



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-82377669-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-82377669-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME de Argentina S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CAPRELSA / VANDETANIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VANDETANIB 100 mg y 300 mg; aprobada por Certificado N° 57.173.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GENZYME de Argentina S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CAPRELSA / VANDETANIB, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VANDETANIB 100 mg y 300 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-105896421-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-105896037-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.173, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-82377669-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.11.08 16:47:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.11.08 16:47:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

CAPRELSA® VANDETANIB

Comprimidos Recubiertos

Industria Inglesa

Venta Bajo Receta Archivada

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

ADVERTENCIA: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT, TORSADE DE POINTES y MUERTE SÚBITA

CAPRELSA® puede prolongar el intervalo QT. Se ha reportado Torsade 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

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 metastásica.

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 con **CAPRELSA®**.

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

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.

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.

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.

Pacientes pediátricos

CAPRELSA[®] no está indicado para uso en pacientes pediátricos, ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Hay datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal moderada. Sin embargo, los datos indican que los pacientes con insuficiencia renal leve tienen un perfil de seguridad similar al de los pacientes con función renal normal. Estos datos clínicos, junto con los datos farmacocinéticos en voluntarios, sugieren que no se requiere ningún cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a <50 ml / min). No se recomienda el uso de vandetanib en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de menos de 30 ml / min), ya que hay datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha establecido la seguridad y la eficacia. Un estudio farmacocinético en voluntarios con insuficiencia renal grave sugiere que la exposición a vandetanib puede aumentar hasta 2 veces.

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 (bilirubina 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.
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Prolongación del QT y Torsade de Pointes

CAPRELSA[®] puede prolongar el intervalo QT en una forma dependiente de la concentración. Se ha reportado Torsade de Pointes, taquicardia ventricular y muerte súbita en pacientes con la

administración de **CAPRELSA®**.

A una dosis de 300 mg al día en cáncer medular de tiroides, se observó prolongación del intervalo QTc en un estudio de fase III en el 8% de los pacientes. La prolongación del QTc parece ser dependiente de la dosis y puede manejarse con un monitoreo adecuado, la interrupción de la dosis y la reducción de la dosis según sea necesario.

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 Torsade de Pointes, síndrome de QT largo congénito, bradiarritmias o insuficiencia cardíaca 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 inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa y el intervalo QT debe ser estrechamente monitoreado.

Se deben obtener un ECG y los niveles séricos de potasio, calcio, magnesio y TSH 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 por al menos un año. Los electrolitos y el ECG pueden requerir un control más frecuente en el caso de diarrea. Después de cualquier reducción de la dosis debido a 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. 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.

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.

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 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.

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 otros 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. 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.

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. El nivel de 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 monitoreados por hipertensión y deben 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®**.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) inhibidores de la vía en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y / o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con vandetanib, este riesgo debe considerarse cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

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 infrecuentemente en pacientes que recibían **CAPRELSA®** en combinación con quimioterápicos o en pacientes pediátricos con tumor cerebral que recibieron **CAPRELSA®** como monoterapia. 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.

Elevaciones de alanina aminotransferasa

Las elevaciones de alanina aminotransferasa ocurren comúnmente en pacientes, tratados con **CAPRELSA®**. La mayoría de las elevaciones se resuelven mientras se continúa el

tratamiento con **CAPRELSA**[®], otras normalmente se resuelven después de una interrupción de 1-2 semanas en la terapia. Se recomienda el monitoreo periódico de la alanina aminotransferasa en pacientes que reciben **CAPRELSA**[®].

Interacciones con otros fármacos

Debe evitarse la administración de **CAPRELSA**[®] con agentes que son inductores fuertes de CYP3A4.

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.

Insuficiencia Renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal en pacientes tratados con vandetanib (ver sección Reacciones adversas). Puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (ver sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). La dosis inicial debe reducirse a 200 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min) y monitorear de cerca el intervalo QT. No se recomienda el uso de vandetanib en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración inferior a 30 ml/min) (Sección POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). No hay información disponible para pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis (consulte la Secciones POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

Deterioro de la cicatrización de heridas

Se puede producir una cicatrización deficiente de heridas en pacientes que reciben fármacos que inhiben la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, vandetanib tiene el potencial de afectar negativamente la cicatrización de heridas. Suspender vandetanib durante al menos 1 mes antes de la cirugía electiva. No administre vandetanib durante al menos 2 semanas después de una cirugía mayor y hasta que la herida cicatrice adecuadamente. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento con vandetanib después de la resolución de las complicaciones de cicatrización de heridas.

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.

Uso en poblaciones especiales

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 de 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**[®].

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 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.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Inductores del CYP3A4

En sujetos sanos, no se demostró interacción clínicamente significativa entre el vandetanib y el inhibidor potente del CYP3A4, el itraconazol. En sujetos masculinos sanos, la exposición al vandetanib se redujo en un 40% cuando se administró conjuntamente con el inductor potente del CYP3A4, la rifampicina. Debe evitarse la administración de vandetanib con inductores potentes de CYP3A4.

En sujetos sanos, la exposición a midazolam (sustrato CYP3A4) no fue afectada cuando se administró junto con vandetanib.

En sujetos sanos (tipo salvaje para OCT2), el $AUC_{(co-t)}$ y C_{max} para metformina (sustrato OCT2) aumentaron en un 74% y 50%, respectivamente, y CLR de metformina se redujo en un 52% cuando se administró junto con vandetanib. Se recomienda un monitoreo clínico y / o de laboratorio adecuado para los pacientes que reciben metformina y vandetanib concomitantes, y estos pacientes pueden requerir una dosis más baja de metformina.

En sujetos sanos, el $AUC_{(co-t)}$ y $C_{máx}$ para la digoxina (sustrato P-gp) se incrementaron en un 23% y 29% respectivamente, cuando se administró junto con vandetanib. Se recomienda un monitoreo clínico y / o de laboratorio adecuado para los pacientes que reciben digoxina y vandetanib concomitantes, y estos pacientes pueden requerir una dosis menor de digoxina.

En sujetos sanos, la $C_{máx}$ para vandetanib se redujo en un 15% mientras que el $AUC_{(co-c)}$ para vandetanib no se vio afectado cuando se administró junto con omeprazol. Ni la $C_{máx}$ ni el $AUC_{(co-t)}$ para vandetanib se vieron afectados cuando se administraron junto con ranitidina. No se requiere ningún cambio en la dosis de vandetanib cuando se administra vandetanib con omeprazol o ranitidina

La exposición a **CAPRELSA**[®] no se ve afectada por los alimentos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (ADRs) han sido diarrea, erupción cutánea, náuseas, hipertensión y cefalea. Reacciones adversas durante los ensayos clínicos

Las siguientes reacciones adversas se han identificado en estudios clínicos con pacientes que recibieron **CAPRELSA**[®] como tratamiento para el cáncer medular de tiroides, a menos que se indique lo contrario. Su frecuencia se presenta en la Tabla 1 Reacciones Adversas de Medicamentos utilizando la clasificación de frecuencia CIOMS III y luego se enumeran por MedDRA SOC y en el nivel de término preferido. Las frecuencias de aparición de efectos indeseables se definen como: Muy frecuentes (1/10); Común (>1/100 a <1/10); Poco frecuentes (1/1.000 a <1/100); Raro (1/10.000 a <1/1000); muy raros (<1/10.000) incluyendo informes aislados. Esta sección incluye sólo los datos derivados de estudios completados en los que se conoce la exposición del paciente. Los hallazgos de laboratorio se muestran en la Tabla 2 .

Tabla 1 Reacciones adversas

MedRA SOC	Término MedRA	Frecuencia
Desórdenes cardíacos	Prolongación intervalo QT	Común
	Falla cardíaca, falla cardíaca aguda	Poco común
Desórdenes gastrointestinales	Diarrea	Muy común
	Náuseas	Muy común
	Vómitos	Muy común
	Dolor abdominal	Muy común
	Estomatitis	Común
	Boca seca	Común
	Pancreatitis	Poco común
Alteraciones generales	Fatiga	Muy común
	Astenia	Muy común
	Deterioro de la cicatrización	Poco común
Investigaciones	Disminución de peso	Común
	Incremento de ALT y AST sérica	Común
	Incremento de hemoglobina	Poco común
Alteraciones metabólicas y nutricionales	Disminución del apetito	Muy Común
	Hipocalcemia	Muy Común
	Deshidratación	Común
Alteraciones endócrinas	Hipotiroidismo	Común
Alteraciones psiquiátricas	Insomnio	Muy común
	Depresión	Común
Alteraciones renales y urinarias	Proteinuria	Común
	Nefrolitiasis	Común
	Hematuria	Común
	Insuficiencia renal	Frecuente
Alteraciones respiratorias	Epistaxis	Común
Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo	Urticaria y otras reacciones cutáneas (aché, piel seca, dermatitis prurito)	Muy común
	Reacción de fotosensibilidad	Muy común
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Común
	Alopecia	Común
	Trastornos de las uñas	Común
	Síndrome de Stevens - Johnson*	Poco común
	Necrólisis tóxica epidérmica*	Poco común
Alteraciones oculares	Visión borrosa	Común
	Opacidad corneal	Común
	Conjuntivitis	Común
	Ojo seco	Común
	Discapacidad Visual	Común
	Dolor de cabeza	Muy Común
	Diseugesia	Común
Alteraciones vasculares	Hipertensión	Muy Común
	Condiciones isquémicas cerebrovasculares	Común
	Crisis hipertensiva	Común

*Las frecuencias se basan en el número acumulado de pacientes (4684) expuestos a CAPRELSA® en ensayos clínicos

Se han producido eventos como Torsade de Pointes, eritema multiforme y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con vandetanib monoterapia. Se espera que estos sean eventos infrecuentes en pacientes que reciben vandetanib para el cáncer medular de tiroides.

Los eventos oculares como la visión borrosa son comunes en los pacientes que recibieron **CAPRELSA**[®] para el cáncer medular de tiroides. Los exámenes de lámpara de hendidura programada han revelado opacidades corneales (queratopatías de vórtice) en pacientes tratados; sin embargo, los exámenes rutinarios de la lámpara de hendidura no son requeridos para los pacientes que reciben **CAPRELSA**[®].

Tabla 2: Hallazgos de laboratorio

Laboratory finding	
Proteínas en orina por dipstick	Muy común
Sangre en orina por dipstick	Muy común
Incremento de TSH sérico	Muy común
Incremento de amilasa sérica	Muy común
Incremento de lipasa sérica	Muy común
Incremento hemoglobina	Muy común
Incremento creatinina sérica ²	Muy común

¹La Tabla 2 representa la incidencia de hallazgos de laboratorio en un ensayo clínico aleatorizado en cáncer de tiroides medular, no de los eventos adversos notificados.

² Los aumentos de la creatinina sérica fueron CTCAE grado 1-2 y pueden estar relacionados con la inhibición de la proteína de transporte humano OCT2.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de **CAPRELSA**[®]. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Aneurismas y disecciones arteriales.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Vandetanid 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 supervivencia de células endoteliales, y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos de angiogénesis *in vitro*. Vandetanib inhibe la supervivencia 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 farmacocinéticas

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 -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 ^{14}C -vandetanib, se detectaron en plasma, orina y heces, vandetanib sin cambios y los metabolitos N-óxido vandetanib y N-desmetil 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 ^{14}C - 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 ^{14}C -creatinina por las células HEK-OCT2, con una IC_{50} media de aproximadamente 2,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Esto es más alto que las concentraciones plasmáticas de vandetanib (aproximadamente 0,81 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 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.

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.

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 (ΔQTcF) fue de 35 (33-36) ms para la dosis de 300 mg. El ΔQTcF 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 ΔQTcF y el 4,3% de los pacientes tuvieron un QTcF superior a 500 ms. Se han reportado casos de Torsade de Pointes y muerte súbita.

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, 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 vandetanib tuvieron una reducción de la resistencia a la ruptura de la 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 o 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

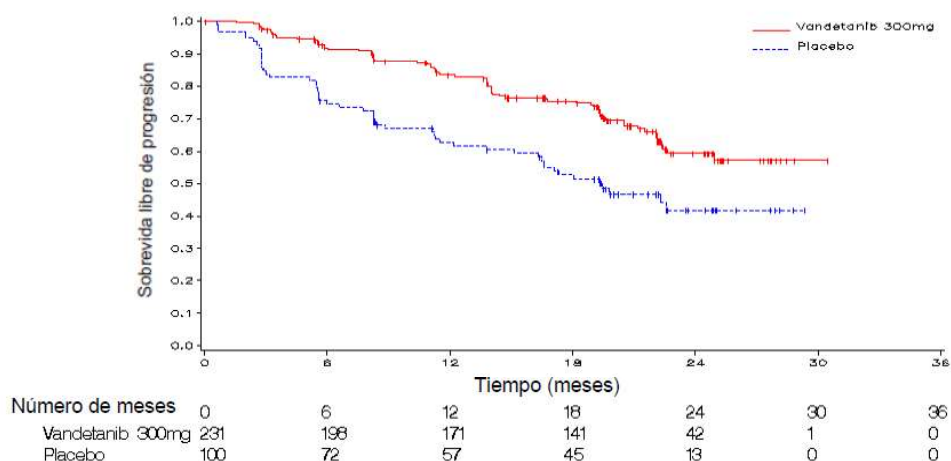
Un estudio doble ciego, controlado con placebo, aleatorizó a pacientes con cáncer medular de tiroides localmente avanzado irsecable o metastásico a CAPRELSA® 300 mg (n=231) o a placebo (n=100).

El objetivo primario fue la demostración de la mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) con CAPRELSA® en comparación con placebo. Otros criterios de valoración incluyeron la evaluación de la supervivencia 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 supervivencia 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 pacientes aleatorizados para recibir placebo. Todas las respuestas objetivas fueron respuestas parciales.

Figura 1 - Sobrevida libre de progresión



El estado de supervivencia y la mediana de supervivencia global final (81,6 meses en el brazo de vandetanib y 80,4 meses en el brazo de placebo) fueron similares en ambos brazos de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la Sobrevida Promedio final (HR 0,99, IC 95,002% 0,72, 1,38, $p = 0,9750$). Esto fue probablemente debido al alto porcentaje de pacientes en el grupo de placebo que cambiaron a vandetanib abierto (79.0% [79/100] de los pacientes) .1

Tabla 3: Resumen de los hallazgos principales de eficacia

Sobrevida libre de progresión	Nº	Mediana de SLP (IC 95%)	HR ^b	IC95%	Valor de PC
CAPRELSA® 300 mg	73/231 (32%)	No alcanzada (estimada 30,5 meses)	0,4	0,31 - 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses	6		

- (a) Numero de eventos/número de pacientes aleatorizados
 (b) HR= razón de riesgo, Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox

SOBREDOSIS

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 Torsade 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.

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

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

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente 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 30 comprimidos recubiertos.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con CAPRELSA® y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

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

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

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 o 4658-7777

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

Elaborado en:

Penn Pharmaceutical Services Limited, Unit 23/24 Tafamaubach

Industrial estate, Tafamaubach TREDEGAR, NP22 3AA, Reino Unido.

Acondicionamiento secundario en: EUROAPI UK Ltd, 37 Hollands Road, Haverhill, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),

Boulogne, Buenos Aires - Argentina

Tel.: 011-4708-6900

e-mail: genzymear@genzyme.com

Dir. Téc.: M. Pilar Barrera, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.173

Fecha de revisión: Julio 2022 CCDS v4

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82377669 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.04 15:35:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.04 15:35:54 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CAPRELSA® VANDETANIB Comprimidos Recubiertos

Industria inglesa

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a usar CAPRELSA®.

Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene más preguntas consulte con su médico.

Este medicamento le fue prescrito a usted, no lo entregue a otras personas, podría provocar un daño, aun cuando los síntomas sean similares a los suyos.

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

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es CAPRELSA® y para qué se utiliza?
- 2- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar CAPRELSA®?
- 3- ¿Cómo tomar CAPRELSA®?
- 4- Posibles efectos adversos
- 5- Conservación de CAPRELSA®
- 6- Contenido del envase e Información adicional

1- Qué es CAPRELSA® y para qué se utiliza?

CAPRELSA® es un medicamento bajo prescripción médica utilizado para el tratamiento de cáncer medular de tiroides que no puede ser eliminado mediante cirugía o que se ha extendido a otras partes del cuerpo.

Se desconoce si CAPRELSA® es seguro y eficaz en niños.

2- ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar CAPRELSA®?

CAPRELSA® puede ocasionar un cambio en la actividad eléctrica de su corazón conocida como intervalo QT, lo que puede causar cambios en el ritmo cardíaco que podrían ser fatales. No tome CAPRELSA® si tiene algún problema de corazón de nacimiento llamando "síndrome de QT largo congénito".

Su médico o enfermera debe realizar análisis para comprobar los niveles de potasio, calcio, magnesio y hormona estimulante de tiroides (TSH), así como la actividad eléctrica del corazón con una prueba llamada electrocardiograma (ECG).

Se debe realizar estas pruebas:

- Antes de comenzar a tomar CAPRELSA®
- 2 a 4 semanas tras comenzar a tomar CAPRELSA®
- 8 a 12 semanas tras comenzar a tomar CAPRELSA®
- Cada 3 meses a partir de ese momento
- Si su médico cambia su dosis de CAPRELSA® o realiza una interrupción de la dosis mayor a 2 semanas
- Si comienza a tomar medicamentos que ocasionen la prolongación del intervalo QT
- Tal como le indique su médico

Su médico puede interrumpir temporalmente el tratamiento con CAPRELSA® y reanudar a una dosis más baja en caso de que usted presente prolongación del intervalo QT.

Contacte su médico inmediatamente si siente debilidad, mareo o siente que su corazón late de manera irregular durante el tratamiento con CAPRELSA®. Estos síntomas pueden estar relacionados con la prolongación del intervalo QT.

¿Quiénes no deben tomar CAPRELSA®?

No debe recibir CAPRELSA® si:

- Ha tenido prolongación del intervalo QT.
- Usted es alérgico (hipersensible) a vandetanib o a alguno de los componentes de CAPRELSA®. Consulte a su médico si no está seguro.

¿Qué debo decirle al médico antes de tomar CAPRELSA®?

Antes de tomar CAPRELSA®, informe a su médico si usted:

- Tiene algún problema de corazón, incluyendo una condición llamada síndrome de QT largo congénito
- Tiene un latido irregular de corazón
- Toma o ha dejado de tomar medicamentos que ocasionan prolongación del intervalo QT
- Tiene niveles bajos de potasio, calcio o magnesio en sangre
- Tiene niveles altos de hormona estimulante de tiroides en sangre (Hipotiroidismo Primario)
- Tiene presión arterial alta
- Tiene o ha tenido un aneurisma (agrandamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o una rotura en la pared de un vaso sanguíneo.
- Si tiene algún problema renal.
- Deterioro de la curación:
 - Si tiene previsto someterse a alguna cirugía antes de iniciar o durante el tratamiento. Su médico le aconsejará cuándo dejar de tomar CAPRELSA®, antes de la cirugía.
 - Su médico debe decirle cuándo puede volver a tomar vandetanib después de la cirugía.
- Tiene problemas en la piel
- Tiene un historial de problemas respiratorios
- Tiene un historial reciente de tos con sangre o hemorragias
- Tiene diarrea
- Tiene problemas de hígado
- Tiene problemas de riñón
- Sufre de convulsiones o está recibiendo tratamiento para convulsiones.
- Está embarazada o tiene previsto estarlo. CAPRELSA® puede dañar al bebé por nacer. Consulte a su médico antes de tomar CAPRELSA® si usted está embarazada o planea estarlo.
 - Si usted puede quedar embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con CAPRELSA® y por al menos 4 meses más tras la última dosis de CAPRELSA®.
 - Consulte a su médico sobre la mejor forma en que puede prevenir un embarazo mientras recibe CAPRELSA®.
- Está en período de lactancia o planea estarlo. Se desconoce si CAPRELSA® pasa a la leche materna. Usted y su médico deberán decidir si tomará CAPRELSA® o si amamantará. No debe hacer ambas cosas a la vez.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos de venta bajo receta o de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. CAPRELSA® puede afectar la forma de actuar de algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre CAPRELSA®. No tome ningún medicamento nuevo sin consultarlo primero con su médico. Su médico le dirá si es seguro tomar el nuevo medicamento junto con CAPRELSA®.

Especialmente, informe a su médico si usted toma:

- Hierba de San Juan. No debe tomar hierba de San Juan mientras esté tomando CAPRELSA®.
- Algunos medicamentos que puedan afectar la manera en que su hígado metaboliza el medicamento.
- Un medicamento para el corazón.

Consulte a su médico si no está seguro si su medicamento pertenece listado arriba mencionado.

3- ¿Cómo debo tomar CAPRELSA®?

- Tome este medicamento tal y como le dijo su médico. No cambie la dosis ni deje de tomar CAPRELSA® a menos que su médico se lo indique.
- CAPRELSA® se puede tomar con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos completos con agua.
- No triture ni mastique los comprimidos de CAPRELSA®. Si los comprimidos de CAPRELSA® son triturados accidentalmente, debe evitarse el contacto con la piel. Si esto ocurre, lave con agua las áreas afectadas.
- Si tiene problemas para tragar el comprimido:
 - Coloque la dosis de CAPRELSA® en un vaso con 50ml de agua. No debe mezclar CAPRELSA® con ningún otro líquido.
 - Revuelva por 10 minutos o hasta que el comprimido se encuentre en pedazos muy pequeños (el comprimido no se disolverá por completo).
 - Beba la mezcla de agua y CAPRELSA® de inmediato.
 - Para asegurar que se reciba la dosis completa, cualquier residuo en el vaso deberá mezclarse con 100ml de agua e ingerirse.
- Si olvidó tomar una dosis y para su próxima dosis quedan:
 - **Menos de 12 horas:** No tome la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.
 - **12 horas o más:** Tome la dosis olvidada tan pronto como se acuerde. Luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Llame a su médico inmediatamente si toma más CAPRELSA® del prescrito.

¿Qué debo evitar al tomar CAPRELSA®?

- Limite su exposición al sol. CAPRELSA® puede hacer su piel más sensible al sol. Mientras tome CAPRELSA® y por 4 meses una vez terminado el tratamiento, aplíquese bloqueador solar y use ropa que cubra su piel, incluyendo su cabeza, brazos y piernas cuando salga a la calle.
- Tenga precaución antes de conducir o utilizar máquinas. Tome en cuenta que CAPRELSA® puede hacerlo sentir cansado, débil o causar visión borrosa.

4- Posibles efectos adversos

Lleva mucho tiempo eliminar CAPRELSA® de su cuerpo y usted podría correr el riesgo de experimentar efectos colaterales relacionados con CAPRELSA® después de la suspensión del tratamiento.

CAPRELSA® puede causar efectos adversos serios, incluyendo:

Reacciones severas de la piel

CAPRELSA® puede causar serias reacciones en la piel tales como necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson u otra reacción severa de la piel que puede afectar cualquier parte de su cuerpo. Estas reacciones pueden poner en riesgo su vida y puede que requiera ser atendido en un hospital. Contacte a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

- Erupciones cutáneas o acné
- Piel seca
- Picazón
- Ampollas en la piel
- Ampollas o llagas en la boca
- Descamación de la piel
- Fiebre
- Dolor en músculos o articulaciones
- Enrojecimiento o hinchazón en cara, manos o plantas de los pies

Trastornos respiratorios (enfermedad pulmonar intersticial)

CAPRELSA® puede ocasionar un trastorno respiratorio conocido como enfermedad pulmonar intersticial que puede ser fatal. Informe a su médico inmediatamente si experimenta dificultad repentina para respirar, empeoramiento de la dificultad para respirar o tos.

Accidentes cerebrovasculares

Se han reportado accidentes cerebrovasculares en personas que han tomado CAPRELSA® y en algunos casos éstos han sido fatales. Deje de tomar CAPRELSA® y contacte inmediatamente a su médico si experimenta algunos de los síntomas característicos de accidentes cerebrovasculares, los cuales pueden incluir:

- Adormecimiento o debilidad en la cara, brazo o pierna; especialmente en un lado del cuerpo.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o comprender lo que se le dice.
- Trastornos repentinos en la visión en uno o ambos ojos.
- Dificultad repentina para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Dolor severo de cabeza que aparece de manera repentina.

Hemorragia

Puede presentarse hemorragia durante el tratamiento con CAPRELSA®. Informe a su médico inmediatamente si experimenta hemorragia severa mientras toma CAPRELSA®.

Insuficiencia cardíaca

CAPRELSA® puede ocasionar insuficiencia cardíaca con un desenlace fatal. Puede que tenga que detener su tratamiento con CAPRELSA® si sufre de insuficiencia cardíaca. La insuficiencia cardíaca puede no ser reversible después de dejar de tomar CAPRELSA®. Su médico deberá evaluarlo en busca de los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca.

Trastornos gastrointestinales

La diarrea es un síntoma común del cáncer medular de tiroides. CAPRELSA® también puede causar diarrea o empeorarla. Si usted tiene diarrea, su médico deberá evaluar de manera más frecuente sus niveles sanguíneos para monitorear sus electrolitos.

Hormonas Tiroideas

Puede experimentar cambios en las hormonas tiroideas durante el tratamiento con CAPRELSA®. Su médico deberá evaluar sus niveles de hormonas tiroideas mientras toma CAPRELSA®.

Presión arterial alta (hipertensión)

Si usted desarrolla presión arterial alta o si su presión arterial empeora, su médico podrá disminuir la dosis de CAPRELSA® o indicarle que deje de tomar CAPRELSA® hasta que su presión arterial esté bajo control. Su médico puede prescribirle otro medicamento para controlar su presión arterial alta.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Una condición llamada síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible puede desarrollarse mientras toma CAPRELSA®. Contacte a su médico inmediatamente si usted experimenta:

- Dolor de cabeza
- Convulsiones
- Confusión
- Cambios en la visión
- Dificultad para concentrarse

Deterioro de la cicatrización de heridas

- Frecuencia: Poco común

Insuficiencia renal

- Frecuencia: Común

Los efectos adversos más comunes para CAPRELSA® incluyen:

- Diarrea
- Erupciones cutáneas
- Acné
- Náusea

- Presión arterial alta
- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio
- Pérdida de apetito
- Infecciones del tracto respiratorio superior
- Dolor abdominal
- Vómitos
- Boca seca
- Inflamación en el páncreas
- Disminución de peso
- Insomnio
- Depresión
- Caída de cabello
- Trastorno de las ungas
- Conjuntivitis
- Alteración del gusto

Frecuencia: no conocida:

- Un agrandamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o una rotura en la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales).

Informe a su médico si tiene algún efecto adverso que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los efectos adversos posibles para CAPRELSA®. Para más información, consulte a su médico.

5 - Conservación de CAPRELSA®

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

No usar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6 - Contenido del envase e Información adicional

Cada comprimido recubierto de CAPRELSA® 100mg contiene:

El principio activo es: Vandetanib 100mg.

Los demás componentes son: Fosfato dibásico de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, polietilenglicol 300, dióxido de titanio.

Cada comprimido recubierto de CAPRELSA® 300mg contiene:

El principio activo es: Vandetanib 300mg.

Los demás componentes son: Fosfato dibásico de calcio dihidratado, celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa 2910, polietilenglicol 300, dióxido de titanio.

Presentación: Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

SOBREDOSIS

No existe un tratamiento específico en caso de sobredosis con CAPRELSA® y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis.

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

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

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

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar la fie/ia q11e está en la Página Web de la ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en:

Penn Pharmaceutical Seviles Limited, Unit 23/24 Tafamaubach
Industrial estate, Tafamaubach TREDEGAR, NP22 3AA, Reino Unido.
Acondicionamiento secundario en: EUROAPI UK Ltd, 37 Hollands Road, Haverhill, Reino Unido.

Importado en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc.: M. Pilar Barrera, Farmacéutica
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57 .173

Fecha de revisión: Julio2022 CCDS v4
Disposición ANMAT N°



BARRERA María Pilar
CUIL 27283657782



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-82377669 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.10.04 15:35:21 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.10.04 15:35:22 -03:00