

**CAPRELSA<sup>®</sup>**  
**vandetanibe**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

**Comprimido revestido**

**100 mg / 300 mg**

**CAPRELSA<sup>®</sup>**  
**vandetanibe**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**CAPRELSA<sup>®</sup>**  
**vandetanibe**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 30 comprimidos.  
Comprimidos revestidos de 300 mg em embalagens com 30 comprimidos.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

**CAPRELSA<sup>®</sup> 100 mg**

Cada comprimido revestido de **CAPRELSA<sup>®</sup>** contém 100 mg de vandetanibe.

**CAPRELSA<sup>®</sup> 300 mg**

Cada comprimido revestido de **CAPRELSA<sup>®</sup>** contém 300 mg de vandetanibe.

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

## II) INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**CAPRELSA<sup>®</sup>** é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

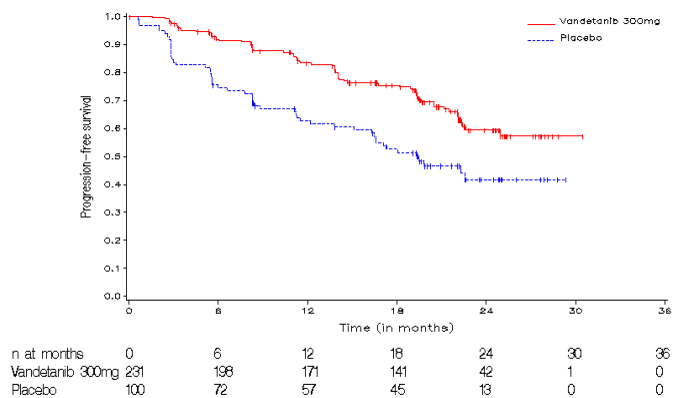
O objetivo primário do estudo foi demonstrar a melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) com **CAPRELSA<sup>®</sup>** em comparação ao placebo. O objetivo secundário foi avaliar a taxa de resposta objetiva (TRO), a taxa de controle da doença (TCD) definida como DE (doença estável), RP (resposta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

Os pacientes foram tratados com **CAPRELSA<sup>®</sup>** ou placebo até que atingissem a progressão objetiva da doença. Após a progressão objetiva da doença com base na avaliação do investigador, os pacientes foram retirados do tratamento em estudo cego e foi dada a opção para o recebimento de **CAPRELSA<sup>®</sup>** em fase aberta.

Os resultados das análises primárias de sobrevida livre de progressão apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão para os pacientes randomizados com vandetanibe em relação ao placebo (Taxa de risco (HR) = 0,46; 95% de intervalo de confiança (IC) = 0,31-0,69; p=0,0001).

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

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



No momento da análise primária da sobrevida livre de progressão (data de corte dos dados em 31 de julho de 2009), 48 (15%) pacientes haviam falecido, e não houve diferença significativa na sobrevida global entre os grupos de tratamento (Taxa de risco (HR) = 0,89; 99,98% IC = 0,28-2,85; p=0,712). No momento da análise, 32 pacientes (14%) do braço vandetanibe e 16 pacientes (16%) do braço placebo havia falecido.

Também foram observadas vantagens estatisticamente significativas nos objetivos secundários para o vandetanibe em relação à taxa de resposta, à taxa de controle da doença, à resposta bioquímica, e ao tempo para piora da dor, como apresentado na tabela

abaixo. Os resultados para taxa de resposta e taxa de controle da doença são da análise da intenção de tratar, que inclui pacientes que passaram do tratamento cego para o de fase aberta com vandetanibe antes da progressão, conforme avaliado pela leitura central. Dos 13 pacientes que apresentaram uma resposta após a randomização com placebo, 12 pacientes tiveram a resposta somente após o recebimento do vandetanibe em fase aberta. Os dados para resposta da calcitonina e CEA, e o tempo de piora da dor, são apenas da fase randomizada do estudo.

**Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia do estudo 58**

<b>SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)</b>	<b>N</b>	<b>SLP mediana</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Não atingida (previsão 30,5 meses)	0,46	0,31- 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			

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

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

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

Placebo	3/100	3%	303,2		
<b>RESPOSTA DO CEA (antígeno carcinoembrionário)</b>	<b>N</b>	<b>Taxa de Resposta</b>	<b>OR<sup>d</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0 - 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
<b>SOBREVIDA GLOBAL (SG)</b>	<b>N</b>	<b>SG mediana</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>99.98% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	32/231 (14%)	Não atingida	0,89	0,28 2,85	0,712
Placebo	16/100 (16%)	Não atingida			
<b>TEMPO PARA A PIORA DA DOR<sup>e</sup> (TWP)</b>	<b>N</b>	<b>TWP mediano</b>	<b>HR</b>	<b>97.5% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	114/231 (49%)	7,85 meses	0,61	0,43 - 0,87	0,006
Placebo	57/100 (57%)	3,25 meses			

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

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

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

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

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

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

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

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

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

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

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

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

## **Propriedades Farmacocinéticas**

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

## **Absorção**

A absorção de vandetanibe é lenta após a administração oral, atingindo pico de concentração plasmático ( $C_{max}$ ) em uma mediana de 6 horas, podendo variar entre 4 a 10 horas após a administração. O vandetanibe acumula aproximadamente 8 vezes em múltiplas doses alcançando estado de equilíbrio em aproximadamente 3 meses.

## **Distribuição**

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

## **Metabolismo**

Após a administração oral de  $^{14}C$ -vandetanibe, foram detectados no plasma, na urina e nas fezes o vandetanibe inalterado e os metabólitos óxido-N-vandetanibe e N-desmetil-vandetanibe. Glicuronídeo conjugado foi encontrado como um metabólito menor apenas nas excretas. O N-desmetil-vandetanibe é produzido primariamente pela CYP3A4 e óxido-N-vandetanibe pela flavina (contendo enzimas monooxigenases FMO1 e FMO3); desmetil-vandetanibe e óxido-N-vandetanibe circulam em concentrações de aproximadamente 11% e 1,4% da concentração plasmática de vandetanibe.



## Excreção

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

O vandetanibe não foi substrato do hOCT2 expresso em células HEK293. O vandetanibe foi um inibidor de OCT2, inibindo a captação do marcador seletivo OCT2 substrato da  $^{14}\text{C}$ -creatinina por células HEK293-OCT2, com média de IC<sub>50</sub> de aproximadamente 2,1  $\mu\text{g/mL}$ . Esse número é maior do que as concentrações plasmáticas de vandetanibe (aproximadamente 0,81 a 0,32  $\text{mg/mL}$ ) observadas após administração de doses múltiplas de 300mg e 100mg. A inibição da excreção renal de creatinina devido ao vandetanibe oferece uma explicação para o aumento da creatinina plasmática observada em indivíduos recebendo vandetanibe.

## Dados de segurança pré-clínica

O vandetanibe não demonstrou potencial mutagênico ou clastogênico.

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

#### - Toxicologia reprodutiva

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

Em ratos, a toxicidade embriofetal ficou evidente com a perda fetal, com o retardo no desenvolvimento do feto, com anormalidades nos vasos do coração e ossificação precoce de alguns ossos do crânio. Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com ratos, em doses que produziram toxicidade materna durante a gestação e/ou lactação, o vandetanibe aumentou perdas pré-nascimento e reduziu o crescimento pós-natal das crias. O vandetanibe foi excretado no leite em ratos e foi encontrado no plasma de filhotes após administração em ratas lactantes.

#### - Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com vandetanibe.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

**CAPRELSA<sup>®</sup>** não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao vandetanibe ou a qualquer um dos excipientes.

**CAPRELSA<sup>®</sup>** não deve ser administrado em pacientes com síndrome de QT longo congênita.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Prolongamento do intervalo QTc

O prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma foi observado em pacientes que receberam **CAPRELSA**<sup>®</sup> (ver item Reações Adversas). Com a dose de 300 mg por dia no tratamento do carcinoma medular de tireoide foi confirmado prolongamento do intervalo QTc observado em 8% dos pacientes durante estudo de fase III. O prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma parece ser dose-dependente e pode ser controlado com o monitoramento apropriado, interrompendo o tratamento ou reduzindo a dose, conforme a necessidade.

Relatos de Torsade de pointes e taquicardia ventricular foram incomuns em pacientes em tratamento com **CAPRELSA**<sup>®</sup> 300 mg.

O tratamento com **CAPRELSA**<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes nos quais o prolongamento do intervalo QT corrigido foi confirmado ser maior que 480 ms. **CAPRELSA**<sup>®</sup> não deve ser administrado em pacientes com histórico de Torsade de pointes a não ser que todos os fatores que contribuem para o Torsade tenham sido corrigidos. **CAPRELSA**<sup>®</sup> não foi estudado em pacientes com arritmias ventriculares ou com infarto do miocárdio recente.

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

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

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

### **Reações cutâneas**

Rash e outras reações cutâneas (incluindo reações de fotossensibilidade e síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar) foram observadas em pacientes que receberam **CAPRELSA**<sup>®</sup>.

Reações cutâneas leves a moderadas podem geralmente ser controladas por tratamento sintomático ou por redução de dose. As reações cutâneas mais graves (como Síndrome de Stevens-Johnson) podem necessitar o uso de glicocorticoides e a permanente descontinuação de **CAPRELSA**<sup>®</sup>.

Deve-se ter cuidado com a exposição solar utilizando-se vestimentas protetoras e/ou filtro solar.

### **Diarreia**

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

## **Hipertensão**

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

## **Insuficiência cardíaca**

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

## **Elevação dos níveis de alanina aminotransferase**

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

## **Doença intersticial pulmonar**

A doença intersticial pulmonar (DIP) foi observada em pacientes que receberam **CAPRELSA**<sup>®</sup> e em alguns casos foi fatal. Se um paciente apresentar sintomas respiratórios, como dispneia, tosse e febre, o tratamento com **CAPRELSA**<sup>®</sup> deve ser interrompido e uma investigação deve ser iniciada rapidamente. Se a doença intersticial

pulmonar for confirmada, **CAPRELSA**<sup>®</sup> deverá ser permanentemente descontinuado e o paciente tratado adequadamente.

### **Síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior**

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

### **Insuficiência renal**

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

### **Gravidez**

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

Se **CAPRELSA**<sup>®</sup> for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com **CAPRELSA**<sup>®</sup>, ela deve ser informada do risco potencial de danos ao feto ou do risco potencial de perda da gravidez. O tratamento deve ser continuado em mulheres grávidas

apenas se o benefício potencial à mãe for maior que os riscos ao feto. Mulheres com possibilidade de engravidar devem usar contraceptivos eficientes durante a terapia por pelo menos 3 meses após a última dose de **CAPRELSA**<sup>®</sup>.

**Categoria de risco na gravidez: D.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Lactação**

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

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Em indivíduos saudáveis não foram demonstradas interações clinicamente significativas entre vandetanibe e potentes inibidores da CYP3A4, itraconazol. Em homens saudáveis, a exposição ao vandetanibe foi reduzida em 40% quando administrado junto a um potente indutor da CYP3A4, rifampicina.

A administração de vandetanibe em concomitância com potentes indutores da CYP3A4 deve ser evitada.

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

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

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

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

A exposição ao **CAPRELSA<sup>®</sup>** não é afetada por alimentos.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**CAPRELSA<sup>®</sup>** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

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

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



**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**CAPRELSA<sup>®</sup> 100 mg** é apresentado na forma de comprimidos redondos, bi-convexos e brancos com Z100 gravado em um lado e plano no outro.

**CAPRELSA<sup>®</sup> 300 mg** é apresentado na forma de comprimidos ovais, bi-convexos e brancos com Z300 gravado em um lado e plano no outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Uso em adultos**

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

Os comprimidos de **CAPRELSA<sup>®</sup>** também podem ser dispersos em meio copo (aproximadamente 50 mL) com água sem gás. Outros líquidos não devem ser usados. O comprimido deve ser colocado na água, sem esmagar, e deve ser agitado (aproximadamente 10 minutos) até dispersão. A dispersão resultante deve ser engolida imediatamente. Qualquer resíduo que permanecer no copo deverá ser misturado com um pouco de água e deverá ser engolido. O líquido também pode ser administrado através de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

### **Duração do tratamento**

**CAPRELSA<sup>®</sup>** poderá ser administrado até que os pacientes com carcinoma medular de tireoide não mais se beneficiem com o tratamento.

### **Esquecimento de dose**

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

### **Ajuste de dose**

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

### **Populações especiais**

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

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

**Insuficiência renal:** Os dados clínicos são limitados em pacientes com insuficiência renal moderada. No entanto, os dados indicam que pacientes com insuficiência renal leve têm perfil de segurança similar ao dos pacientes com função renal normal. Esses dados clínicos reunidos, junto aos dados de farmacocinética de voluntários, sugerem que não são

necessárias alterações nas doses iniciais em pacientes com insuficiência renal leve. A dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em paciente com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina  $\geq 30$  até  $< 50$  mL/min). Um estudo farmacocinético em voluntários com insuficiência renal grave sugere que a exposição à vandetanibe pode ser aumentada em até 2 vezes.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo geral das Reações Adversas

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

### Reações adversas durante os Estudos Clínicos

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

**Tabela 2: Reações Adversas ao Medicamento**

<b>FREQUÊNCIA</b>	<b>SISTEMAS</b>	<b>REAÇÕES ADVERSAS</b>
Muito comum ( $\geq 1/10$ )	Alterações gastrointestinais	Diarreia, náusea, vômito e dor abdominal
	Alterações gerais	Fadiga e astenia
	Alterações no metabolismo e nutrição	Redução do apetite e hipocalcemia
	Alterações psiquiátricas	Insônia
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Rash e outras alterações cutâneas (incluindo acne, pele seca, dermatite e prurido) e reações de fotossensibilidade
	Alterações do sistema nervoso	Cefaleia
	Alterações vasculares	Hipertensão
Comum ( $>1/100$ e $<1/10$ )	Alterações cardíacas	Prolongamento do intervalo QT no ECG
	Alterações gastrointestinais	Estomatite e boca seca
	Investigações	Perda de peso e aumento dos níveis séricos de aminotransferases (ALT e AST)
	Alterações no metabolismo e nutrição	Desidratação
	Alterações endócrinas	Hipotireoidismo
	Alterações psiquiátricas	Depressão
	Alterações renais e urinárias	Proteinúria, nefrolitíase e hematúria
	Alterações do sistema respiratório	Epistaxe
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, alopecia, alterações nas unhas
	Alterações de visão	Visão embaçada, opacidade da córnea, conjuntivite, olhos secos

			e deficiência visual
		Alterações do sistema nervoso	Disgeusia
		Alterações vasculares	Condições cerebrovascular isquêmicas e crises hipertensivas
Incomum ( $\geq 1/1000$ <1/100)	e	Alterações cardíacas	Insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca aguda
		Alterações gastrointestinais	Pancreatite
		Investigações	Aumento da hemoglobina

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

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

**Tabela 3 Achados laboratoriais**

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

- <sup>1</sup> A Tabela 3 representa a incidência dos achados laboratoriais em um estudo clínico randomizado de carcinoma medular de tireoide, e não de relatos de eventos adversos.
- <sup>2</sup> O aumento da creatinina sérica foi CTCAE nível 1-2, e pode estar relacionada à inibição do transporte de proteínas humanas OCT2 (ver item Propriedades farmacocinéticas).

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

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

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

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



### III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0246

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

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

Embalado por: AstraZeneca UK Limited - Macclesfield - Cheshire - Reino Unido

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

[www.astrazeneca.com.br](http://www.astrazeneca.com.br)

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

CAP006

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/12/2014.**



## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2013	0503573/13-2	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/07/2012	0544884/12-1	1458 - MEDICAMENTO NOVO – Registro de Medicamento Novo (Cumprimento de exigência)	19/11/2012	Lançamento do Produto (versão CAP004)	VP e VPS	Comprimidos Revestidos 100 mg e 300 mg
01/08/2013	0630040/13-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2013	0630040/13-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/08/2013	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS  O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP e VPS	Comprimidos Revestidos 100 mg e 300 mg
11/12/2014	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2014	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	Comprimidos Revestidos 100 mg e 300 mg