionario luego de una dosis diaria de 300 mg, el porcentaje medio de unión a proteínas fue de 93,7% (rango de 92,2 a 95,7%).

Metabolismo

Luego de la administración oral de ¹⁴C-vandetanib, se detectaron en plasma, orina y heces, vandetanib sin cambios y los metabolitos N-óxido vandetanib y N-desmetil



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
ABOGERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



vandetanib. Se observó un conjugado glucurónico como metabolito menor en la excreción solamente. El N-desmetil vandetanib es producido principalmente por el CYP3A4 y el N-óxido vandetanib por monooxigenasas FMO1 y FMO3 que contienen flavina. N-desmetil vandetanib y N-óxido vandetanib circulan a concentraciones de aproximadamente 7-17,1% y 1,4-2,2% de las de vandetanib, respectivamente.

Excreción

Dentro del período de recolección de 21 días después de una dosis única de ¹⁴C-vandetanib, se recuperó aproximadamente el 69% con un 44% en las heces y un 25% en la orina. La excreción de la dosis fue lenta y sería esperable una excreción adicional más allá de los 21 días en base a la vida media plasmática. Vandetanib no fue un sustrato de hOCT2 expresado en células HEK293. Vandetanib inhibe la recaptación del sustrato marcador selectivo de OCT2 ¹⁴C-creatinina por las células HEK-OCT2, con una IC₅₀ media de aproximadamente 2,1 µg/mL. Esto es más alto que las concentraciones plasmáticas de vandetanib (aproximadamente 0,81 µg/mL) observadas después de dosis múltiples de 300 mg. La inhibición de la excreción renal de creatinina por vandetanib proporciona una explicación para el aumento de la creatinina plasmática observado en los seres humanos que reciben vandetanib.

Poblaciones especiales

Efectos de la edad y el sexo

En una evaluación farmacocinética poblacional en pacientes con cáncer, no se encontró ninguna relación aparente entre el clearance oral y la edad o el sexo del paciente.

Origen étnico

En base a una comparación cruzada entre estudios en un número limitado de pacientes, los pacientes japoneses (N=3) y chinos (N=7) tuvieron en promedio, exposiciones mayores a las de pacientes caucásicos (N = 7) que recibieron la misma dosis.

Pediatría

La farmacocinética de **CAPRELSA**® no ha sido evaluada en pacientes pediátricos.

Prolongación del QT

En 231 pacientes con cáncer medular de tiroides aleatorizados para recibir 300 mg de **CAPRELSA**® una vez al día en el estudio clínico fase 3, **CAPRELSA**® se asoció con una prolongación sostenida del intervalo QT dependiente de la concentración. En base a la relación dosis-respuesta, el cambio medio (IC 90%) del QTcF respecto al valor basal (Δ QTcF) fue de 35 (33-36) ms para la dosis de 300 mg. El Δ QTcF se mantuvo por encima de 30 ms para la duración del estudio (hasta 2 años). Además, el 36% de los pacientes experimentaron un aumento mayor de 60 ms en el Δ QTcF y el 4,3% de los pacientes tuvieron un QTcF superior a 500 ms. Se han reportado casos de Torsades de pointes y muerte súbita [ver Advertencia del recuadro y Advertencias y precauciones].

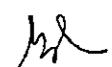
Toxicología preclínica

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con vandetanib.

Vandetanib no fue mutagénico *in vitro* en el estudio de mutación bacteriana inversa (Ames) y fue no clastogénico tanto en el ensayo citogenético *in vitro* con linfocitos humanos como en el ensayo de micronúcleos de ratas *in vivo*.

En base a los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse deteriorada por el tratamiento con **CAPRELSA**®. En un estudio de fertilidad en ratas macho, vandetanib no tuvo efecto sobre la tasa de copulación o fertilidad cuando las hembras no dosificadas se aparearon con machos que recibieron 1, 5, o 20 mg/kg/día de vandetanib (aproximadamente 0,03, 0,22, o 0,40 veces,


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



respectivamente, el AUC en pacientes con cáncer a la dosis recomendada en humanos de 300 mg/día). Hubo una ligera disminución en el número de embriones vivos a 20 mg/kg/día y un aumento en la pérdida preimplantación a ≥ 5 mg/kg/día. En un estudio de fertilidad femenina, se observó una tendencia hacia el aumento de la irregularidad del ciclo estral, una ligera reducción en la incidencia de embarazo y un aumento en la pérdida de la implantación. En un estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratas, se observó una disminución en el número de cuerpos lúteos en los ovarios de las ratas que recibieron 75 mg/kg/día de vandetanib (aproximadamente 1,8 veces el AUC en pacientes con cáncer a la dosis recomendada en humanos) por 1 mes.

Farmacología y/o Toxicología Animal

En un modelo animal de curación de heridas, los ratones que recibieron dosis de vandetanib tuvieron una reducción de la resistencia a la ruptura de la piel en comparación con los controles. Esto sugiere que **CAPRELSA**[®] enlentece, pero no previene la cicatrización de heridas. El intervalo adecuado entre la interrupción de **CAPRELSA**[®] y la posterior cirugía electiva requerida para evitar el riesgo de alteración de la cicatrización de heridas no ha sido determinado.

Se observaron masas nodulares en un estudio toxicológico de 6 meses en ratas durante el tratamiento con ≥ 5 mg/kg/día de vandetanib (aproximadamente 0,22 ó 0,40 veces, respectivamente, el AUC en pacientes con cáncer a la dosis recomendada en humanos de 300 mg/día). Las masas fueron palpables durante la evaluación clínica ya en la semana 13, se observaron en varios órganos, y se asociaron con hallazgos hemorrágicos o inflamatorios.

Estudios Clínicos

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizó a pacientes con cáncer medular de tiroides localmente avanzado irresecable o metastásico a **CAPRELSA**[®] 300 mg (n=231) o a placebo (n=100).

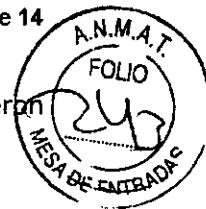
El objetivo primario fue la demostración de la mejoría en la sobrevida libre de progresión (SLP) con **CAPRELSA**[®] en comparación con placebo. Otros criterios de valoración incluyeron la evaluación de la sobrevida global y la tasa de respuesta objetiva (TRO) global. Se utilizó un examen centralizado, ciego e independiente de los datos de las imágenes en la evaluación de la SLP y la TRO. Ante la progresión objetiva de la enfermedad en base a la evaluación del investigador, los pacientes se discontinuaron del estudio ciego sobre tratamiento y se les dio la opción de recibir **CAPRELSA**[®] a rótulo abierto. Diecinueve por ciento (44/231) de los pacientes inicialmente asignados al azar a **CAPRELSA**[®] optaron por recibir **CAPRELSA**[®] a rótulo abierto luego de la progresión de la enfermedad, y 58% (58/100) de los pacientes inicialmente asignados al azar a placebo optaron por recibir **CAPRELSA**[®] a rótulo abierto después de la progresión de la enfermedad.

El resultado del análisis de SLP, en base a la evaluación de la revisión central RECIST, mostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en los pacientes que recibieron **CAPRELSA**[®] (Hazard Ratio =0,35; Intervalo de confianza del 95% (IC 95%)=0,24-0,53, $p < 0,0001$). Los análisis en los subgrupos de pacientes que eran sintomáticos o que habían progresado dentro de los 6 meses anteriores a su enrolamiento mostraron resultados de SLP similares (HR=0,31; IC 95%: 0,19, 0,53 para los pacientes sintomáticos, HR=0,41 IC 95%: 0,25, 0,66 para los pacientes que habían progresado en los 6 meses previos al enrolamiento).

En el momento del análisis primario de la SLP, el 15% de los pacientes habían muerto y no hubo una diferencia significativa en la sobrevida global entre los dos grupos de tratamiento. La tasa de respuesta objetiva (TRO) global para los pacientes que fueron asignados a **CAPRELSA**[®] fue del 44% frente al 1% para los

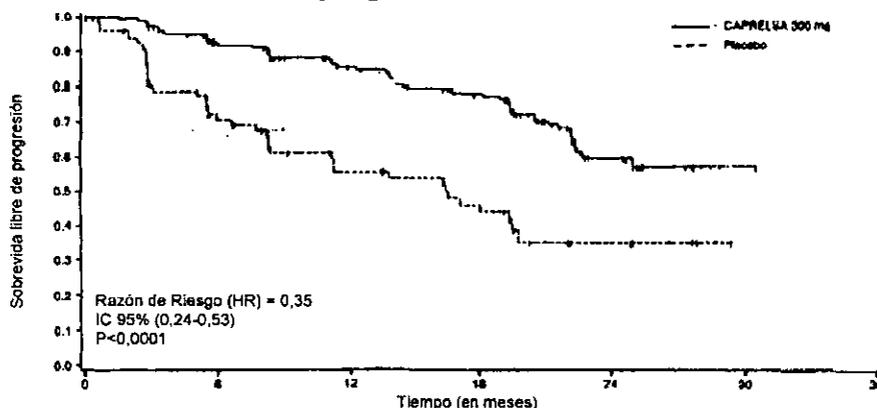


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



pacientes aleatorizados para recibir placebo. Todas las respuestas objetivas fueron respuestas parciales.

Figura 1 - Sobrevida libre de progresión



N al mes	0	6	12	18	24	30	36
CAPRELSA 300 mg	231	173	145	118	33	1	0
Placebo	100	47	30	24	6	0	0

Tabla 3: Resumen de los hallazgos principales de eficacia

Sobrevida libre de progresión	N ^a	Mediana de SLP (IC 95%)	HR ^b	IC 95%	Valor de p ^c
CAPRELSA [®] 300 mg	59/231 (26%)	No alcanzada (22,6 meses, NE ^d)	0,35	0,24,0,53	<0,0001
Placebo	41/100 (41%)	16,4 meses (8,3, 19,7)			

^aN=Número de eventos/número de pacientes aleatorizados
^bHR=razón de riesgo, Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox
^cPrueba de rango logarítmico
^dNE=no estimable

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria recomendada es de 300 mg de CAPRELSA[®] por vía oral. El tratamiento con CAPRELSA[®] debe continuar hasta que los pacientes ya no se beneficien con el tratamiento o se produzca una toxicidad inaceptable.

CAPRELSA[®] se puede ingerir con o sin alimentos.

Si un paciente olvida una dosis, la dosis que olvidó no se debe tomar si se está a menos de 12 horas antes de la próxima dosis.

Para pacientes que tienen dificultad para tragar sólidos

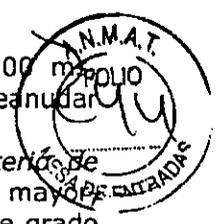
Los comprimidos de CAPRELSA[®] no deben ser triturados. Si los comprimidos de CAPRELSA[®] no pueden ser ingeridos completos, los comprimidos se pueden dispersar en un vaso con 50 ml de agua no carbonatada agitando durante unos 10 minutos hasta que el comprimido se disperse (no disolverá por completo). No deben utilizarse otros líquidos. La dispersión se debe ingerir inmediatamente. Para asegurar que se reciba la dosis total, cualquier residuo en el vaso debe mezclarse de nuevo con 100 ml de agua no carbonatada adicionales y tragarse.

La dispersión también se puede administrar a través de sonda nasogástrica o tubos de gastrostomía.

Debe evitarse el contacto directo de los comprimidos aplastados con la piel o las membranas mucosas. Si ocurre dicho contacto, lavar a fondo. Evitar la exposición a los comprimidos triturados.

Ajuste de la dosificación

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



En el caso de un intervalo QT corregido, Fridericia (QTcF) superior a 500 ms, interrumpir la dosis hasta que el QTcF retorne a menos de 450 ms, luego reanudar con una dosis reducida.

Para un CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, Criterio de Terminología Frecuente para Efectos Adversos*) de grado 3 o una toxicidad mayor, interrumpir la dosis hasta que la toxicidad se resuelva o mejore a CTCAE de grado 1, y luego reanudar con una reducción de la dosis.

Debido a la vida media de 19 días, los efectos adversos incluyendo un intervalo QT prolongado pueden no resolverse rápidamente. Controlar adecuadamente [ver *Advertencias y precauciones*].

La dosis diaria de 300 mg puede ser reducida a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) y luego a 100 mg para el CTCAE de grado 3 o una toxicidad mayor.

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes mayores de 65 años de edad. Hay datos limitados para los pacientes mayores de 75 años de edad. [Ver *Posología y Modo de Administración*]

Inductores fuertes del CYP3A4 concomitantes

Evitar el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). Los pacientes también deben evitar tomar Hierba de San Juan. [Ver *Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos*]

Pacientes con Insuficiencia Renal

La dosis inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min) y grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) [Ver *Advertencias y precauciones y Uso en poblaciones específicas*]

Pacientes con Insuficiencia Hepática

Los datos farmacocinéticos de dosis única en voluntarios con insuficiencia hepática que recibieron 800 mg sugieren que no hubo diferencias en la farmacocinética en comparación con los pacientes con función hepática normal. Hay datos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor de 1,5 veces el límite superior de lo normal). **CAPRELSA**[®] no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y severa (Child-Pugh C), ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas.

CONTRAINDICACIONES

No se debe utilizar en pacientes con síndrome de QT largo congénito [ver *Advertencia del Recuadro*].

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Prolongación del QT y Torsades de Pointes

CAPRELSA[®] pueden prolongar el intervalo QT en una forma dependiente de la concentración [ver *Farmacología Clínica*]. Se ha reportado Torsades de pointes, taquicardia ventricular y muerte súbita en pacientes con administración de **CAPRELSA**[®].

El tratamiento con **CAPRELSA**[®] no debe iniciarse en pacientes cuyo intervalo QTcF es mayor de 450 ms. **CAPRELSA**[®] no debe administrarse en pacientes que tienen un antecedente de Torsades de pointes, síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias o insuficiencia cardiaca descompensada. **CAPRELSA**[®] no ha sido estudiado en pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente. La exposición a **CAPRELSA**[®] es mayor en pacientes con insuficiencia renal. La dosis


 CLAUDIA BRÚNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y el intervalo QT debe ser estrechamente monitorizado.

Se deben obtener un ECG y los niveles de potasio, calcio, magnesio y TSH séricos al inicio del estudio, a las 2-4 semanas y a las 8-12 semanas del inicio del tratamiento con **CAPRELSA**[®] y después cada 3 meses. Los electrolitos y el ECG pueden requerir un control más frecuente en el caso de diarrea. Después de cualquier reducción de la dosis para la prolongación del intervalo QT, o cualquier interrupción de la dosis mayor de 2 semanas, deben llevarse a cabo evaluaciones del QT como se describió anteriormente. Los niveles séricos de potasio deben mantenerse a 4 mEq/L o superiores (dentro del rango normal) y el magnesio sérico y el calcio sérico deben mantenerse dentro del rango normal para reducir el riesgo de prolongación del QT en el electrocardiograma.

Evitar el uso de **CAPRELSA**[®] con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT en el electrocardiograma [Ver Advertencias y precauciones e Interacciones con otros medicamentos]. Si estos fármacos se administran a pacientes que ya reciben **CAPRELSA**[®] y no existe una terapia alternativa, se debe realizar el monitoreo con ECG del intervalo QT con mayor frecuencia.

Los pacientes que desarrollan un QTcF superior a 500 ms deben dejar de tomar **CAPRELSA**[®] hasta que el QTcF retorne a menos de 450 ms. La dosificación de **CAPRELSA**[®] puede reanudarse a una dosis reducida [ver Dosificación y Administración].

Reacciones cutáneas y Síndrome de Stevens-Johnson

Se han reportado reacciones cutáneas graves (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), algunas llevando a muerte, con **CAPRELSA**[®]. El tratamiento de las reacciones cutáneas graves ha incluido corticosteroides sistémicos y la interrupción permanente de **CAPRELSA**[®]. Las reacciones cutáneas leves a moderadas se pueden manifestar como erupción cutánea, acné, piel seca, dermatitis, prurito y otras reacciones de la piel (incluyendo reacciones de fotosensibilidad y el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar). Las reacciones cutáneas leves a moderadas han sido tratadas con corticoides tópicos y sistémicos, antihistamínicos orales, y antibióticos tópicos y sistémicos. Si se producen reacciones cutáneas de CTCAE grado 3 o más, el tratamiento con **CAPRELSA**[®] debe suspenderse hasta que mejoren. A la mejoría, se debe considerar sobre si continuar el tratamiento con una dosis reducida o interrumpir **CAPRELSA**[®] permanentemente. [Ver Posología y Modo de Administración].

Las reacciones de fotosensibilidad se incrementan con **CAPRELSA**[®]. Los pacientes deben ser advertidos de utilizar pantalla solar y ropa protectora cuando se expongan al sol. Debido a la larga vida media de **CAPRELSA**[®], la ropa protectora y la pantalla solar deben continuarse usando durante 4 meses después de la interrupción del tratamiento.

Enfermedad Pulmonar Intersticial

Se ha observado Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o neumonitis con **CAPRELSA**[®] y se han reportado muertes. Considerar el diagnóstico de EPI en pacientes con signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, derrame pleural, tos o disnea, y en los que las causas infecciosas, neoplásicas, y otras han sido excluidas por medio de investigaciones adecuadas. Aconsejar a los pacientes para reportar inmediatamente síntomas respiratorios nuevos o que empeoran.

Los pacientes que desarrollan cambios radiológicos sugerentes de EPI y que tienen pocos o ningún síntoma pueden continuar con el tratamiento con **CAPRELSA**[®] con una estrecha vigilancia a discreción del médico tratante.



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Si los síntomas son moderados, considerar interrumpir el tratamiento hasta que los síntomas mejoren. Puede estar indicado el uso de corticoides y antibióticos. Para los casos en que los síntomas de EPI son graves, puede estar indicada la discontinuación del tratamiento con **CAPRELSA**[®] y el uso de corticoides y antibióticos hasta que los síntomas clínicos se resuelvan. Incluso con la resolución de la EPI grave debe considerarse la discontinuación permanente de **CAPRELSA**[®].



Eventos Cerebrovasculares Isquémicos

Se han observado eventos cerebrovasculares isquémicos con **CAPRELSA**[®] y en algunos casos han sido mortales. En el estudio randomizado de cáncer medular de tiroides (CMT), se observaron eventos cerebrovasculares isquémicos más frecuentemente con **CAPRELSA**[®] en comparación con placebo (1,3% en comparación con 0%) y no se reportaron muertes. La seguridad de la reanudación del tratamiento con **CAPRELSA**[®] después de la resolución de un evento cerebrovascular isquémico no ha sido estudiada. Discontinuar **CAPRELSA**[®] en los pacientes que experimentan un accidente cerebrovascular isquémico grave.

Hemorragia

Se han observado con **CAPRELSA**[®] eventos hemorrágicos serios, que en algunos casos han sido mortales. No hubo casos de hemorragia mortal en el estudio aleatorizado de CMT. Tres pacientes fallecieron por hemorragias mortales durante el tratamiento con **CAPRELSA**[®] en estudios clínicos. No administrar **CAPRELSA**[®] a pacientes con antecedente reciente de hemoptisis de $\geq 1/2$ cuchara de té de sangre roja. Discontinuar **CAPRELSA**[®] en pacientes con hemorragia grave.

Insuficiencia Cardíaca

Se ha observado insuficiencia cardíaca con **CAPRELSA**[®], y en algunos casos ha sido mortal. Puede ser necesaria la interrupción de **CAPRELSA**[®] en pacientes con insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede no ser reversible cuando se suspende **CAPRELSA**[®]. Vigilar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Diarrea

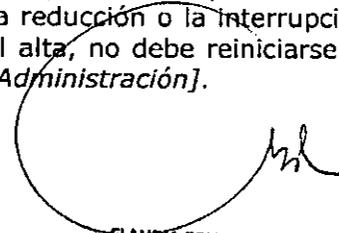
Se observó diarrea en pacientes que recibieron **CAPRELSA**[®]. Se recomiendan los agentes antidiarreicos de rutina. La diarrea puede causar desequilibrios electrolíticos. Dado que se ha observado prolongación del intervalo QT con **CAPRELSA**[®], los electrolitos séricos y el ECG deben ser controlados cuidadosamente en pacientes con diarrea. [Ver Advertencias y precauciones]. Si se desarrolla una diarrea grave, el tratamiento con **CAPRELSA**[®] debe interrumpirse hasta que la diarrea mejore. Con la mejoría, el tratamiento con **CAPRELSA**[®] debe reanudarse con una dosis reducida [ver Posología y Modo de Administración].

Hipotiroidismo

En el estudio aleatorio de CMT en el que el 90% de los pacientes incluidos tenían una tiroidectomía previa, se requirieron aumentos de la dosis de la terapia de reemplazo tiroideo en el 49% de los pacientes asignados al azar a **CAPRELSA**[®] en comparación con el 17% de los pacientes aleatorizados para recibir placebo. La hormona estimulante de la tiroides (Thyroid-stimulating hormone, TSH) se debe obtener al inicio del estudio, a las 2 a 4 semanas y a las 8-12 semanas después de iniciar el tratamiento con **CAPRELSA**[®] y posteriormente cada 3 meses. Si aparecen signos o síntomas de hipotiroidismo, deben examinarse los niveles de hormona tiroidea y ajustar en consecuencia la terapia de reemplazo de la tiroides.

Hipertensión

Se ha observado con **CAPRELSA**[®] hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva. Todos los pacientes deben ser monitorizados por hipertensión y debe ser controlados, según corresponda. Puede ser necesaria la reducción o la interrupción de la dosis. Si no se puede controlar la presión arterial alta, no debe reiniciarse el tratamiento con **CAPRELSA**[®] [ver Posología y Modo de Administración].



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

El síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado por resonancia magnética del cerebro, se ha observado con **CAPRELSA**[®]. Este síndrome debe considerarse en cualquier paciente que presente convulsiones, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada. En estudios clínicos, tres de cada cuatro pacientes que desarrollaron el SLPR mientras recibían **CAPRELSA**[®], incluyendo un paciente pediátrico, también tuvieron hipertensión. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con **CAPRELSA**[®] en pacientes con SLPR.

Interacciones con otros fármacos

Debe evitarse la administración de **CAPRELSA**[®] con agentes que son inductores fuertes de CYP3A4 [ver *Posología y Modo de Administración e Interacciones con otros medicamentos*].

La administración de **CAPRELSA**[®] con fármacos antiarrítmicos (incluyendo, pero no limitado a la amiodarona, disopiramida, procainamida, sotalol, dofetilida) y otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT (incluyendo pero no limitado a la cloroquina, claritromicina, dolasetrón, granisetrón, haloperidol, metadona, moxifloxacina y pimozida) debe ser evitada [Ver *Interacciones con otros medicamentos*].

Insuficiencia Renal

La exposición a **CAPRELSA**[®] está aumentada en pacientes con insuficiencia renal. La dosis inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave y el intervalo QT debe ser estrechamente monitorizado. No hay información disponible para los pacientes con enfermedad renal en estadio final que requieren diálisis. [Ver *Recuadro de Advertencia, Posología y Modo de Administración y Uso en Poblaciones Específicas*].

Insuficiencia Hepática

No se recomienda el uso de **CAPRELSA**[®] en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas. [Ver *Posología y Modo de Administración*].

Uso en embarazo

CAPRELSA[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas utilizando **CAPRELSA**[®]. En estudios preclínicos realizados en ratas, vandetanib fue embriotóxico, fetotóxico y teratogénico, en exposiciones equivalentes o inferiores a las esperadas en la dosis recomendada para humanos de 300 mg/día. Como era de esperar por sus acciones farmacológicas, vandetanib ha mostrado efectos significativos en todas las etapas de la reproducción de las ratas hembras.

Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, la paciente debe ser informada del daño potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil deberían ser aconsejadas evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con **CAPRELSA**[®]. Las mujeres deben ser advertidas de utilizar métodos anticonceptivos eficaces para prevenir el embarazo durante el tratamiento y durante al menos cuatro meses después de la última dosis de **CAPRELSA**[®] [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Inductores del CYP3A4



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Los fármacos que son inductores de CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de **CAPRELSA**[®]. Se debe evitar el uso concomitante de inductores fuertes conocidos del CYP3A4 mientras se recibe tratamiento con **CAPRELSA**[®]. La Hierba de San Juan puede reducir la exposición a **CAPRELSA**[®] impredeciblemente y debe ser evitada [ver Posología y Modo de Administración y Advertencias y precauciones].

Inhibidores del CYP3A4

En sujetos sanos, no se demostró una interacción clínicamente significativa entre **CAPRELSA**[®] y el inhibidor potente de CYP3A4, el itraconazol.

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Se debe evitar la administración de **CAPRELSA**[®] con agentes que pueden prolongar el intervalo QT [ver Advertencias y precauciones].

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

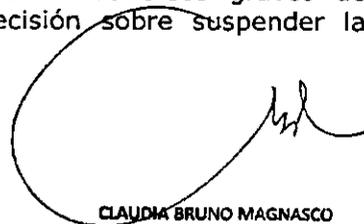
Embarazo: Categoría D [ver Advertencias y precauciones].

CAPRELSA[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados de **CAPRELSA**[®] en mujeres embarazadas. Vandetanib es embriotóxico, fetotóxico y teratogénico en ratas, a exposiciones equivalentes o inferiores a las esperadas a la dosis recomendada en humanos de 300 mg/día. Cuando se administró vandetanib a ratas hembras antes del apareamiento y durante la primera semana de embarazo, se observaron aumentos en la pérdida pre-implantación y la pérdida post-implantación resultando en una reducción significativa del número de embriones vivos. Esta dosis administrada a ratas durante la organogénesis, produjo un aumento de la pérdida post-implantación, incluyendo muerte embrionofetal. Vandetanib causó la pérdida total de la camada cuando se administró a una dosis de 25 mg/kg/día durante la organogénesis y hasta el momento esperado del parto. Cuando se administraron durante la organogénesis, las dosis de vandetanib de 1, 10 y 25 mg/kg/día (aproximadamente 0,03, 0,4 y 1,0 veces respectivamente, la C_{máx} en pacientes con cáncer a la dosis recomendada en humanos), causaron malformaciones de los vasos cardíacos y retraso en la osificación del cráneo, las vértebras y el esternón, lo que indica el retraso en el desarrollo fetal. No se identificó ningún efecto a nivel de estas malformaciones en el estudio. En un estudio de desarrollo pre y post-natal en ratas, a dosis que producen toxicidad materna (1 y 10 mg/kg /día) durante la gestación y/o la lactancia, vandetanib disminuyó la sobrevivencia de las crías y/o redujo el crecimiento postnatal de las mismas. La reducción del crecimiento postnatal de las crías se asoció con un retraso en el desarrollo físico.

Si se utiliza este fármaco durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, la paciente debe ser informada del potencial daño para el feto. Las mujeres en edad fértil potencial deben ser advertidas de evitar el embarazo mientras reciben **CAPRELSA**[®] y por lo menos cuatro meses después de la última dosis de **CAPRELSA**[®].

Madres en lactancia

En estudios no clínicos, vandetanib se excretó en la leche de ratas y se halló en el plasma de las crías después de la administración a ratas lactantes. La transferencia de vandetanib a la leche materna resultó en una exposición relativamente constante en las crías debido a la prolongada vida media del fármaco. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial para efectos adversos graves de **CAPRELSA**[®] en los lactantes, debe tomarse una decisión sobre suspender la



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de **CAPRELSA**[®] en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso Geriátrico

En total, el 18% de los pacientes con cáncer medular de tiroides tratados con **CAPRELSA**[®] tenía 65 años de edad o más, y el 3% eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad y en la eficacia entre los pacientes ancianos y jóvenes. No es necesario ajustar la dosis inicial para los pacientes mayores de 65 años de edad. Hay datos limitados en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia Renal

Se evaluó la farmacocinética de **CAPRELSA**[®] después de una dosis única de 800 mg en sujetos con insuficiencia renal leve (n = 6), moderada (n = 8) y severa (n = 6) y con función renal normal (n= 10). Los sujetos con insuficiencia renal leve tuvieron valores medios del AUC y del clearance comparables a los de aquellos con función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada y severa, el AUC promedio de vandetanib aumentó en un 39% y 41%, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

La dosis inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa [ver *Posología y Modo de Administración y Advertencias y precauciones*].

Insuficiencia Hepática

Se evaluó la farmacocinética de **CAPRELSA**[®] después de una dosis única de 800 mg en sujetos con insuficiencia hepática leve (n=8), moderada (n=7), y severa (n=6) y con función hepática normal (n=5). Los sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), moderada (Child-Pugh clase B) y severa (Child-Pugh Clase C) tuvieron valores medios del AUC y valores de clearance comparables a los de aquellos con función hepática normal.

Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor a 1,5 veces el límite superior de lo normal). No se recomienda el uso de **CAPRELSA**[®] en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa, ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas. [Ver *Posología y Modo de Administración y Advertencias y precauciones*].

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos al fármaco reportados más frecuentemente (> 20%) han sido diarrea, erupción cutánea, acné, náuseas, hipertensión, cefalea, fatiga, disminución del apetito y dolor abdominal. Las alteraciones de laboratorio más comunes (>20%) fueron disminución del calcio, aumento de ALT, y disminución de la glucosa [ver *Posología y Modo de Administración y Advertencias y precauciones*].

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de efectos adversos observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Experiencia en estudios clínicos

Pacientes con cáncer medular de tiroides localmente avanzado irrecusable o metastático fueron tratados con **CAPRELSA**[®] 300 mg (n=231) o placebo (n=99). Los pacientes con progresión determinada por el investigador o los pacientes que continuaron el tratamiento después de los datos de corte pudieron recibir



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



CAPRELSA® de etiqueta abierta. Se han reportado los siguientes efectos adversos.
[Ver Estudios Clínicos]

Tabla 1 - Reacciones adversas en ≥10% de los pacientes con CAPRELSA® durante el tratamiento aleatorio

Término preferido	CAPRELSA® 300 mg N=231		Placebo N=99	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Diarrea/colitis	132 (57%)	26 (11%)	27 (27%)	2 (2%)
Erupción cutánea ¹	123 (53%)	11 (5%)	12 (12%)	0
Dermatitis Acneiforme/Acné	81 (35%)	2 (1%)	7 (7%)	0
Náuseas	77 (33%)	2 (1%)	16 (16%)	0
Hipertensión/Crisis hipertensiva/Hipertensión Acelerada	76 (33%)	20 (9%)	5 (5%)	1 (1%)
Cefalea	59 (26%)	2 (1%)	9 (9%)	0
Fatiga	55 (24%)	13 (6%)	23 (23%)	1 (1%)
Disminución del apetito	49 (21%)	10 (4%)	12 (12%)	0
Dolor abdominal ²	48 (21%)	6 (3%)	11 (11%)	0
Piel Seca	35 (15%)	0	5 (5%)	0
Vómitos	34 (15%)	2 (1%)	7 (7%)	0
Astenia	34 (15%)	6 (3%)	11 (11%)	1 (1%)
ECG QT Prolongado ³	33 (14%)	18 (8%)	1 (1%)	1 (1%)
Reacción de fotosensibilidad	31 (13%)	4 (2%)	0	0
Insomnio	30 (13%)	0	10 (10%)	0
Nasofaringitis	26 (11%)	0	9 (9%)	0
Dispepsia	25 (11%)	0	4 (4%)	0
Hipocalcemia	25 (11%)	4 (2%)	3 (3%)	0
Tos	25 (11%)	0	10 (10%)	0
Prurito	25 (11%)	3 (1%)	4 (4%)	0
Descenso de peso	24 (10%)	2 (1%)	9 (9%)	0
Proteinuria	23 (10%)	0	2 (2%)	0
Depresión	22 (10%)	4 (2%)	3 (3%)	0

¹Incluye erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, generalizada, macular, maculo-papular, papular, pruriginosa, exfoliativa, dermatitis, dermatitis bullosa, eritema generalizado y eczema.

²Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y malestar abdominal.

³69% tenían prolongación del intervalo QT >450ms y el 7% tenía prolongación del intervalo QT >500 ms en el ECG utilizando corrección Fridericia.

Los efectos adversos que resultaron en muerte en pacientes recibiendo **CAPRELSA®** (N=5) fueron insuficiencia respiratoria, paro respiratorio, neumonía por aspiración, insuficiencia cardíaca con arritmia, y sepsis. Los efectos adversos con resultado de muerte en los pacientes que recibieron placebo fueron hemorragia gastrointestinal (1%) y gastroenteritis (1%). Además, hubo una muerte súbita y una muerte por paro cardiorrespiratorio, en pacientes recibiendo **CAPRELSA®** después del punto de corte de los datos. Las causas de discontinuación en los pacientes tratados con **CAPRELSA®** en >1 paciente, incluyeron astenia, fatiga, erupción cutánea, artralgias, diarrea, hipertensión, prolongación del intervalo QT, aumento de la creatinina y fiebre. Los efectos adversos graves en pacientes tratados con **CAPRELSA®** en >2% de los pacientes incluyeron diarrea, neumonía, e hipertensión. Los efectos adversos poco frecuentes clínicamente importantes en los pacientes que recibieron **CAPRELSA®** frente a los pacientes que recibieron placebo incluyeron pancreatitis (0,4% vs. 0%) e insuficiencia cardíaca (0,9% vs. 0%). En el



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°22261
AstraZeneca S.A.



resumen integrado de la base de datos sobre seguridad, la causa más común de muerte en pacientes que recibieron **CAPRELSA**[®] fue la neumonía.

La incidencia de eventos hemorrágicos de grado 1-2 fue del 14% en pacientes recibiendo **CAPRELSA**[®] frente al 7% en el grupo placebo en la parte aleatoria del estudio del cáncer medular de tiroides (CMT). La incidencia fue similar en el programa de seguridad de la monoterapia con 300 mg con una incidencia del 13%.

La visión borrosa fue más frecuente en los pacientes que recibieron **CAPRELSA**[®] frente a los pacientes que recibieron placebo para el cáncer medular de tiroides (9% frente a 1%, respectivamente). Los exámenes programados con lámpara de hendidura han revelado opacidades de la córnea (queratopatías del vórtice) en los pacientes tratados, lo que puede dar lugar a halos y disminución de la agudeza visual. Se desconoce si esto mejorará después de la interrupción del tratamiento. Se recomienda el examen oftalmológico, incluyendo lámpara de hendidura, en pacientes que reportan cambios visuales. Si un paciente tiene visión borrosa, no debe conducir ni manejar maquinaria pesada.

La Tabla 2 proporciona la frecuencia y la gravedad de las alteraciones de laboratorio reportadas por los pacientes con cáncer medular de tiroides que reciben tratamiento al azar con **CAPRELSA**[®] o placebo.

Tabla 2 - Alteraciones de laboratorio en pacientes con CMT

Parámetro de laboratorio	CAPRELSA[®] 300 mg N=231		Placebo N=99	
	Todos los grados	Grados 3-4	Todos los grados	Grados 3-4
Químicas				
Calcio Disminuido	132 (57%)	13 (6%)	25 (25%)	3 (3%)
ALT Aumentada	118 (51%)	4 (2%)	19 (19%)	0
Glucosa disminuida	55 (24%)	0	7 (7%)	1 (1%)
Creatinina Aumentada	38 (16%)	0	1 (1%)	0
Bilirrubina Aumentada	29 (13%)	0	17 (17%)	0
Magnesio disminuido	17 (7%)	1 (<1%)	2 (2%)	0
Calcio aumentado	16 (7%)	2 (1%)	9 (9%)	1 (1%)
Potasio Disminuido	15 (6%)	1 (<1%)	3 (3%)	0
Potasio aumentado	13 (6%)	1 (<1%)	4 (4%)	2 (2%)
Glucosa Aumentada	12 (5%)	4 (2%)	7 (7%)	0
Magnesio aumentado	6 (3%)	0	4 (4%)	0
Hematológicas				
Disminución del recuento de glóbulos blancos	45 (19%)	0	25 (25%)	0
Disminución de hemoglobina	31 (13%)	1 (<1%)	19 (19%)	2 (2%)
Disminución de neutrófilos	21 (10%)	1 (<1%)	5 (5%)	2 (2%)
Disminución de plaquetas	18 (9%)	0	3 (3%)	0

Se produjeron elevaciones de la alanina aminotransferasa en el 51% de los pacientes con **CAPRELSA**[®] en el estudio aleatorio de cáncer medular de tiroides (CMT). Se observaron elevaciones de la ALT de grado 3-4 en el 2% de los pacientes y ningún paciente tuvo un aumento concomitante de la bilirrubina. Las elevaciones de la ALT han resultado en la suspensión temporal de **CAPRELSA**[®]. Sin embargo, 16 de los 22 pacientes con elevación de la ALT grado 2 continuaron con **CAPRELSA**[®] 300 mg. Siete pacientes que continuaron con **CAPRELSA**[®] tuvieron una ALT normal dentro de los 6 meses. En el protocolo, la ALT fue monitoreada cada tres meses y más frecuentemente, como se indicó.

SOBREDOSIS


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. N°12261
 AstraZeneca S.A.



No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con **CAPRELSA®** y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. Debido a su vida media de 19 días, los efectos adversos pueden no resolverse rápidamente. En estudios clínicos fase 1, un número limitado de pacientes fueron tratados con dosis diarias de hasta 600 mg y voluntarios sanos con dosis diarias de hasta 1200 mg. Se observó un aumento en la frecuencia y la gravedad de algunos efectos adversos, como erupciones cutáneas, diarrea e hipertensión, a dosis múltiples de y por encima de 300 mg en los estudios con voluntarios sanos y en los pacientes. Además debe considerarse la posibilidad de la prolongación del QTc y de Torsades de pointes. Los efectos adversos asociados con sobredosis deben ser tratados sintomáticamente; en particular, la diarrea severa debe manejarse apropiadamente. En el caso de una sobredosis, deben interrumpirse las dosis subsiguientes de **CAPRELSA®**, y se deben tomar las medidas pertinentes para asegurar que no se ha producido un efecto adverso, por ejemplo, ECG dentro de las 24 horas para determinar la prolongación del intervalo QTc [ver *Dosificación y Administración*].

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original.

Deben considerarse los procedimientos adecuados de manipulación y desecho de los fármacos contra el cáncer. Los comprimidos de **CAPRELSA®** no deben ser triturados. Debe evitarse el contacto directo de los comprimidos triturados con la piel o las membranas mucosas. En caso de contacto, lavar a fondo como se describe en las referencias. El personal debe evitar la exposición a los comprimidos triturados.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 30, 56, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° xxxxxxxxx

AstraZeneca S.A., Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.

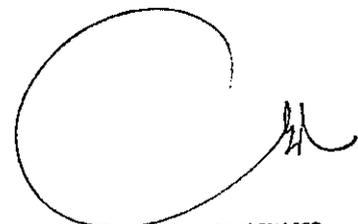
Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélide De Benedetti- Farmacéutica.

Elaborado en: IPR Pharmaceutical Inc. Canóvanas - USA

Fecha de revisión: Enero 2012 (USA CPP10-0105-2012-01-AR)

Disposición ANMAT N°.....



CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-001168-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3825, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por ASTRAZENECA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CAPRELSA.

Nombre/s genérico/s: VANDETANIB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: IPR PHARMACEUTICAL INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK ROAD 188 – LOT 17, CANOVANAS, PUERTO RICO, USA. ACONDICIONAMIENTO: 587 OLD BALTIMORE PIKE NEWARK, DELAWARE, USA (ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL LP).



3825

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.7.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,
HAEDO, CAPITAL FEDERAL.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: CAPRELSA

Clasificación ATC: L01XE12.

Indicación/es autorizada/s: CANCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT) CAPRELSA
ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER MEDULAR DE TIROIDES
SINTOMATICO O PROGRESIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LOCALMENTE
AVANZADA IRRESECABLE O METASTATICA. EL USO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD INDOLENTE ASINTOMATICA O LENTAMENTE PROGRESIVA DEBE
SER CUIDADOSAMENTE CONSIDERADO DEBIDO A LOS RIESGOS
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 100 mg de VANDETANIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VANDETANIB 100 mg

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, POVIDONA 5 mg, DIOXIDO DE
TITANIO 2.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 25 mg, CROSPVIDONA 12.5



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

mg, POLIETILENGLICOL 300 1.75 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO
DIHIDRATADO 105 mg, HIPROMELOSA 2910 8.6 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

6. Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen, consumo y procedencia de elaboración, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: IPR
PHARMACEUTICAL INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK
ROAD 188 - LOT 17, CANOVANAS, PUERTO RICO, USA. ACONDICIONAMIENTO:

B



3825

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.7.*

587 OLD BALTIMORE PIKE NEWARK, DELAWARE, USA (ASTRAZENECA PHARMACEUTICAL LP).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536, HAEDO, CAPITAL FEDERAL.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: CAPRELSA

Clasificación ATC: L01XE12.

Indicación/es autorizada/s: CANCER MEDULAR DE TIROIDES (CMT) CAPRELSA ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER MEDULAR DE TIROIDES SINTOMATICO O PROGRESIVO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA IRRESECABLE O METASTATICA. EL USO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INDOLENTE ASINTOMATICA O LENTAMENTE PROGRESIVA DEBE SER CUIDADOSAMENTE CONSIDERADO DEBIDO A LOS RIESGOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO.

Concentración/es: 300 mg de VANDETANIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VANDETANIB 300 mg

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7.5 mg, POVIDONA 15 mg, DIOXIDO DE TITANIO 8.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 75 mg, CROSPVIDONA 37.5



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

mg, POLIETILENGLICOL 300 5.25 mg, FOSFATO DIBASICO DE CALCIO
DIHIDRATADO 315 mg, HIPROMELOSA 2910 25.75 mg

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 30, 56, 60 Y 90
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen, consumo y procedencia de elaboración, integrante del Anexo I del
Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: IPR
PHARMACEUTICAL INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK
ROAD 188 - LOT 17, CANOVANAS, PUERTO RICO, USA. ACONDICIONAMIENTO:
587 OLD BALTIMORE PIKE NEWARK, DELAWARE, USA (ASTRAZENECA
PHARMACEUTICAL LP).



3825

Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARGERICH 536,
HAEDO, CAPITAL FEDERAL.

Se extiende a ASTRAZENECA S.A. el Certificado N° **P 57173**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los 17 JUN 2013 días del mes de _____ de
_____, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:



Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



3825

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO – TÉCNICAS Y
REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Genérico/s: VANDETANIB

Nombre Comercial: CAPRELSA

Concentración/es: 100 y 300 MG de VANDETANIB

J Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Clasificación ATC: L01XE12

Origen del producto: SINTÉTICO

Vía/s de administración: ORAL

Período de vida Útil: 36 meses

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA. AUTORIZADO
BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

DESCRIPCIÓN

Vandetanib, Caprelsa ®, es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa. En



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A. N. M. A. T.

consecuencia inhibe el crecimiento de las células tumorales. A su vez bloquea la actividad de un gen mutante que participa en el crecimiento de las células del cáncer medular tiroideo.

Indicación: Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) Sintomático Progresivo, en Pacientes con Enfermedad Localmente Avanzada O Metastásica Irresecable.

ANTECEDENTES

Ente regulatorio que autorizó como producto farmacéutico: FDA de USA 17/02/2012 y por Comité de Medicamentos de Uso Humano CHMP de la Comunidad Europea el 4/6/2011 el bajo el régimen de la "aprobación bajo condicional" estableciendo recomendaciones para su uso. El vandetanib es la única opción para el tratamiento del Carcinoma Medular de Tiroides (CMT) Sintomático Progresivo, en pacientes con Enfermedad Localmente Avanzada o Metastásica Irresecable

DATOS DEL PRODUCTO

Certificado de autorización para la comercialización emitido por la FDA de los Estados Unidos de Norteamérica bajo licencia 22405 del 4/6/ 2011, certificado



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A. 7.

tipo OMS (fs 71-72) que incluye los siguientes datos.

País de Origen: USA

Lugar de elaboración: USA

Titular del certificado: AztraZeneca Pharmaceuticals IP

Firma elaboradora: IPR Pharmaceutical Inc, PR Canovanas 00729

Domicilio del elaborador: PR Canovanas 00729

País de comercialización y venta: USA

Los efectos adversos más frecuentes, las precauciones para el uso, las contraindicaciones y la forma de administración del Vandetanib pueden consultarse en los prospectos.

Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES)

El patrocinador ha presentado un Plan de Gestión de Riesgos para evaluar los beneficios y los riesgos del tratamiento luego de la comercialización.

La eficacia del Vandetanib se evaluó mediante estudios preclínicos (fase 0) y clínicos (fase I, II y III) que constan el expediente de referencia.

Fase 0: fs. 255-259

Fase I y II: fs. 333-450

Fase III: fs. 451-618

Vandetanib se comparó con placebo en un estudio principal de fase III en el que



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

participaron 331 pacientes con cáncer de tiroides no extirpable con cirugía o con metástasis. El principal parámetro de eficacia fue la supervivencia sin progresión. Resultados: Vandetanib fue más eficaz que el placebo. Los pacientes con Vandetanib vivieron como promedio 30, 5 meses sin progresión de la enfermedad en comparación con los que se le administró placebo que vivieron 19,3 meses. Los beneficios del vandetanib pueden ser menores en pacientes que no presentan una mutación del gen. Por lo tanto se recomienda realizar un análisis del estado de la mutación RET antes de comenzar el tratamiento con vandetanib. Vandetanib ha demostrado su eficacia en el tratamiento del carcinoma medular de tiroides, con un estado de mutación RET. Respecto a la seguridad del Vandetanib, el CHMP advirtió del riesgo potencial de la prolongación del intervalo QTc y se adoptaron medidas para reducirlo. Asimismo consideró que los beneficios del Vandetanib superan a los riesgos en pacientes con enfermedad agresiva y sintomática puesto que dichos pacientes tienen una necesidad urgente de tratamiento.

DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR

A fines de establecer el balance riesgo- beneficio el patrocinante deberá presentar la actualización del PMEES una vez por año el que deberá ser aprobado por la Dirección de Evaluación de Medicamentos El mencionado plan deberá



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

contemplar:

- 1- Registro de pacientes tratados con Vandetanib
- 2-Recopilación de las reacciones adversas e informes dirigidos a esta Administración. Se detectará el perfil de seguridad de la droga mediante la detección de señales: Prolongación del segmento QTC en el ECG y su tratamiento.
- 3- El resumen del prospecto destinado a los profesionales que a los fines de su practicidad debe quedar plasmado como máximo en 2 (dos) hojas, destacando en este los datos más importantes.
- 4- La guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten.
- 5- La información para el paciente.
- 6- Consentimiento informado
- 7- Resultados disponibles a nivel internacional de un estudio clínico en pacientes con carcinoma medular de tiroides comparando los efectos del vandetanib en pacientes con y sin la mutación RET.

3825

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.