

**ALLEGATO 1**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caprelsa 100 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di vandetanib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Rivestita con film (Compressa).

Compresse rotonde, biconvesse, bianche rivestite con film, con impresso 'Z100' su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Caprelsa è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.

Per i pazienti in cui la mutazione del Rearranged during Transfection (RET) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile beneficio minore prima di decidere il trattamento individuale (vedere informazioni importanti ai paragrafi 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento del MTC e nell'uso di medicinali anticancro ed esperto nella valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG).

E' consentita una sola fornitura per prescrizione. Per un'ulteriore fornitura è richiesta una nuova prescrizione.

#### Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg al giorno, assunta con o senza cibo, ogni giorno circa alla stessa ora.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 12 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere una dose doppia (due dosi allo stesso tempo) per recuperare la dose dimenticata.

I pazienti trattati con Caprelsa devono ricevere l'apposita scheda di allerta ed essere informati in merito ai rischi di Caprelsa (vedere anche il foglio illustrativo).

#### Durata

Vandetanib può essere somministrato ai pazienti con MTC, fino a quando non sia più osservabile un beneficio clinico del trattamento.

#### Aggiustamento della dose

L'intervallo QTc deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento. In caso di eventi avversi di grado 3 secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) o tossicità più elevata oppure in caso di prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG, il trattamento con

vandetanib deve essere almeno temporaneamente interrotto e ripreso ad una dose ridotta, quando la tossicità è stata risolta o migliorata al grado 1 CTCAE (vedere paragrafo 4.4). La dose giornaliera di 300 mg può essere ridotta a 200 mg (due compresse da 100 mg) e fino a 100 mg, quando necessario. Il paziente deve essere monitorato in modo appropriato. A causa dell'emivita del farmaco pari a 19 giorni, le reazioni avverse incluso il prolungamento dell'intervallo QTc, possono non risolversi rapidamente (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini. Pertanto, l'impiego di vandetanib non è indicato nei pazienti pediatrici.

##### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti anziani. I dati clinici con vandetanib in pazienti con MTC di età superiore a 75 anni sono limitati.

##### *Insufficienza renale*

Uno studio di farmacocinetica condotto in volontari con insufficienza renale lieve, moderata e grave ha mostrato che l'esposizione a vandetanib dopo dose singola è aumentata fino a 1,5, 1,6 e 2 volte rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale al basale lieve, moderata (clearance della creatinina da  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min) e grave (clearance inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale lieve. Ci sono dati limitati con 300 mg nei pazienti con insufficienza renale di entità moderata: è stato necessario ridurre la dose a 200 mg in 5 su 6 pazienti. La dose iniziale potrebbe essere ridotta a 200 mg nei pazienti con insufficienza renale di entità moderata; la sicurezza e l'efficacia non sono comunque state stabilite con 200 mg (vedere paragrafo 4.4). Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave, poiché i dati disponibili per questi soggetti sono limitati; la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

##### *Insufficienza epatica*

Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica (bilirubina sierica superiore di 1,5 volte rispetto al limite superiore dei valori normali), poiché i dati disponibili per questi pazienti sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

I dati di farmacocinetica provenienti da volontari, suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza epatica di entità lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse di vandetanib possono essere disperse in mezzo bicchiere d'acqua non frizzante. Non deve essere utilizzato alcun altro liquido. La compressa deve essere immersa in acqua, senza frantumarla, mescolando fino alla sua dispersione (circa 10 minuti) e la dispersione risultante deve essere assunta immediatamente. Eventuali residui rimasti nel bicchiere devono essere mescolati in mezzo bicchiere di acqua e assunti. Il liquido può anche essere somministrato attraverso un sondino nasogastrico o per gastrostomia.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Sindrome congenita del QTc lungo.
- Pazienti con l'intervallo QTc superiore ai 480 msec.
- Uso concomitante di vandetanib con i seguenti prodotti medicinali noti anche per prolungare l'intervallo QTc e / o indurre Torsioni di punta: Arsenico, cisapride, eritromicina endovenosa (IV), toremifene, mizolastina, moxifloxacina, antiaritmici di classe IA e III (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alla luce dei rischi associati, è importante limitare il trattamento con vandetanib ai pazienti che ne abbiano reale necessità, per esempio con decorso sintomatico-aggressivo della malattia. Una malattia solamente sintomatica o solamente in progressione non è sufficiente per rendere necessario il trattamento con vandetanib. Il tasso di variazione dei livelli di bio-marcatore quali calcitonina (CTN) e/o antigene carcinoembrionario (CEA) così come il tasso di variazione del volume tumorale durante il periodo di attesa vigile potrebbe aiutare ad identificare non solo i pazienti che necessitano di trattamento ma anche il momento ottimale per iniziare il trattamento con vandetanib.

##### **Prolungamento del QTc e Torsioni di Punta**

Vandetanib alla dose di 300 mg è associato con un sostanziale e concentrazione-dipendente prolungamento del QTc (media 28 msec, mediana 35 msec). I primi prolungamenti QT sono avvenuti più frequentemente nei primi tre mesi di trattamento, ma hanno continuato a verificarsi come la prima volta anche dopo questo tempo. L'emivita di vandetanib (19 giorni) rende questo prolungamento dell'intervallo QTc particolarmente problematico (vedere paragrafo 4.8). Alla dose di 300 mg al giorno nel MTC, un prolungamento del QTc dell'ECG di oltre 500 msec è stato osservato in uno studio di fase III nell'11% dei pazienti. Il prolungamento del QTc dell'ECG sembra essere dose-dipendente. Torsioni di punta e tachicardia ventricolare sono state non comunemente riportate nei pazienti in trattamento con vandetanib 300 mg al giorno. Il rischio di torsioni può aumentare in pazienti con squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.8)

Il trattamento con vandetanib non deve essere iniziato nei pazienti in cui l'intervallo QTc dell'ECG è maggiore di 480 msec. Vandetanib non deve essere somministrato a pazienti con storia di Torsioni di punta, a meno che tutti i fattori di rischio che hanno contribuito all'insorgenza della Torsioni siano stati corretti. Vandetanib non è stato studiato nei pazienti con aritmie ventricolari o con infarto miocardico recente.

Deve essere effettuato un ECG, e rilevati i livelli sierici di potassio, calcio e magnesio e ormone tireostimolante (TSH), al basale, dopo 1, 3, 6 e 12 settimane dall'inizio del trattamento e ogni 3 mesi, per almeno l'anno successivo. Questo programma deve applicarsi al periodo dopo la riduzione della dose dovuta al prolungamento del QTc e dopo l'interruzione della dose per più di due settimane. Devono essere inoltre effettuati ECG ed esami ematici durante e successivamente a questo periodo, quando clinicamente indicato. Si deve proseguire il monitoraggio frequente dell'intervallo QTc mediante ECG.

Il livello sierico di potassio, di magnesio e di calcio devono essere mantenuti a valori nel range di normalità, al fine di ridurre il rischio di prolungamento del QTc dell'ECG. Un monitoraggio dell'intervallo QTc aggiuntivo, degli elettroliti e della funzionalità renale è richiesto specialmente nei casi di diarrea, incremento della diarrea/disidratazione, squilibrio elettrolitico e/o funzione renale compromessa. Se il QTc aumenta notevolmente, ma rimane inferiore a 500 msec, deve essere richiesta la consulenza di un cardiologo.

La somministrazione di vandetanib insieme a sostanze che notoriamente possono prolungare l'intervallo QTc dell'ECG è controindicata o non raccomandata (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di vandetanib e ondansetron non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

**I pazienti che sviluppano un singolo valore dell'intervallo QTc di  $\geq 500$  msec devono interrompere l'assunzione di vandetanib. Il farmaco può essere assunto nuovamente ad una dose ridotta dopo che si sia avuta conferma che l'intervallo QTc è ritornato alle condizioni di pre-trattamento e che sia stata effettuata la correzione di un possibile squilibrio elettrolitico.**

##### **Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, PRES (Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile-RPLS)**

PRES è una sindrome caratterizzata da edema subcorticale vasogenico la cui diagnosi è confermata da RMN al cervello ed è stata osservata non frequentemente in pazienti in trattamento con vandetanib

associato a chemioterapia. PRES è stata osservata anche in pazienti trattati con vandetanib in monoterapia. Questa sindrome deve essere presa in considerazione in ogni paziente che manifesta convulsioni, cefalea, alterazioni visive, confusione o funzioni mentali alterate. L'RMN al cervello deve essere effettuata in ogni paziente che presenta convulsioni, confusione o stato mentale alterato.

#### Stato del Rearranged during Transfection (RET)

**I pazienti senza mutazione del RET potrebbero avere un beneficio ridotto dal trattamento con vandetanib e il rapporto rischio/beneficio per questo gruppo di pazienti potrebbe pertanto differire da quello del gruppo con mutazioni del RET. Per i pazienti il cui stato di mutazione RET potrebbe essere negativo, un possibile beneficio minore deve essere preso in considerazione prima di decisioni sul trattamento individuale e l'uso di vandetanib deve essere attentamente valutato a causa dei rischi correlati al trattamento. Quindi un test di mutazione del RET è raccomandato. Nello stabilire lo stato di mutazione del RET, campioni di tessuto devono essere ottenuti, se possibile, al momento dell'inizio della terapia, piuttosto che al momento della diagnosi (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).**

#### Reazioni dermatologiche

Rash ed altre reazioni cutanee (incluse reazioni di fotosensibilità e sindrome da eritrodismestesia palmo-plantare) sono state osservate in pazienti che avevano assunto vandetanib. Le reazioni cutanee da lievi a moderate possono essere gestite con un trattamento sintomatico o tramite riduzione o interruzione della dose. Le reazioni cutanee più severe (come la sindrome di Stevens-Johnson) possono richiedere un trattamento con glucocorticoidi per via sistemica e la sospensione definitiva di vandetanib.

Si deve prestare attenzione all'esposizione solare, indossando indumenti protettivi e/o utilizzando schermi solari, a causa del rischio potenziale di reazioni di fototossicità associato al trattamento con vandetanib.

#### Diarrea

La diarrea è un sintomo correlato alla malattia, così come un noto effetto collaterale di vandetanib. Per il trattamento della diarrea sono indicati i comuni agenti ad attività antidiarroica. QTc e gli elettroliti sierici devono essere controllati più frequentemente. Se si sviluppa diarrea severa (grado 3-4 CTCAE), vandetanib deve essere interrotto fino a miglioramento della diarrea. Raggiunto il miglioramento, il trattamento deve essere ripreso ad una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

#### Emorragia

Si deve usare cautela nel somministrare vandetanib a pazienti con metastasi cerebrali, in quanto è stata riportata emorragia intracranica.

#### Insufficienza cardiaca

Nei pazienti trattati con vandetanib si è osservata insufficienza cardiaca. In questi pazienti può rendersi necessaria un'interruzione temporanea o permanente della terapia. L'insufficienza cardiaca può non essere reversibile all'interruzione di vandetanib. Alcuni casi sono stati fatali.

#### Ipertensione

In pazienti trattati con vandetanib si è osservata ipertensione, ivi comprese crisi ipertensive. I pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione e controllati in modo adeguato. Se l'elevata pressione arteriosa non può essere controllata tramite gestione medica, il trattamento con vandetanib non deve essere ripreso fino a quando la pressione arteriosa non sia stata normalizzata. Potrebbe essere necessaria una riduzione nella dose (vedere paragrafo 4.8).

#### Pazienti con insufficienza renale

Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, poiché i dati disponibili sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2, 5.1 e 5.2).

#### Pazienti con insufficienza epatica

Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica (bilirubina sierica maggiore di 1,5 volte rispetto al limite superiore dei valori normali), poiché i dati disponibili per questi pazienti sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. I dati di farmacocinetica provenienti da volontari suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza epatica di entità lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

#### Innalzamento di alanina aminotransferasi

Innalzamenti di alanina aminotransferasi si verificano comunemente nei pazienti trattati con vandetanib. La maggior parte degli innalzamenti si risolve nel corso della terapia; in altri casi solitamente si ha risoluzione dopo 1-2 settimane dall'interruzione della terapia. Si raccomanda un controllo periodico dei valori di alanina aminotransferasi.

#### Malattia interstiziale polmonare

Nei pazienti trattati con vandetanib è stata osservata malattia interstiziale polmonare (ILD) e alcuni casi sono stati fatali. Se un paziente mostra sintomi respiratori come dispnea, tosse e febbre, il trattamento con vandetanib deve essere interrotto e il paziente deve essere subito sottoposto ad accertamenti. Nel caso in cui sia confermata la diagnosi di ILD, il trattamento con vandetanib deve essere interrotto definitivamente e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

#### Induttori del CYP3A4

Si deve evitare l'impiego di vandetanib in concomitanza con induttori potenti del CYP3A4 (quali rifampicina, erba di San Giovanni, carbamazepina, fenobarbital) (vedere paragrafo 4.5).

#### CTN inferiore a 500 pg/ml

Il beneficio del trattamento con vandetanib nei pazienti con un livello CTN inferiore a 500 pg/ml non è stato stabilito, pertanto, l'impiego di questo farmaco nei soggetti con CTN < 500 pg/ml deve essere attentamente considerato, a causa dei rischi correlati al trattamento con vandetanib.

#### Scheda di Allerta per il Paziente

**Tutti i medici che prescrivono Caprelsa devono conoscere le Informazioni per il Medico e le Linee-guida di Gestione. Il medico prescrittore deve valutare insieme al paziente i rischi della terapia con Caprelsa. Al paziente sarà rilasciata l'apposita Scheda di Allerta Paziente ad ogni prescrizione.**

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Effetto di vandetanib su altri prodotti medicinali*

Dati *in vitro* indicano che vandetanib è un moderato induttore del CYP3A4. Pertanto, dal momento che non sono stati effettuati studi clinici di interazione, si deve prestare attenzione quando vandetanib viene associato con substrati del CYP3A4, specialmente estroprogestinici, immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, o agenti antineoplastici come docetaxel e bortezomib.

Vandetanib è un inibitore debole della pompa di efflusso glicoproteina-P (P-gp). La co-somministrazione di vandetanib e prodotti medicinali escreti dalla P-gp, fra cui dabigatran o digossina, può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali. I pazienti trattati con dabigatran o digossina e vandetanib possono richiedere un aumento della sorveglianza clinica e biologica e aggiustamenti appropriati della dose, se necessario.

Vandetanib è un inibitore del trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2). Pertanto, vandetanib potenzialmente può ridurre l'eliminazione di prodotti medicinali escreti notoriamente dall'OCT2 e aumentare l'esposizione del paziente a questi medicinali. Metformina è un substrato dell'OCT2 e i pazienti trattati con vandetanib e metformina (o altre sostanze dell'OCT2) possono richiedere un monitoraggio più accurato e un possibile aggiustamento della dose di metformina.

L'effetto degli inibitori della pompa protonica sull'assorbimento gastrointestinale di vandetanib non è stato stabilito. Vandetanib ha evidenziato una solubilità pH-dipendente; pertanto, la somministrazione contemporanea di vandetanib e inibitori della pompa protonica può ridurre l'esposizione del paziente a vandetanib. L'uso concomitante di queste classi terapeutiche non è pertanto raccomandato.

#### *Effetti di altri prodotti medicinali su vandetanib*

In uno studio clinico effettuato su volontari sani, la co-somministrazione di vandetanib (una dose singola di 300 mg) e itraconazolo (dosi ripetute di 200 mg una volta al giorno), un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un aumento dell'esposizione plasmatica di vandetanib di circa il 9%. Poiché la dose di itraconazolo era inferiore rispetto alla dose minima necessaria per inibire il CYP3A4 (cioè 400 mg una volta al giorno), si deve prestare cautela quando itraconazolo e altri potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir e claritromicina) vengono somministrati in associazione a vandetanib.

In uno studio clinico effettuato su volontari sani di sesso maschile, l'esposizione di vandetanib è stata ridotta del 40% quando somministrato insieme ad un potente induttore del CYP3A4, rifampicina. Pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di vandetanib con rifampicina e altri potenti induttori del CYP3A4 (es. carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacodinamiche

L'escrezione biliare di vandetanib non modificato, rappresenta una delle vie di escrezione del farmaco. Vandetanib non è un substrato della proteina 2 di resistenza multifarmaco (MRP2), della glicoproteina-P (Pgp) o della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP).

#### *Prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QTc*

Vandetanib ha dimostrato di avere un effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG, Torsioni di punta sono state non comunemente riportate. Pertanto l'uso concomitante di vandetanib con prodotti medicinali noti anche per prolungare l'intervallo QTc e/o indurre Torsioni di punta è controindicato o non raccomandato in considerazione delle terapie alternative esistenti.

- Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3): Cisapride, eritromicina endovenosa (IV), toremifene, mizolastina, moxifloxacina, arsenico, antiaritmici di Classe IA e III
- Associazioni non raccomandate: Metadone, aloperidolo, amisulpride, clorpromazina, sulpiride, zuclopentixolo, alofantrina, pentamidina e lumefantrina.

Se non esiste una terapia alternativa appropriata, le associazioni non raccomandate con vandetanib devono essere accompagnate da ECG aggiuntivo per monitorare l'intervallo QTc, una valutazione degli elettroliti e controlli ulteriori all'esordio della diarrea o al suo peggioramento.

I risultati di uno studio di interazione farmacodinamica e farmacocinetica hanno evidenziato che la co-somministrazione con ondansetron in pazienti sani aveva apparentemente un effetto scarso sulla farmacocinetica di vandetanib, mentre produceva un modesto effetto supplementare sul prolungamento dell'intervallo QTc di circa 10 ms. Pertanto, l'uso concomitante di ondansetron e vandetanib non è raccomandato. In caso di somministrazione di ondansetron in associazione con vandetanib, è richiesto un monitoraggio attento degli elettroliti sierici e degli ECG e la gestione aggressiva di ogni anormalità.

#### Antagonisti della vitamina K

A causa dell'aumentato rischio di trombosi nei pazienti affetti da tumore, l'uso di anticoagulanti è frequente. In considerazione dell'elevata variabilità individuale della risposta alla terapia anticoagulante, e della possibilità di interazione tra antagonisti della vitamina K e chemioterapia, si raccomanda un aumento della frequenza di monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio) se si è deciso di trattare il paziente con antagonisti della vitamina K.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età feconda

Le donne in età feconda devono utilizzare adeguate misure contraccettive durante la terapia e almeno nei quattro mesi successivi all'ultima dose somministrata.

### Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di vandetanib durante la gravidanza. Come previsto dalla sua attività farmacologica, vandetanib ha mostrato effetti significativi su tutte le fasi della riproduzione femminile nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

In caso di somministrazione di vandetanib durante la gravidanza o se si instaurasse una gravidanza durante il trattamento con vandetanib, si deve informare la paziente circa la potenziale anormalità del feto o di un possibile aborto. Nelle donne in gravidanza il trattamento va proseguito solo nei casi in cui il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

### Allattamento

Non vi sono dati sull'uso di vandetanib in donne che allattano al seno. Nei ratti, vandetanib e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte e a seguito dell'allattamento sono stati ritrovati nel plasma della prole (vedere paragrafo 5.3).

Durante il trattamento con vandetanib è controindicato l'allattamento al seno.

### Fertilità

Nei ratti, vandetanib non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile, mentre compromette la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di vandetanib sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono stati riportati affaticamento e visione offuscata; i pazienti che presentano tali sintomi devono osservare prudenza nella guida e nell'uso di macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto generale delle reazioni avverse al farmaco

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono state diarrea, rash cutaneo, nausea, ipertensione e cefalea.

### Reazioni avverse al farmaco durante gli studi clinici

Negli studi clinici condotti in pazienti trattati con vandetanib per il MTC, sono state osservate le seguenti reazioni avverse. La loro frequenza è riportata nella Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco, in accordo al Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III), elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC), secondo il termine preferito e in base alla frequenza. La frequenza di insorgenza degli effetti indesiderati è classificata come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Questo paragrafo include solo i dati derivanti da studi completati con esposizione dei pazienti nota.

<b>Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco e classificazione sistemica organica</b>
---



<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<i>Disturbi da infezioni ed infestazioni</i>	Nasofaringite bronchite, infezioni delle vie respiratorie alte, infezioni del tratto urinario	Polmonite, sepsi, influenza, cistite, sinusite, laringite, follicolite, foruncolo, infezioni fungine, pielonefrite	Appendicite, infezione da stafilococco, diverticolite, cellulite, ascessi della parete addominale
<i>Patologie endocrine</i>		Ipotiroidismo	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Appetito ridotto, Ipopalcemia	Ipopotassiemia, ipercalcemia, iperglicemia, disidratazione, iponatriemia	Malnutrizione
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insomnia, Depressione	Ansia	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, parestesia, disestesia, vertigini	Tremore, sonnolenza, perdita di coscienza, disturbi dell'equilibrio, disgeusia	Convulsioni, clono, edema cerebrale
<i>Patologie dell'occhio</i>	Offuscamento della vista, cambiamenti strutturali corneali (compresi depositi corneali e opacità corneale)	Indebolimento della vista, visione di aloni, fotopsia, glaucoma congiuntivite, secchezza oculare, cheratopatia	Cataratta, disturbi dell'accomodazione
<i>Patologie cardiache</i>	Prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG (*) (**)		Insufficienza cardiaca, Insufficienza cardiaca acuta, disturbi della frequenza e del ritmo, disturbi della conduzione cardiaca, aritmia ventricolare e arresto cardiaco
<i>Patologie vascolari</i>	Ipertensione	Crisi ipertensiva, Condizioni cerebrovascolari ischemiche	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Epistassi, emottisi, polmonite	Insufficienza respiratoria, polmonite ab ingestis
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolori addominali, diarrea, nausea, vomito, dispepsia	Colite, secchezza delle fauci, stomatite, disfagia, stipsi, gastrite, emorragia gastrointestinale	Pancreatite, peritonite, occlusione intestinale, perforazione dell'intestino, incontinenza fecale
<i>Patologie epatobiliari</i>		Colelitiasi	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni di fotosensibilità, rash cutaneo e altre reazioni cutanee (fra cui acne, cute secca, dermatite, prurito), alterazioni ungueali	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, alopecia	Dermatite bollosa
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Proteinuria, nefrolitiasi	Disuria, ematuria, insufficienza renale, pollachiuria, urgenza	Cromaturia, anuria

		della minzione	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia, affaticamento, dolore, edema	Piressia	Difficoltà di cicatrizzazione
<b>Esami diagnostici</b>	Prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG	Aumento dei livelli sierici di ALT e AST, Calo ponderale, aumento del livello ematico di creatinina	Aumento dell'emoglobina, aumento dell'amilasi sierica

\*13,4% dei pazienti trattati con vandetanib hanno avuto un QTc (di Bazett)  $\geq$  500 ms rispetto all'1,0% dei pazienti in placebo. Il prolungamento QTcF è stato  $>$  20 ms in oltre il 91% dei pazienti,  $>$  60 ms nel 35%,  $>$  100 ms nel 1,7%. L'otto per cento dei pazienti hanno avuto una riduzione della dose a causa del prolungamento del QTc.

\*\*Inclusi due decessi in pazienti con QTc  $>$  550 ms (uno dovuto a sepsi e uno dovuto a insufficienza cardiaca)

Nei pazienti trattati con vandetanib in monoterapia si sono verificati eventi quali Torsioni di punta, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, malattia interstiziale polmonare (in alcuni casi fatale) e PRES (RPLS). Si prevede che queste reazioni avverse siano non comuni nei pazienti trattati con vandetanib per MTC.

Nei pazienti trattati con vandetanib per MTC gli eventi oculari, come visione offuscata, sono comuni. Esami programmati con biomicroscopio hanno evidenziato opacità corneali (cheratopatie verticillate) nei pazienti trattati; tuttavia, nei pazienti in trattamento con vandetanib non è richiesto l'esame periodico con biomicroscopio.

A diversa durata di esposizione, i livelli medi di emoglobina nei pazienti trattati con vandetanib erano aumentati di 0,5-1,5 g/dl rispetto al basale.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di vandetanib e non sono stati stabiliti i possibili sintomi di un sovradosaggio. Un aumento nella frequenza e nella severità di alcune reazioni avverse, come rash cutaneo, diarrea e ipertensione è stato osservato a dosi multiple di 300 mg o più negli studi nei volontari sani e nei pazienti. Inoltre, deve essere considerata la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QTc e l'insorgenza di Torsioni di punta.

Le reazioni avverse associate a sovradosaggio dovrebbero essere trattate in modo sintomatico; in particolare, la diarrea grave deve essere gestita in modo adeguato. In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere interrotto e devono essere intraprese appropriate misure, al fine di assicurare che non sia insorto un evento avverso, ad es. un ECG entro le 24 ore per stabilire il prolungamento del QTc. Le reazioni avverse associate al sovradosaggio possono essere prolungate a causa della lunga emivita di vandetanib (vedere paragrafo 5.2).

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01XE12.

##### Meccanismo d'azione

Vandetanib è un potente inibitore del recettore-2 per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR-2, noto anche come recettore contenente il dominio di inserzione chinasi [KDR]), del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e del RET tirosin chinasi. Vandetanib è anche un inibitore sub-micromolare del recettore-3 tirosin chinasi vascolare endoteliale.

Vandetanib inibisce la migrazione, la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali, stimulate da VEGF, e la formazione di nuovi vasi sanguigni in modelli *in vitro* di angiogenesi. Inoltre, vandetanib inibisce il recettore tirosin chinasi per EGF stimolato dal fattore di crescita epidermico (EGF) nelle cellule tumorali e nelle cellule endoteliali. Vandetanib inibisce *in vitro* la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule dipendenti dall'EGFR. Vandetanib inibisce anche il tipo selvaggio e la maggior parte delle forme mutate attivate di RET; inoltre, inibisce significativamente la proliferazione delle linee cellulari del MTC *in vitro*.

La somministrazione di vandetanib *in vivo* ha ridotto l'angiogenesi indotta dalle cellule tumorali, la permeabilità dei vasi sanguigni tumorali, la densità dei microvasi tumorali; inoltre, ha inibito la crescita tumorale di una varietà di modelli umani di xenotrapianto di tumori in topi atimici. Vandetanib ha inibito anche la crescita di xenotrapianti di tumori MTC *in vivo*.

Il preciso meccanismo di azione di vandetanib nel MTC localmente avanzato o metastatico è sconosciuto.

### Dati clinici nel MTC

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio 58) per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di vandetanib 300 mg versus placebo. Questo studio ha incluso 331 pazienti con MTC localmente avanzato o metastatico, non resecabile chirurgicamente. Solo i pazienti con CTN  $\geq 500$  pg/ml (unità convenzionali) o  $\geq 146,3$  pmol/L (unità standard convenzionali) sono stati arruolati. Tra i pazienti arruolati nello studio, 10 pazienti del gruppo vandetanib e 4 del gruppo placebo (4% di tutti i pazienti) presentavano un punteggio world health organization performance status (WHO PS)  $\geq 2$  e 28 pazienti del gruppo vandetanib (12,1%) e 10 del gruppo placebo (10,1%) avevano insufficienza cardiaca. L'insufficienza cardiaca era definita come pazienti con precedente anomalia cardiovascolare.

L'obiettivo primario di questo studio era quello di dimostrare un aumento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti trattati con vandetanib rispetto a placebo. Gli obiettivi secondari erano rappresentati dalla valutazione della percentuale di risposta obiettiva globale (ORR), dalla percentuale di controllo della malattia (DCR), definita come risposta parziale (PR), risposta completa (CR) o malattia stabile (SD) della durata almeno di 24 settimane, dalla durata della risposta (DOR), dal tempo di peggioramento del dolore, basato sulla scala Brief Pain Inventory (BPI) worst pain, e dalla sopravvivenza globale (OS). L'obiettivo primario di PFS, ORR e DCR erano basati su una revisione indipendente, centralizzata e in cieco dei dati di esami per immagini. La risposta biochimica a vandetanib in confronto a placebo, misurata tramite i livelli di CTN e di CEA, è stata anche valutata come obiettivo secondario.

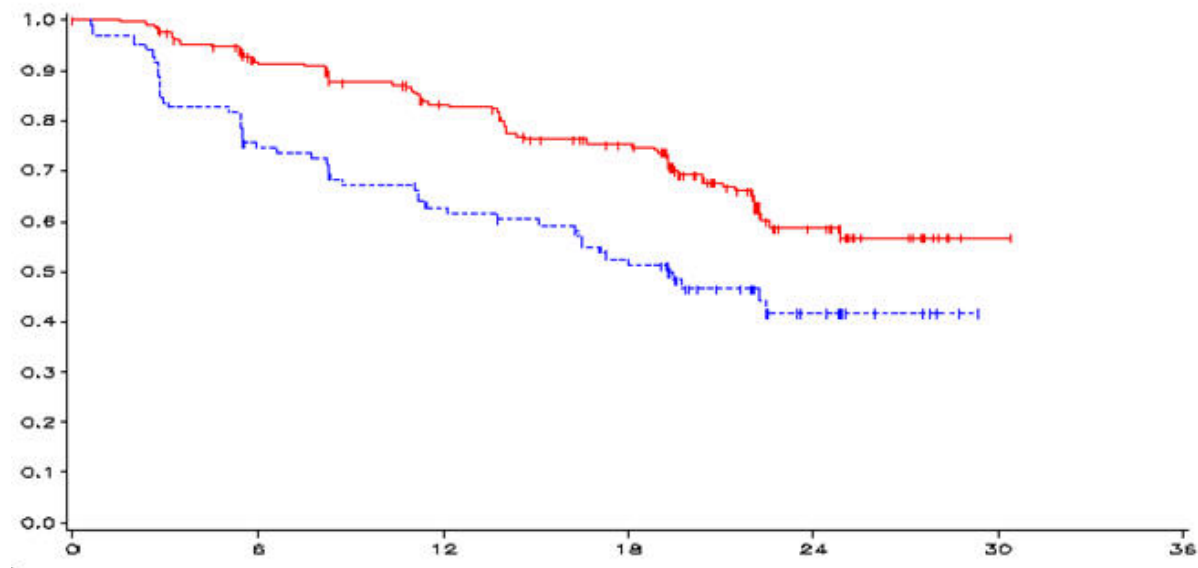
I pazienti sono stati trattati con vandetanib o placebo fino al raggiungimento della progressione obiettiva di malattia. Al raggiungimento della progressione obiettiva della malattia, in base alla valutazione dello sperimentatore, i pazienti interrompevano il trattamento in cieco e potevano essere trattati con vandetanib in aperto. Ventotto dei 231 pazienti del gruppo vandetanib (12,1%) e 3 dei 99 del gruppo placebo (3,0%) hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. Quattordici (50%) dei 28 pazienti che avevano interrotto vandetanib per un evento avverso lo hanno interrotto senza riduzione della dose. Cinque dei 6 pazienti (83%) con moderata insufficienza renale che sono stati trattati con vandetanib hanno avuto una riduzione della dose a 200 mg per reazione avversa; 1 paziente ha richiesto un'ulteriore riduzione a 100 mg.

Il risultato dell'analisi dell'obiettivo primario PFS, ha mostrato un aumento statisticamente significativo della PFS nei pazienti del gruppo vandetanib rispetto al placebo (Hazard Ratio, (HR) = 0,46; Intervallo di Confidenza (IC) al 95%=0,31-0,69; p=0,0001).

Per i pazienti del gruppo vandetanib, la PFS mediana non è stata raggiunta; tuttavia, sulla base di modelli statistici dei dati osservati fino al 43° percentile, si prevede che la PFS mediana sia di 30,5 mesi con un intervallo di confidenza al 95% da 25,5 a 36,5 mesi. Per i pazienti del gruppo placebo, la PFS mediana è stata di 19,3 mesi. A 12 mesi, la quota di pazienti vivi e liberi da progressione è stata di 192 (83%) nei pazienti randomizzati a vandetanib e di 63 (63%) nei pazienti randomizzati placebo. Nel gruppo vandetanib, un totale di 73 pazienti (32%) registrava progressione della malattia: 64 (28%) per progressione in accordo ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) e 9 (4%)

per morte senza progressione. I rimanenti 158 pazienti (68%) erano censorizzati nell'analisi PFS. Nel gruppo placebo, un totale di 51 pazienti (51%) aveva avuto progressione della malattia: 46 (46%) per progressione in accordo ai criteri RECIST e 5 (5%) per morte senza progressione. I rimanenti 49 pazienti (49%) erano censorizzati nell'analisi PFS.

**Fig 1. Curva di Kaplan Meier per PFS**



mesi	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

— vandetanib 300 mg, ---- placebo, y-ascisse=PFS, x-ascisse=tempo in mesi, n-vandetanib=numero di pazienti a rischio-vandetanib, n-placebo=numero di pazienti a rischio-placebo

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

PFS	N	PFS mediana	HR	95% IC	Valore di p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Non raggiunta (prevista 30,5 mesi)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 mesi			

Al momento dell'analisi principale della PFS, 48 pazienti (15%) erano deceduti, e non si era osservata una differenza significativa nella sopravvivenza globale tra i due gruppi di trattamento (HR = 0,89; = 99,98% IC = 0,28–2,85; p = 0,712). Al momento di questa analisi, erano deceduti 32 pazienti (14%) del gruppo vandetanib e 16 pazienti (16%) del gruppo placebo.

La maggior parte (95% dei pazienti) aveva una malattia metastatica. Quattordici pazienti trattati con vandetanib e 3 con placebo avevano solamente una malattia localmente avanzata non operabile. Esiste una limitata esperienza clinica con vandetanib nei pazienti con malattia localmente avanzata non operabile e senza metastasi.

Sono stati osservati vantaggi statisticamente significativi con vandetanib relativamente agli obiettivi secondari di percentuale di risposta, percentuale di controllo della malattia e risposta biochimica.

**Tabella 2: Sintesi dei risultati di efficacia nello studio 58**

<b>ORR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99-10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
<b>DCR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48-4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
<b>RISPOSTA DI CTN</b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2-303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
<b>RISPOSTA DI CEA</b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0-320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			

a Percentuale di risposta globale = risposta completa + parziale. Percentuale di controllo della malattia = percentuale di risposta + malattia stabile a 24 settimane. L'analisi Intent-To-Treat (ITT) include quei pazienti che hanno ricevuto vandetanib in aperto prima della progressione in accordo alla lettura centralizzata.

b OR = Odds Ratio. Un valore > 1 depone a favore di vandetanib. L'analisi è stata effettuata utilizzando un modello di regressione logistica con il trattamento come unico fattore.

N=Numero di eventi/numero di pazienti randomizzati;

Un vantaggio statisticamente significativo è stato osservato per vandetanib per l'obiettivo secondario del tempo di peggioramento del dolore (derivato da un obiettivo composito che ha preso in considerazione il valore del peggior dolore in base alla scala BPI e il consumo di analgesici oppioidi riportato dai pazienti) (vandetanib 49%, placebo 57% HR 0,61, 97.5% IC 0,43-0,87, p<0,006: 8 vs 3 mesi). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per l'endpoint esplorativo della diarrea (riportato come frequenza di evacuazione).

#### Stato della mutazione RET nello Studio 58

Nello Studio 58, il test per la mutazione RET è stato eseguito tramite l'impiego di Amplification Refractory Mutation System (ARMS) basata su polymerase chain reaction (PCR) per la mutazione M918T, e la sequenza diretta del DNA per le mutazioni negli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (siti della mutazione M918T) di tutti i pazienti sporadici dove il DNA era disponibile (297/298).

Comunque, non si è potuto testare lo stato del RET in un'ampia proporzione di pazienti (principalmente a causa della mancanza di disponibilità dei risultati per la sequenziatura diretta del DNA) e il tasso di risposta è stato alquanto più basso nei pazienti con stato del RET non noto in confronto a quelli con stato della mutazione RET positiva: 51,8% vs 35,9% rispettivamente. Nel confronto in cieco di vandetanib vs. placebo, solo 2 pazienti conosciuti per essere RET negativi a tutti i 6 esoni hanno ricevuto vandetanib e nessuno ha dimostrato risposta.

È stata eseguita una post-hoc analisi dello studio pivotal 58 del sottogruppo con stato RET negativo basato sull'assenza di mutazione M918T. Un paziente era considerato avere la mutazione RET sia che avesse una mutazione M918T tramite saggio ARMS, o una mutazione RET in un qualunque esone

sequenziato che fosse presente nel tumore. Effettivamente 79 pazienti erano identificati dall'assenza di una mutazione M918T e nessuna mutazione RET identificata in ognuno degli altri 6 esoni testati, ma in 71 di questi pazienti la sequenza dei 6 esoni è stata incompleta. La mutazione M918T è la mutazione più frequente osservata nei pazienti con MTC sporadico; comunque non può essere escluso che alcuni pazienti testati per essere RET negativi per la mutazione M918T, potrebbero essere positivi per la mutazione sugli altri esoni.

I risultati in accordo allo stato RET (positivo, non noto e con definizione negativa della mutazione M918T RET) sono illustrati nella Tabella 3.

**Tabella 3: Sintesi dei risultati di efficacia nel segmento di pazienti in accordo allo stato di mutazione RET**

	Pazienti con mutazione RET documentata (n=187)	Pazienti con nessuna mutazione M918T e altre mutazioni non testate o negative (n=79)*
Tasso di risposta obiettiva (gruppo vandetanib)	52%	35%
Obiettivo di efficacia PFS HR Intervallo di confidenza (95%)	0,45 (0,26-0,78)	0,57 (0,29-1,13)

\*lo stato della mutazione RET è stato definito al tempo della diagnosi nella maggior parte dei pazienti e potrebbe essere cambiato successivamente.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con vandetanib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma midollare della tiroide ereditario, vedere 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Questo prodotto medicinale è stato autorizzato nell'ambito di un schema chiamato "approvazione condizionata". Ciò significa che sono attese ulteriori evidenze su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà le nuove informazioni sul prodotto ogni anno e questo RCP verrà aggiornato, come necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di vandetanib, l'assorbimento è lento con un picco della concentrazione plasmatica in genere raggiunto dopo la dose ad una mediana di 6 ore, con un range di 4-10 ore. Le concentrazioni di vandetanib aumentano di circa 8 volte dopo dosi multiple, raggiungendo lo steady state dopo circa 2 mesi.

### Distribuzione

Vandetanib si lega all'albumina e all'alfa-1-glicoproteina acida plasmatiche umane; tale legame proteico *in vitro* è pari circa al 90%. In campioni di sangue *ex vivo* prelevati da pazienti con cancro del colon-retto allo stato stazionario dopo somministrazione di 300 mg una volta al giorno, la percentuale media del legame proteico è stato del 93,7% (range da 92,2 a 95,7%). Nei pazienti con MTC la farmacocinetica di vandetanib alla dose di 300 mg è caratterizzata da un volume di distribuzione di circa 7450 l.

### Biotrasformazione

Dopo una dose orale di <sup>14</sup>C-vandetanib, sono stati trovati nel plasma, urine e feci, vandetanib immodificato e i suoi metaboliti, vandetanib-N-ossido e N-desmetil-vandetanib. Un glucuronide coniugato è stato trovato come metabolita minore solo nelle escrezioni. Il metabolita N-desmetil-vandetanib è principalmente prodotto dal CYP3A4, e vandetanib-N-ossido dagli enzimi

monossigenasi contenenti flavina (FM01 e FM03). I metaboliti N-desmetil-vandetanib e vandetanib-N-ossido sono presenti a concentrazioni di circa 11% e 1,4% rispetto a quelle di vandetanib.

#### Eliminazione

Nei pazienti con MTC, la farmacocinetica di vandetanib alla dose di 300 mg è caratterizzata da una clearance di circa 13,2 l/h e da un'emivita plasmatica pari approssimativamente a 19 giorni. In un periodo di 21 giorni di raccolta, dopo una singola dose di <sup>14</sup>C-vandetanib, approssimativamente il 69% è stato ritrovato di cui il 44% nelle feci, e il 25% nelle urine. L'eliminazione di vandetanib è lenta e in considerazione dell'emivita plasmatica, la sua eliminazione potrebbe avvenire anche oltre i 21 giorni.

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Uno studio di farmacocinetica con singola dose, condotto in volontari, ha indicato che nei soggetti con insufficienza renale di entità lieve, moderata e grave, l'esposizione a vandetanib è aumentata (fino a 1,5, 1,6 e 2 volte), rispetto ai soggetti con una funzione renale normale (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.5).

##### *Insufficienza epatica*

Uno studio di farmacocinetica con singola dose, in volontari ha indicato che l'insufficienza epatica non influenza l'esposizione a vandetanib. Esistono dati limitati nei pazienti con insufficienza epatica (valori di bilirubina sierica superiori a 1,5 volte il limite superiore dei valori normali) (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

##### Effetto del cibo

L'esposizione di vandetanib non è influenzata dal cibo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Vandetanib non ha mostrato alcun potenziale mutagenico né clastogenico.

In studi di tossicità a dosi ripetute della durata fino a 9 mesi, sono stati riscontrati emesi, perdita di peso e diarrea nel cane, e displasia epifisaria in cani giovani e ratti, con cartilagini di accrescimento aperte. Nei ratti si sono osservati effetti su denti, reni e pelle. Questi risultati, riscontrati a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, erano in gran parte reversibili entro 4 settimane dalla sospensione della somministrazione, ed erano attribuibili all'inibizione del recettore per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR) o dell'EGFR.

Gli effetti osservati in altri studi nei cani sono stati l'inibizione del gene umano (hERG) e il prolungamento dell'intervallo QTc. Aumenti della pressione sanguigna sistolica e diastolica sono stati osservati in ratti e cani. Nei topi, vandetanib ha dimostrato di ritardare la cicatrizzazione, ma non di impedirla. Inoltre, in un saggio *in vitro* di citotossicità, vandetanib ha mostrato di avere una potenziale fototossicità. In un modello animale di cicatrizzazione, i topi trattati con vandetanib mostravano ridotta resistenza alla riapertura delle ferite, rispetto al controllo. Tale andamento indica che vandetanib rallenta ma non impedisce la guarigione delle ferite. Non è stato stabilito l'intervallo ottimale, tra l'interruzione di vandetanib e un successivo intervento chirurgico, al fine di evitare i rischi di compromissione della guarigione della ferita. Negli studi clinici, un ridotto numero di pazienti sono stati sottoposti ad interventi chirurgici mentre assumevano vandetanib e non sono state segnalate complicanze nella guarigione delle ferite.

#### Tossicità della riproduzione

Nei ratti maschi vandetanib non ha avuto alcun effetto sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità femminile, sono stati notati una tendenza verso un aumento dell'irregolarità nel ciclo estrale, una lieve riduzione dell'incidenza di gravidanza e un aumento della perdita d'impianto. In uno studio di tossicità a dosi ripetute nei ratti, si è verificata una diminuzione del numero di *corpi lutei* nelle ovaie di ratti trattati con vandetanib per 1 mese.

Nei ratti, la tossicità embriofetale era evidente, come la perdita del feto, ritardo dello sviluppo fetale, anomalie di vasi cardiaci e ossificazione precoce di alcune ossa del cranio. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, a dosi che inducono tossicità materna durante la gestazione e/o

l'allattamento, vandetanib ha aumentato il numero delle perdite pre-natali e ha ridotto la crescita post-natale della prole. A seguito del trattamento di ratti in allattamento, vandetanib veniva escreto nel latte materno e ritrovato nel plasma della prole.

#### Cancerogenesi

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con vandetanib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Calcio idrogeno fosfato diidrato

Cellulosa microcristallina

Crospovidone (tipo A)

Povidone (K 29-32)

Magnesio stearato

#### Rivestimento con film

Ipromellosa

Macrogol (300)

Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/Alu, sigillato con foglio di alluminio, contenente 30 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

S-151 85 Södertälje

Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**



## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caprelsa 300 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di vandetanib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Rivestita con film (compressa).

Compresse di forma ovale, biconvesse, bianche rivestite con film, con impresso 'Z300' su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Caprelsa è indicato per il trattamento dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, non asportabile chirurgicamente, localmente avanzato o metastatico.

Per i pazienti in cui la mutazione del Rearranged during Transfection (RET) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile beneficio minore prima di decidere il trattamento individuale (vedere informazioni importanti ai paragrafi 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento del MTC e nell'uso di medicinali anticancro ed esperto nella valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG).

E' consentita una sola fornitura per prescrizione. Per un'ulteriore fornitura è richiesta una nuova prescrizione.

#### Posologia

La dose raccomandata è di 300 mg al giorno, assunta con o senza cibo, ogni giorno circa alla stessa ora.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Se ciò avviene a meno di 12 ore dalla dose successiva, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Il paziente non deve assumere una dose doppia (due dosi allo stesso tempo) per recuperare la dose dimenticata.

I pazienti trattati con Caprelsa devono ricevere l'apposita scheda di allerta ed essere informati in merito ai rischi di Caprelsa (vedere anche il foglio illustrativo).

#### Durata

Vandetanib può essere somministrato ai pazienti con MTC, fino a quando non sia più osservabile un beneficio clinico del trattamento.

#### Aggiustamento della dose

L'intervallo QTc deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento. In caso di eventi avversi di grado 3 secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (CTCAE) o tossicità più elevata oppure in caso di prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG, il trattamento con

vandetanib deve essere almeno temporaneamente interrotto e ripreso ad una dose ridotta, quando la tossicità è stata risolta o migliorata al grado 1 CTCAE (vedere paragrafo 4.4). La dose giornaliera di 300 mg può essere ridotta a 200 mg (due compresse da 100 mg) e fino a 100 mg, quando necessario. Il paziente deve essere monitorato in modo appropriato. A causa dell'emivita del farmaco pari a 19 giorni, le reazioni avverse incluso il prolungamento dell'intervallo QTc, possono non risolversi rapidamente (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali di pazienti

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei bambini. Pertanto, l'impiego di vandetanib non è indicato nei pazienti pediatrici.

##### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti anziani. I dati clinici con vandetanib in pazienti con MTC di età superiore a 75 anni sono limitati.

##### *Insufficienza renale*

Uno studio di farmacocinetica condotto in volontari con insufficienza renale lieve, moderata e grave ha mostrato che l'esposizione a vandetanib dopo dose singola è aumentata fino a 1,5, 1,6 e 2 volte rispettivamente nei pazienti con insufficienza renale al basale lieve, moderata (clearance della creatinina da  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min) e grave (clearance inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2). I dati clinici suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza renale lieve. Ci sono dati limitati con 300 mg nei pazienti con insufficienza renale di entità moderata: è stato necessario ridurre la dose a 200 mg in 5 su 6 pazienti. La dose iniziale potrebbe essere ridotta a 200 mg nei pazienti con insufficienza renale di entità moderata; la sicurezza e l'efficacia non sono comunque state stabilite con 200 mg (vedere paragrafo 4.4). Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave, poiché i dati disponibili per questi soggetti sono limitati; la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

##### *Insufficienza epatica*

Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica (bilirubina sierica superiore di 1,5 volte rispetto al limite superiore dei valori normali), poiché i dati disponibili per questi pazienti sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

I dati di farmacocinetica provenienti da volontari, suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza epatica di entità lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse di vandetanib possono essere disperse in mezzo bicchiere d'acqua non frizzante. Non deve essere utilizzato alcun altro liquido. La compressa deve essere immersa in acqua, senza frantumarla, mescolando fino alla sua dispersione (circa 10 minuti) e la dispersione deve essere assunta immediatamente. Eventuali residui rimasti nel bicchiere devono essere mescolati in mezzo bicchiere di acqua e assunti. Il liquido può anche essere somministrato attraverso un sondino nasogastrico o per gastrostomia.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Sindrome congenita del QTc lungo.
- Pazienti con l'intervallo QTc superiore ai 480 msec.
- Uso concomitante di vandetanib con i seguenti prodotti medicinali noti anche per prolungare l'intervallo QTc e / o indurre Torsione di punta: Arsenico, cisapride, eritromicina endovenosa (IV), toremifene, mizolastina, moxifloxacina, antiaritmici di classe IA e III (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Alla luce dei rischi associati, è importante limitare il trattamento con vandetanib ai pazienti che ne abbiano reale necessità, per esempio con decorso sintomatico-aggressivo della malattia. Una malattia solamente sintomatica o solamente in progressione non è sufficiente per rendere necessario il trattamento con vandetanib. Il tasso di variazione dei livelli di bio-marcatore quali calcitonina (CTN) e/o antigene carcinoembrionario (CEA) così come il tasso di variazione del volume tumorale durante il periodo di attesa vigile potrebbe aiutare ad identificare non solo i pazienti che necessitano di trattamento ma anche il momento ottimale per iniziare il trattamento con vandetanib.

##### **Prolungamento del QTc e Torsioni di Punta**

Vandetanib alla dose di 300 mg è associato con un sostanziale e concentrazione-dipendente prolungamento del QTc (media 28 msec, mediana 35 msec). I primi prolungamenti QT sono avvenuti più frequentemente nei primi tre mesi di trattamento, ma hanno continuato a verificarsi come la prima volta anche dopo questo tempo. L'emivita di vandetanib (19 giorni) rende questo prolungamento dell'intervallo QTc particolarmente problematico (vedere paragrafo 4.8). Alla dose di 300 mg al giorno nel MTC, un prolungamento del QTc dell'ECG di oltre 500 msec è stato osservato in uno studio di fase III nell'11% dei pazienti. Il prolungamento del QTc dell'ECG sembra essere dose-dipendente. Torsioni di punta e tachicardia ventricolare sono state non comunemente riportate nei pazienti in trattamento con vandetanib 300 mg al giorno. Il rischio di torsioni può aumentare in pazienti con squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento con vandetanib non deve essere iniziato nei pazienti in cui l'intervallo QTc dell'ECG è maggiore di 480 msec. Vandetanib non deve essere somministrato a pazienti con storia di Torsioni di punta, a meno che tutti i fattori di rischio che hanno contribuito all'insorgenza della Torsioni siano stati corretti. Vandetanib non è stato studiato nei pazienti con aritmie ventricolari o con infarto miocardico recente.

Deve essere effettuato un ECG, e rilevati i livelli sierici di potassio, calcio e magnesio e ormone tireostimolante (TSH), al basale, dopo 1, 3, 6 e 12 settimane dall'inizio del trattamento e ogni 3 mesi, per almeno l'anno successivo. Questo programma deve applicarsi al periodo dopo la riduzione della dose dovuta al prolungamento del QTc e dopo l'interruzione della dose per più di due settimane. Devono essere inoltre effettuati ECG ed esami ematici durante e successivamente a questo periodo, quando clinicamente indicato. Si deve proseguire il monitoraggio frequente dell'intervallo QTc mediante ECG.

Il livello sierico di potassio, di magnesio e di calcio devono essere mantenuti a valori nel range di normalità, al fine di ridurre il rischio di prolungamento del QTc dell'ECG. Un monitoraggio dell'intervallo QTc aggiuntivo, degli elettroliti e della funzionalità renale è richiesto specialmente nei casi di diarrea, incremento della diarrea/disidratazione, squilibrio elettrolitico e/o funzione renale compromessa. Se il QTc aumenta notevolmente, ma rimane inferiore a 500 msec, deve essere richiesta la consulenza di un cardiologo.

La somministrazione di vandetanib insieme a sostanze che notoriamente possono prolungare l'intervallo QTc dell'ECG è controindicata o non raccomandata (vedere paragrafo 4.3 e 4.5). L'uso concomitante di vandetanib e ondansetron non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

**I pazienti che sviluppano un singolo valore dell'intervallo QTc di  $\geq 500$  msec devono interrompere l'assunzione di vandetanib. Il farmaco può essere assunto nuovamente ad una dose ridotta dopo che si sia avuta conferma che l'intervallo QTc è ritornato alle condizioni di pre-trattamento e che sia stata effettuata la correzione di un possibile squilibrio elettrolitico.**

##### **Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, PRES (Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile-RPLS)**

PRES è una sindrome caratterizzata da edema subcorticale vasogenico la cui diagnosi è confermata da RMN al cervello ed è stata osservata non frequentemente in pazienti in trattamento con vandetanib associato a chemioterapia. PRES è stata osservata anche in pazienti trattati con vandetanib in monoterapia. Questa sindrome deve essere presa in considerazione in ogni paziente che manifesta

convulsioni, cefalea, alterazioni visive, confusione o funzioni mentali alterate. L'RMN al cervello deve essere effettuata in ogni paziente che presenta convulsioni, confusione o stato mentale alterato.

### **Stato del Rearranged during Transfection (RET)**

**I pazienti senza mutazione del RET potrebbero avere un beneficio ridotto dal trattamento con vandetanib e il rapporto rischio/beneficio per questo gruppo di pazienti potrebbe pertanto differire da quello del gruppo con mutazioni del RET. Per i pazienti il cui stato di mutazione RET potrebbe essere negativo, un possibile beneficio minore deve essere preso in considerazione prima di decisioni sul trattamento individuale e l'uso di vandetanib deve essere attentamente valutato a causa dei rischi correlati al trattamento. Quindi un test di mutazione del RET è raccomandato. Nello stabilire lo stato di mutazione del RET, campioni di tessuto devono essere ottenuti, se possibile, al momento dell'inizio della terapia, piuttosto che al momento della diagnosi (vedere paragrafi 4.1 e 5.1).**

### Reazioni dermatologiche

Rash ed altre reazioni cutanee (incluse reazioni di fotosensibilità e sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare) sono state osservate in pazienti che avevano assunto vandetanib. Le reazioni cutanee da lievi a moderate possono essere gestite con un trattamento sintomatico o tramite riduzione o interruzione della dose. Le reazioni cutanee più severe (come la sindrome di Stevens-Johnson) possono richiedere un trattamento con glucocorticoidi per via sistemica e la sospensione definitiva di vandetanib.

Si deve prestare attenzione all'esposizione solare, indossando indumenti protettivi e/o utilizzando schermi solari, a causa del rischio potenziale di reazioni di fototossicità associato al trattamento con vandetanib.

### Diarrea

La diarrea è un sintomo correlato alla malattia, così come un noto effetto collaterale di vandetanib. Per il trattamento della diarrea sono indicati i comuni agenti ad attività antidiarroica. QTc e gli elettroliti sierici devono essere controllati più frequentemente. Se si sviluppa diarrea severa (grado 3-4 CTCAE), vandetanib deve essere interrotto fino a miglioramento della diarrea. Raggiunto il miglioramento, il trattamento deve essere ripreso ad una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2 e 4.8).

### Emorragia

Si deve usare cautela nel somministrare vandetanib a pazienti con metastasi cerebrali, in quanto è stata riportata emorragia intracranica.

### Insufficienza cardiaca

Nei pazienti trattati con vandetanib si è osservata insufficienza cardiaca. In questi pazienti può rendersi necessaria un'interruzione temporanea o permanente della terapia. L'insufficienza cardiaca può non essere reversibile all'interruzione di vandetanib. Alcuni casi sono stati fatali.

### Ipertensione

In pazienti trattati con vandetanib si è osservata ipertensione, ivi comprese crisi ipertensive. I pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione e controllati in modo adeguato. Se l'elevata pressione arteriosa non può essere controllata tramite gestione medica, il trattamento con vandetanib non deve essere ripreso fino a quando la pressione arteriosa non sia stata normalizzata. Potrebbe essere necessaria una riduzione nella dose (vedere paragrafo 4.8).

### Pazienti con insufficienza renale

Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, poiché i dati disponibili sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.2, 5.1 e 5.2).

### Pazienti con insufficienza epatica

Vandetanib non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica (bilirubina sierica maggiore di 1,5 volte rispetto al limite superiore dei valori normali), poiché i dati disponibili per questi pazienti sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. I dati di farmacocinetica provenienti

da volontari suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con insufficienza epatica di entità lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

#### Innalzamento di alanina aminotransferasi

Innalzamenti di alanina aminotransferasi si verificano comunemente nei pazienti trattati con vandetanib. La maggior parte degli innalzamenti si risolve nel corso della terapia; in altri casi solitamente si ha risoluzione dopo 1-2 settimane dall'interruzione della terapia. Si raccomanda un controllo periodico dei valori di alanina aminotransferasi.

#### Malattia interstiziale polmonare

Nei pazienti trattati con vandetanib è stata osservata malattia interstiziale polmonare (ILD) e alcuni casi sono stati fatali. Se un paziente mostra sintomi respiratori come dispnea, tosse e febbre, il trattamento con vandetanib deve essere interrotto e il paziente deve essere subito sottoposto ad accertamenti. Nel caso in cui sia confermata la diagnosi di ILD, il trattamento con vandetanib deve essere interrotto definitivamente e il paziente deve essere trattato in modo appropriato.

#### Induttori del CYP3A4

Si deve evitare l'impiego di vandetanib in concomitanza con induttori potenti del CYP3A4 (quali rifampicina, erba di San Giovanni, carbamazepina, fenobarbital) (vedere paragrafo 4.5).

#### CTN inferiore a 500 pg/ml

Il beneficio del trattamento con vandetanib nei pazienti con un livello CTN inferiore a 500 pg/ml non è stato stabilito, pertanto, l'impiego di questo farmaco nei soggetti con CTN < 500 pg/ml deve essere attentamente considerato, a causa dei rischi correlati al trattamento con vandetanib.

#### Scheda di Allerta per il Paziente

**Tutti i medici che prescrivono Caprelsa devono conoscere le Informazioni per il Medico e le Linee-guida di Gestione. Il medico prescrittore deve valutare insieme al paziente i rischi della terapia con Caprelsa. Al paziente sarà rilasciata l'apposita Scheda di Allerta Paziente ad ogni prescrizione.**

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni farmacocinetiche

##### *Effetto di vandetanib su altri prodotti medicinali*

Dati *in vitro* indicano che vandetanib è un moderato induttore del CYP3A4. Pertanto, dal momento che non sono stati effettuati studi clinici di interazione, si deve prestare attenzione quando vandetanib viene associato con substrati del CYP3A4, specialmente estroprogestinici, immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, o agenti antineoplastici come docetaxel e bortezomib.

Vandetanib è un inibitore debole della pompa di efflusso glicoproteina-P (P-gp). La co-somministrazione di vandetanib e prodotti medicinali escreti dalla P-gp, fra cui dabigatran o digossina, può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi prodotti medicinali. I pazienti trattati con dabigatran o digossina e vandetanib possono richiedere un aumento della sorveglianza clinica e biologica e aggiustamenti appropriati della dose, se necessario.

Vandetanib è un inibitore del trasportatore dei cationi organici 2 (OCT2). Pertanto, vandetanib potenzialmente può ridurre l'eliminazione di prodotti medicinali escreti notoriamente dall'OCT2 e aumentare l'esposizione del paziente a questi medicinali. Metformina è un substrato dell'OCT2 e i pazienti trattati con vandetanib e metformina (o altre sostanze dell'OCT2) possono richiedere un monitoraggio più accurato e un possibile aggiustamento della dose di metformina.

L'effetto degli inibitori della pompa protonica sull'assorbimento gastrointestinale di vandetanib non è stato stabilito. Vandetanib ha evidenziato una solubilità pH-dipendente; pertanto, la somministrazione

contemporanea di vandetanib e inibitori della pompa protonica può ridurre l'esposizione del paziente a vandetanib. L'uso concomitante di queste classi terapeutiche non è pertanto raccomandato.

#### *Effetti di altri prodotti medicinali su vandetanib*

In uno studio clinico effettuato su volontari sani, la co-somministrazione di vandetanib (una dose singola di 300 mg) e itraconazolo (dosi ripetute di 200 mg una volta al giorno), un potente inibitore del CYP3A4, ha mostrato un aumento dell'esposizione plasmatica di vandetanib di circa il 9%. Poiché la dose di itraconazolo era inferiore rispetto alla dose minima necessaria per inibire il CYP3A4 (cioè 400 mg una volta al giorno), si deve prestare cautela quando itraconazolo e altri potenti inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, ritonavir e claritromicina) vengono somministrati in associazione a vandetanib.

In uno studio clinico effettuato su volontari sani di sesso maschile, l'esposizione di vandetanib è stata ridotta del 40% quando somministrato insieme ad un potente induttore del CYP3A4, rifampicina. Pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di vandetanib con rifampicina e altri potenti induttori del CYP3A4 (es. carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.4).

#### Interazioni farmacodinamiche

L'escrezione biliare di vandetanib non modificato, rappresenta una delle vie di escrezione del farmaco. Vandetanib non è un substrato della proteina 2 di resistenza multifarmaco (MRP2), della glicoproteina-P (Pgp) o della proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP).

#### *Prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QTc*

Vandetanib ha dimostrato di avere un effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG, Torsioni di punta sono state non comunemente riportate. Pertanto l'uso concomitante di vandetanib con prodotti medicinali noti anche per prolungare l'intervallo QTc e/o indurre Torsioni di punta è controindicato o non raccomandato in considerazione delle terapie alternative esistenti.

- Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3): Cisapride, eritromicina endovenosa (IV), toremifene, mizolastina, moxifloxacina, arsenico, antiaritmici di Classe IA e III
- Associazioni non raccomandate: Metadone, aloperidolo, amisulpride, clorpromazina, sulpiride, zuclopentixolo, alofantrina, pentamidina e lumefantrina.

Se non esiste una terapia alternativa appropriata, le associazioni non raccomandate con vandetanib devono essere accompagnate da ECG aggiuntivo per monitorare l'intervallo QTc, una valutazione degli elettroliti e controlli ulteriori all'esordio della diarrea o al suo peggioramento.

I risultati di uno studio di interazione farmacodinamica e farmacocinetica hanno evidenziato che la co-somministrazione con ondansetron in pazienti sani aveva apparentemente un effetto scarso sulla farmacocinetica di vandetanib, mentre produceva un modesto effetto supplementare sul prolungamento dell'intervallo QTc di circa 10 ms. Pertanto, l'uso concomitante di ondansetron e vandetanib non è raccomandato. In caso di somministrazione di ondansetron in associazione con vandetanib, è richiesto un monitoraggio attento degli elettroliti sierici e degli ECG e la gestione aggressiva di ogni anormalità.

#### Antagonisti della vitamina K

A causa dell'aumentato rischio di trombosi nei pazienti affetti da tumore, l'uso di anticoagulanti è frequente. In considerazione della elevata variabilità individuale della risposta alla terapia anticoagulante, e della possibilità di interazione tra antagonisti della vitamina K e chemioterapia, si raccomanda un aumento della frequenza di monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio) se si è deciso di trattare il paziente con antagonisti della vitamina K.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età feconda

Le donne in età feconda devono utilizzare adeguate misure contraccettive durante la terapia e almeno nei quattro mesi successivi all'ultima dose somministrata.

#### Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di vandetanib durante la gravidanza. Come previsto dalla sua attività farmacologica, vandetanib ha mostrato effetti significativi su tutte le fasi della riproduzione femminile nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

In caso di somministrazione di vandetanib durante la gravidanza o se si instaurasse una gravidanza durante il trattamento con vandetanib, si deve informare la paziente circa la potenziale anormalità del feto o di un possibile aborto. Nelle donne in gravidanza il trattamento va proseguito solo nei casi in cui il potenziale beneficio per la madre superi il rischio per il feto.

#### Allattamento

Non vi sono dati sull'uso di vandetanib in donne che allattano al seno. Nei ratti, vandetanib e/o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte e a seguito dell'allattamento sono stati ritrovati nel plasma della prole (vedere paragrafo 5.3).

Durante il trattamento con vandetanib è controindicato l'allattamento al seno.

#### Fertilità

Nei ratti, vandetanib non ha mostrato alcun effetto sulla fertilità maschile, mentre compromette la fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di vandetanib sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, sono stati riportati affaticamento e visione offuscata; i pazienti che presentano tali sintomi devono osservare prudenza nella guida e nell'uso di macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto generale delle reazioni avverse al farmaco

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente riportate sono state diarrea, rash cutaneo, nausea, ipertensione e cefalea.

#### Reazioni avverse al farmaco durante gli studi clinici

Negli studi clinici condotti in pazienti trattati con vandetanib per il MTC, sono state osservate le seguenti reazioni avverse. La loro frequenza è riportata nella Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco, in accordo al Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III), elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC), secondo il termine preferito e in base alla frequenza. La frequenza di insorgenza degli effetti indesiderati è classificata come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Questo paragrafo include solo i dati derivanti da studi completati con esposizione dei pazienti nota.

<b>Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco e classificazione sistemica organica</b>			
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<i>Disturbi da infezioni ed infestazioni</i>	Nasofaringite bronchite, infezioni delle vie respiratorie alte, infezioni del tratto urinario	Polmonite, sepsi, influenza, cistite, sinusite, laringite, follicolite, foruncolo, infezioni fungine, pielonefrite	Appendicite, infezione da stafilococco, diverticolite, cellulite, ascessi della parete addominale
<i>Patologie endocrine</i>		Ipotiroidismo	
<i>Disturbi del</i>	Appetito ridotto,	Ipotassiemia,	Malnutrizione



<i>metabolismo e della nutrizione</i>	Ipopalcemia	ipercalcemia, iperglicemia, disidratazione, iponatriemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insomnia, Depressione	Ansia	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, parestesia, disestesia, vertigini	Tremore, sonnolenza, perdita di coscienza, disturbi dell'equilibrio, disgeusia	Convulsioni, clono, edema cerebrale
<i>Patologie dell'occhio</i>	Offuscamento della vista, cambiamenti strutturali corneali (compresi depositi corneali e opacità corneale)	Indebolimento della vista, visione di aloni, fotopsia, glaucoma congiuntivite, secchezza oculare, cheratopatia	Cataratta, disturbi dell'accomodazione
<i>Patologie cardiache</i>	Prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG (*) (**)		Insufficienza cardiaca, Insufficienza cardiaca acuta, disturbi della frequenza e del ritmo, disturbi della conduzione cardiaca, aritmia ventricolare e arresto cardiaco
<i>Patologie vascolari</i>	Ipertensione	Crisi ipertensiva, Condizioni cerebrovascolari ischemiche	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Epistassi, emottisi, polmonite	Insufficienza respiratoria, polmonite ab ingestis
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Dolori addominali, diarrea, nausea, vomito, dispepsia	Colite, secchezza delle fauci, stomatite, disfagia, stipsi, gastrite, emorragia gastrointestinale	Pancreatite, peritonite, occlusione intestinale, perforazione dell'intestino, incontinenza fecale
<i>Patologie epatobiliari</i>		Colelitiasi	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni di fotosensibilità, rash cutaneo e altre reazioni cutanee (fra cui acne, cute secca, dermatite, prurito), alterazioni ungueali	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, alopecia	Dermatite bollosa
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Proteinuria, nefrolitiasi	Disuria, ematuria, insufficienza renale, pollachiuria, urgenza della minzione	Cromaturia, anuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia, affaticamento, dolore, edema	Piressia	Difficoltà di cicatrizzazione
<i>Esami diagnostici</i>	Prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG	Aumento dei livelli sierici di ALT e AST, Calo ponderale, aumento del livello	Aumento dell'emoglobina, aumento dell'amilasi sierica

		ematico di creatinina	
--	--	-----------------------	--

\*13,4% dei pazienti trattati con vandetanib hanno avuto un QTc (di Bazett)  $\geq$  500 ms rispetto all'1,0% dei pazienti in placebo. Il prolungamento QTcF è stato  $>$  20 ms in oltre il 91% dei pazienti,  $>$  60 ms nel 35%,  $>$  100 ms nel 1,7%. L'otto per cento dei pazienti hanno avuto una riduzione della dose a causa del prolungamento del QTc.

\*\*Inclusi due decessi in pazienti con QTc  $>$  550ms (uno dovuto a sepsi e uno dovuto a insufficienza cardiaca).

Nei pazienti trattati con vandetanib in monoterapia si sono verificati eventi quali Torsioni di punta, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, malattia interstiziale polmonare (in alcuni casi fatale) e PRES (RPLS). Si prevede che queste reazioni avverse siano non comuni nei pazienti trattati con vandetanib per MTC.

Nei pazienti trattati con vandetanib per MTC gli eventi oculari, come visione offuscata, sono comuni. Esami programmati con biomicroscopio hanno evidenziato opacità corneali (cheratopatie verticillate) nei pazienti trattati; tuttavia, nei pazienti in trattamento con vandetanib non è richiesto l'esame periodico con biomicroscopio.

A diversa durata di esposizione, i livelli medi di emoglobina nei pazienti trattati con vandetanib erano aumentati di 0,5-1,5 g/dl rispetto al basale.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio di vandetanib e non sono stati stabiliti i possibili sintomi di un sovradosaggio. Un aumento nella frequenza e nella severità di alcune reazioni avverse, come rash cutaneo, diarrea e ipertensione è stato osservato a dosi multiple di 300 mg o più negli studi nei volontari sani e nei pazienti. Inoltre, deve essere considerata la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QTc e l'insorgenza di Torsioni di punta.

Le reazioni avverse associate a sovradosaggio dovrebbero essere trattate in modo sintomatico; in particolare, la diarrea grave deve essere gestita in modo adeguato. In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere interrotto e devono essere intraprese appropriate misure, al fine di assicurare che non sia insorto un evento avverso, ad es. un ECG entro le 24 ore per stabilire il prolungamento del QTc. Le reazioni avverse associate al sovradosaggio possono essere prolungate a causa della lunga emivita di vandetanib (vedere paragrafo 5.2).

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteina chinasi, codice ATC: L01XE12.

##### Meccanismo d'azione

Vandetanib è un potente inibitore del recettore-2 per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR-2, noto anche come recettore contenente il dominio di inserzione chinasi [KDR]), del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) e del RET tirosin chinasi. Vandetanib è anche un inibitore sub-micromolare del recettore-3 tirosin chinasi vascolare endoteliale.

Vandetanib inibisce la migrazione, la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali, stimulate da VEGF, e la formazione di nuovi vasi sanguigni in modelli *in vitro* di angiogenesi. Inoltre, vandetanib inibisce il recettore tirosin chinasi per EGF stimolato dal fattore di crescita epidermico (EGF) nelle cellule tumorali e nelle cellule endoteliali. Vandetanib inibisce *in vitro* la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule dipendenti dall'EGFR. Vandetanib inibisce anche il tipo selvaggio e la maggior parte delle forme mutate attivate di RET; inoltre, inibisce significativamente la proliferazione delle linee cellulari del MTC *in vitro*.

La somministrazione di vandetanib *in vivo* ha ridotto l'angiogenesi indotta dalle cellule tumorali, la permeabilità dei vasi sanguigni tumorali, la densità dei microvasi tumorali; inoltre, ha inibito la

crescita tumorale di una varietà di modelli umani di xenotrapianto di tumori in topi atimici. Vandetanib ha inibito anche la crescita di xenotrapianti di tumori MTC *in vivo*.

Il preciso meccanismo di azione di vandetanib nel MTC localmente avanzato o metastatico è sconosciuto.

#### Dati clinici nel MTC

E' stato effettuato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio 58) per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di vandetanib 300 mg versus placebo. Questo studio ha incluso 331 pazienti con MTC localmente avanzato o metastatico, non reseccabile chirurgicamente. Solo i pazienti con CTN  $\geq 500$  pg/ml (unità convenzionali) o  $\geq 146,3$  pmol/L (unità standard convenzionali) sono stati arruolati. Tra i pazienti arruolati nello studio, 10 pazienti del gruppo vandetanib e 4 del gruppo placebo (4% di tutti i pazienti) presentavano un punteggio world health organization performance status (WHO PS)  $\geq 2$  e 28 pazienti del gruppo vandetanib (12,1%) e 10 del gruppo placebo (10,1%) avevano insufficienza cardiaca. L'insufficienza cardiaca era definita come pazienti con precedente anomalia cardiovascolare.

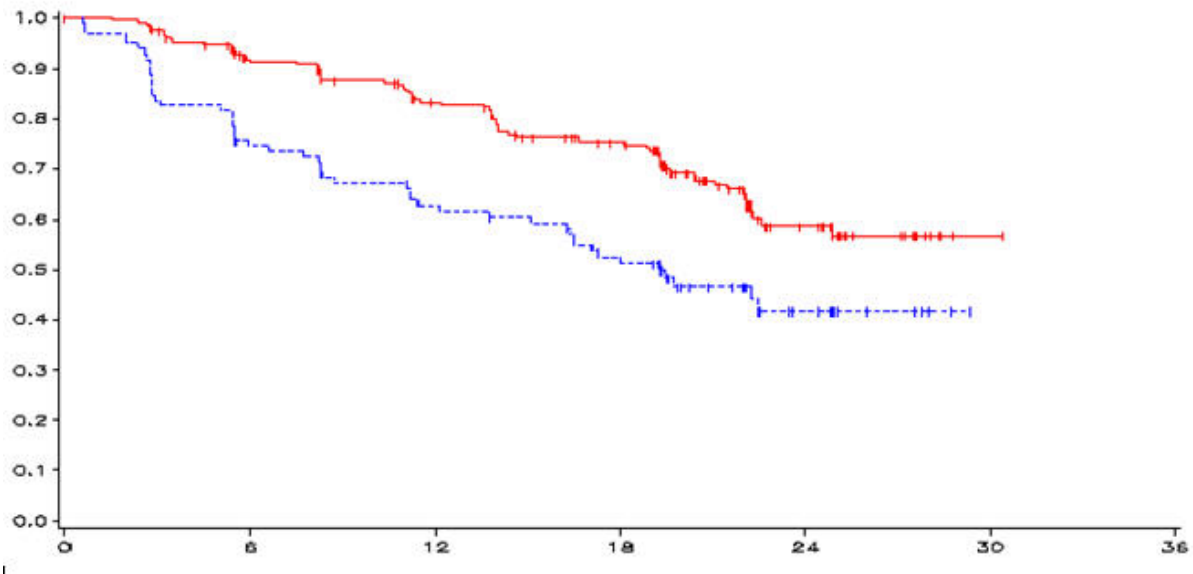
L'obiettivo primario di questo studio era quello di dimostrare un aumento nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti trattati con vandetanib rispetto a placebo. Gli obiettivi secondari erano rappresentati dalla valutazione della percentuale di risposta obiettiva globale (ORR), dalla percentuale di controllo della malattia (DCR), definita come risposta parziale (PR), risposta completa (CR) o malattia stabile (SD) della durata almeno di 24 settimane, dalla durata della risposta (DOR), dal tempo di peggioramento del dolore, basato sulla scala Brief Pain Inventory (BPI) worst pain, e dalla sopravvivenza globale (OS). L'obiettivo primario di PFS, ORR e DCR erano basati su una revisione indipendente, centralizzata e in cieco dei dati di esami per immagini. La risposta biochimica a vandetanib in confronto a placebo, misurata tramite i livelli di CTN e di CEA, è stata anche valutata come obiettivo secondario.

I pazienti sono stati trattati con vandetanib o placebo fino al raggiungimento della progressione obiettiva di malattia. Al raggiungimento della progressione obiettiva della malattia, in base alla valutazione dello sperimentatore, i pazienti interrompevano il trattamento in cieco e potevano essere trattati con vandetanib in aperto. Ventotto dei 231 pazienti del gruppo vandetanib (12,1%) e 3 dei 99 del gruppo placebo (3,0%) hanno interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. Quattordici (50%) dei 28 pazienti che avevano interrotto vandetanib per un evento avverso lo hanno interrotto senza riduzione della dose. Cinque dei 6 pazienti (83%) con moderata insufficienza renale che sono stati trattati con vandetanib hanno avuto una riduzione della dose a 200 mg per reazione avversa; 1 paziente ha richiesto un'ulteriore riduzione a 100 mg.

Il risultato dell'analisi dell'obiettivo primario PFS, ha mostrato un aumento statisticamente significativo della PFS nei pazienti del gruppo vandetanib rispetto al placebo (Hazard Ratio, (HR) = 0,46; Intervallo di Confidenza (IC) al 95%=0,31-0,69; p=0,0001).

Per i pazienti del gruppo vandetanib, la PFS mediana non è stata raggiunta; tuttavia, sulla base di modelli statistici dei dati osservati fino al 43° percentile, si prevede che la PFS mediana sia di 30,5 mesi con un intervallo di confidenza al 95% da 25,5 a 36,5 mesi. Per i pazienti del gruppo placebo, la PFS mediana è stata di 19,3 mesi. A 12 mesi, la quota di pazienti vivi e liberi da progressione è stata di 192 (83%) nei pazienti randomizzati a vandetanib e di 63 (63%) nei pazienti randomizzati placebo. Nel gruppo vandetanib, un totale di 73 pazienti (32%) registrava progressione della malattia: 64 (28%) per progressione in accordo ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) e 9 (4%) per morte senza progressione. I rimanenti 158 pazienti (68%) erano censorizzati nell'analisi PFS. Nel gruppo placebo, un totale di 51 pazienti (51%) aveva avuto progressione della malattia: 46 (46%) per progressione in accordo ai criteri RECIST e 5 (5%) per morte senza progressione. I rimanenti 49 pazienti (49%) erano censorizzati nell'analisi PFS.

#### **Fig 1. Curva di Kaplan Meier per PFS**



mesi	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

— vandetanib 300 mg, - - - - - placebo, y-ascisse=PFS, x-ascisse=tempo in mesi, n-vandetanib=numero di pazienti a rischio-vandetanib, n-placebo=numero di pazienti a rischio-placebo

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

PFS	N	PFS mediana	HR	95% IC	Valore di p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Non raggiunta (prevista 30,5 mesi)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 mesi			

Al momento dell'analisi principale della PFS, 48 pazienti (15%) erano deceduti, e non si era osservata una differenza significativa nella sopravvivenza globale tra i due gruppi di trattamento (HR = 0,89; = 99,98% IC = 0,28–2,85; p = 0,712). Al momento di questa analisi, erano deceduti 32 pazienti (14%) del gruppo vandetanib e 16 pazienti (16%) del gruppo placebo.

La maggior parte (95% dei pazienti) aveva una malattia metastatica. Quattordici pazienti trattati con vandetanib e 3 con placebo avevano solamente una malattia localmente avanzata non operabile. Esiste una limitata esperienza clinica con vandetanib nei pazienti con malattia localmente avanzata non operabile e senza metastasi.

Sono stati osservati vantaggi statisticamente significativi con vandetanib relativamente agli obiettivi secondari di percentuale di risposta, percentuale di controllo della malattia e risposta biochimica.

**Tabella 2: Sintesi dei risultati di efficacia nello studio 58**

<b>ORR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99-10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
<b>DCR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48-4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
<b>RISPOSTA DI CTN</b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2-303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
<b>RISPOSTA DI CEA</b>	<b>N</b>	<b>Percentuale di risposta</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valore di p</b>
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0-320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			

a Percentuale di risposta globale = risposta completa + parziale. Percentuale di controllo della malattia = percentuale di risposta + malattia stabile a 24 settimane. L'analisi Intent-To-Treat (ITT) include quei pazienti che hanno ricevuto vandetanib in aperto prima della progressione in accordo alla lettura centralizzata.

b OR = Odds Ratio. Un valore > 1 depone a favore di vandetanib. L'analisi è stata effettuata utilizzando un modello di regressione logistica con il trattamento come unico fattore.

N=Numero di eventi/numero di pazienti randomizzati;

Un vantaggio statisticamente significativo è stato osservato per vandetanib per l'obiettivo secondario del tempo di peggioramento del dolore (derivato da un obiettivo composito che ha preso in considerazione il valore del peggior dolore in base alla scala BPI e il consumo di analgesici oppioidi riportato dai pazienti) (vandetanib 49%, placebo 57% HR 0,61, 97,5% IC 0,43-0,87, p< 0,006: 8 vs 3 mesi). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per l'endpoint esplorativo della diarrea (riportato come frequenza di evacuazione).

#### Stato della mutazione RET nello Studio 58

Nello Studio 58, il test per la mutazione RET è stato eseguito tramite l'impiego di Amplification Refractory Mutation System (ARMS) basata su polymerase chain reaction (PCR) per la mutazione M918T, e la sequenza diretta del DNA per le mutazioni negli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (siti della mutazione M918T) di tutti i pazienti sporadici dove il DNA era disponibile (297/298).

Comunque, non si è potuto testare lo stato del RET in un'ampia proporzione di pazienti (principalmente a causa della mancanza di disponibilità dei risultati per la sequenziatura diretta del DNA) e il tasso di risposta è stato alquanto più basso nei pazienti con stato del RET non noto in confronto a quelli con stato della mutazione RET positiva: 51,8% vs 35,9% rispettivamente. Nel confronto in cieco di vandetanib vs placebo, solo 2 pazienti conosciuti per essere RET negativi a tutti i 6 esoni hanno ricevuto vandetanib e nessuno ha dimostrato risposta.

È stata eseguita una post-hoc analisi dello studio pivotal 58 del sottogruppo con stato RET negativo basato sull'assenza di mutazione M918T. Un paziente era considerato avere la mutazione RET sia che avesse una mutazione M918T tramite saggio ARMS, o una mutazione RET in un qualunque esone

sequenziato che fosse presente nel tumore. Effettivamente 79 pazienti erano identificati dall'assenza di una mutazione M918T e nessuna mutazione RET identificata in ognuno degli altri 6 esoni testati, ma in 71 di questi pazienti la sequenza dei 6 esoni è stata incompleta. La mutazione M918T è la mutazione più frequente osservata nei pazienti con MTC sporadico; comunque non può essere escluso che alcuni pazienti testati per essere RET negativi per la mutazione M918T, potrebbero essere positivi per la mutazione sugli altri esoni.

I risultati in accordo allo stato RET (positivo, non noto e con definizione negativa della mutazione M918T RET) sono illustrati nella Tabella 3.

**Tabella 3: Sintesi dei risultati di efficacia nel segmento di pazienti in accordo allo stato di mutazione RET**

	Pazienti con mutazione RET documentata (n=187)	Pazienti con nessuna mutazione M918T e altre mutazioni non testate o negative (n=79)*
Tasso di risposta obiettiva (gruppo vandetanib)	52%	35%
Obiettivo di efficacia PFS HR	0,45 (0,26-0,78)	0,57 (0,29-1,13)
Intervallo di confidenza(95%)		

\*lo stato della mutazione RET è stato definito al tempo della diagnosi nella maggior parte dei pazienti e potrebbe essere cambiato successivamente.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con vandetanib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma midollare della tiroide ereditario, vedere 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

Questo prodotto medicinale è stato autorizzato nell'ambito di un schema chiamato "approvazione condizionata". Ciò significa che sono attese ulteriori evidenze su questo medicinale. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) esaminerà le nuove informazioni sul prodotto ogni anno e questo RCP verrà aggiornato, come necessario.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di vandetanib, l'assorbimento è lento con un picco della concentrazione plasmatica in genere raggiunto dopo la dose ad una mediana di 6 ore, con un range di 4-10 ore. Le concentrazioni di vandetanib aumentano di circa 8 volte dopo dosi multiple, raggiungendo lo steady state dopo circa 2 mesi.

### Distribuzione

Vandetanib si lega all'albumina e all'alfa-1-glicoproteina acida plasmatiche umane; tale legame proteico *in vitro* è pari circa al 90%. In campioni di sangue *ex vivo* prelevati da pazienti con cancro del colon-retto allo stato stazionario dopo somministrazione di 300 mg una volta al giorno, la percentuale media del legame proteico è stato del 93,7% (range da 92,2 a 95,7%). Nei pazienti con MTC la farmacocinetica di vandetanib alla dose di 300 mg è caratterizzata da un volume di distribuzione di circa 7450 l.

### Biotrasformazione

Dopo una dose orale di <sup>14</sup>C-vandetanib, sono stati trovati nel plasma, urine e feci, vandetanib immodificato e i suoi metaboliti, vandetanib-N-ossido e N-desmetil-vandetanib. Un glucuronide coniugato è stato trovato come metabolita minore solo nelle escrezioni. Il metabolita N-desmetil-vandetanib è principalmente prodotto dal CYP3A4, e vandetanib-N-ossido dagli enzimi

monossigenasi contenenti flavina (FM01 e FM03). I metaboliti N-desmetil-vandetanib e vandetanib-N-ossido sono presenti a concentrazioni di circa 11% e 1,4% rispetto a quelle di vandetanib.

#### Eliminazione

Nei pazienti con MTC, la farmacocinetica di vandetanib alla dose di 300 mg è caratterizzata da una clearance di circa 13,2 l/h e da un'emivita plasmatica pari approssimativamente a 19 giorni. In un periodo di 21 giorni di raccolta, dopo una singola dose di <sup>14</sup>C-vandetanib, approssimativamente il 69% è stato ritrovato di cui il 44% nelle feci, e il 25% nelle urine. L'eliminazione di vandetanib è lenta e in considerazione dell'emivita plasmatica, la sua eliminazione potrebbe avvenire anche oltre i 21 giorni.

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Uno studio di farmacocinetica con singola dose, condotto in volontari, ha indicato che nei soggetti con insufficienza renale di entità lieve, moderata e grave, l'esposizione a vandetanib è aumentata (fino a 1,5, 1,6 e 2 volte), rispetto ai soggetti con una funzione renale normale (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e 4.5).

##### *Insufficienza epatica*

Uno studio di farmacocinetica con singola dose, in volontari ha indicato che l'insufficienza epatica non influenza l'esposizione a vandetanib. Esistono dati limitati nei pazienti con insufficienza epatica (valori di bilirubina sierica superiori a 1,5 volte il limite superiore dei valori normali) (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

##### Effetto del cibo

L'esposizione di vandetanib non è influenzata dal cibo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Vandetanib non ha mostrato alcun potenziale mutagenico né clastogenico.

In studi di tossicità a dosi ripetute della durata fino a 9 mesi, sono stati riscontrati emesi, perdita di peso e diarrea nel cane, e displasia epifisaria in cani giovani e ratti, con cartilagini di accrescimento aperte. Nei ratti si sono osservati effetti su denti, reni e pelle. Questi risultati, riscontrati a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, erano in gran parte reversibili entro 4 settimane dalla sospensione della somministrazione, ed erano attribuibili all'inibizione del recettore per il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGFR) o dell'EGFR.

Gli effetti osservati in altri studi nei cani sono stati l'inibizione del gene umano (hERG) e il prolungamento dell'intervallo QTc. Aumenti della pressione sanguigna sistolica e diastolica sono stati osservati in ratti e cani. Nei topi, vandetanib ha dimostrato di ritardare la cicatrizzazione, ma non di impedirla. Inoltre, in un saggio *in vitro* di citotossicità, vandetanib ha mostrato di avere una potenziale fototossicità. In un modello animale di cicatrizzazione, i topi trattati con vandetanib mostravano ridotta resistenza alla riapertura delle ferite, rispetto al controllo. Tale andamento indica che vandetanib rallenta ma non impedisce la guarigione delle ferite. Non è stato stabilito l'intervallo ottimale, tra l'interruzione di vandetanib e un successivo intervento chirurgico, al fine di evitare i rischi di compromissione della guarigione della ferita. Negli studi clinici, un ridotto numero di pazienti sono stati sottoposti ad interventi chirurgici mentre assumevano vandetanib e non sono state segnalate complicanze nella guarigione delle ferite.

#### Tossicità della riproduzione

Nei ratti maschi vandetanib non ha avuto alcun effetto sulla fertilità. In uno studio sulla fertilità femminile, sono stati notati una tendenza verso un aumento dell'irregolarità nel ciclo estrale, una lieve riduzione dell'incidenza di gravidanza e un aumento della perdita d'impianto. In uno studio di tossicità a dosi ripetute nei ratti, si è verificata una diminuzione del numero di *corpi lutei* nelle ovaie di ratti trattati con vandetanib per 1 mese.

Nei ratti, la tossicità embriofetale era evidente, come la perdita del feto, ritardo dello sviluppo fetale, anomalie di vasi cardiaci e ossificazione precoce di alcune ossa del cranio. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, a dosi che inducono tossicità materna durante la gestazione e/o

l'allattamento, vandetanib ha aumentato il numero delle perdite pre-natali e ha ridotto la crescita post-natale della prole. A seguito del trattamento di ratti in allattamento, vandetanib veniva escreto nel latte materno e ritrovato nel plasma della prole.

#### Cancerogenesi

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con vandetanib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Calcio idrogeno fosfato diidrato  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (tipo A)  
Povidone (K 29-32)  
Magnesio stearato

#### Rivestimento con film

Ipromellosa  
Macrogol (300)  
Titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC/Alu, sigillato con foglio di alluminio, contenente 30 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Svezia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**



## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca UK Ltd  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA  
United Kingdom

Il Foglio Illustrativo stampato del prodotto medicinale deve indicare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile per il rilascio di quel lotto specifico.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica limitata (vedere Annex I: Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sistema di Farmacovigilanza

L'MAH deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, presentato nel Modulo 1.8.1 dell'Autorizzazione al Commercio, sia in vigore e sia funzionante prima e durante la commercializzazione del prodotto medicinale.

Risk Management Plan (RMP)

L'MAH deve eseguire le attività di farmacovigilanza dettagliate nel Piano di Farmacovigilanza, in accordo al RMP presentato nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione al Commercio e ad ogni successivo aggiornamento del RMP concordato con il Committee for medicinal Products for Human Use (CHMP).

In accordo con la linea-guida del CHMP sui Risk Management Systems per i prodotti medicinali ad uso umano, l'aggiornamento del RMP deve essere depositato contemporaneamente al prossimo Period Safety Update Report (PSUR).

In aggiunta un RMP aggiornato deve essere depositato:

- Nel momento in cui si ricevano nuove informazioni che possano avere impatto sulle Specifiche di sicurezza attuali, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio
- Entro 60 giorni da un raggiungimento di un obiettivo importante (farmacovigilanza o minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'European Medicines Agency.

PSURs

Il ciclo dello PSUR per il prodotto medicinale deve seguire un ciclo semestrale fintanto che non venga concordato diversamente con il CHMP.

### **• CONDIZIONI O RESTRIZIONI IN MERITO ALLA SICUREZZA ED ALL'UTILIZZO EFFETTIVO DEL PRODOTTO MEDICINALE**

Prima del lancio del prodotto in ciascun Stato Membro, il Titolare dell'autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare il contenuto ed il formato del materiale educativo con l'autorità nazionale competente.

Il Titolare dell'autorizzazione all'Immissione in Commercio (MAH) deve assicurare che, al lancio del prodotto e successivamente, tutti gli Operatori Sanitari che potrebbero utilizzare e/o prescrivere Caprelsa abbiano ricevuto il pacchetto Educazionale.

Il pacchetto Educazionale deve contenere i seguenti materiali:

- Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto e Foglio Illustrativo
- Materiale Educazionale per gli Operatori Sanitari
- Schede di Allerta per il Paziente (testo come concordato con il CHMP)

Il materiale educazionale per gli Operatori Sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Vandetanib prolunga l'intervallo QTc e può causare Torsioni di punta e morte improvvisa
- Il trattamento con vandetanib non deve essere iniziato in pazienti:
  - con intervallo QTc dell'ECG superiore a 480 msec
  - con sindrome congenita del QTc lungo
  - con storia di Torsioni di punta, a meno che tutti i fattori di rischio che hanno contribuito alle Torsioni siano stati corretti.
- La necessità di un ECG, e dei livelli sierici di potassio, calcio e magnesio e dell'ormone tireostimolante (TSH) e i momenti e le condizioni di quando questi devono essere eseguiti
- I pazienti che sviluppano un singolo valore dell'intervallo QTc dell'ECG corretto di almeno 500 msec devono interrompere l'assunzione di vandetanib. Il farmaco può essere assunto nuovamente ad una dose ridotta dopo che si sia avuta conferma che l'intervallo QTc dell'ECG è ritornato alle condizioni di pre-trattamento e che sia stata effettuata la correzione di un possibile squilibrio elettrolitico.
- Se il QTc aumenta marcatamente ma rimane sotto i 500 msec, deve essere richiesta la consulenza di un cardiologo.
- Dettagli dei prodotti medicinali per i quali la co-somministrazione con vandetanib è controindicata o non raccomandata.
- Che vandetanib può causare la Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, (PRES) anche nota come Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS).
- PRES deve essere considerata in ogni paziente che presenti convulsioni, cefalea, alterazioni visive, confusione o funzioni mentali alterate. Un RMN al cervello deve essere eseguita in ogni paziente che presenti convulsioni, confusione o alterato stato mentale.
- La necessità di consigliare i pazienti in merito al rischio di prolungamento del QTc e PRES e di informare loro di quali siano i sintomi ed i segnali per venirne a conoscenza e le azioni da intraprendere.
- Il ruolo e l'utilizzo della Scheda di Allerta per il Paziente.
- **OBBLIGHI SPECIFICI PER COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE AL COMMERCIO CONDIZIONATA**

Essendo questa un'autorizzazione al commercio condizionata e ricadente nell'Articolo 14(7) del Regolamento (CE) No. 726/2004, il MAH deve completare, entro la tempistica dichiarata, le seguenti misure:

Descrizione	Scadenza
<p>Uno studio in aperto in accordo al protocollo approvato dal CHMP, che confronti i pazienti RET negativi e RET positivi con carcinoma sporadico midollare della tiroide trattati con vandetanib. Lo studio includerà approssimativamente il 60% dei pazienti che ricevono vandetanib all'interno dell'EU.</p> <p>Criteri d'inclusione: soddisfare i criteri basati sull'indicazione in RCP. In aggiunta, i pazienti con mutazione RET negativa che non ricevono vandetanib a causa del loro stato RET o per controindicazioni potranno essere arruolati e seguiti.</p> <p>Criteri di esclusione: limitati alle controindicazioni delineati nel paragrafo 4.3 del RCP</p>	Dicembre 2015

Dati da raccogliere nello studio:

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Stato mutazionale RET
- I pazienti non sono tenuti ad avere la biopsia del tessuto per determinare lo stato RET per l'arruolamento

Stato della mutazione RET:

I pazienti non saranno tenuti ad avere una biopsia fresca del tessuto per determinare lo stato del RET prima dell'arruolamento. Tuttavia allo sperimentatore deve essere fortemente richiesto di ottenere un campione recente per la determinazione dello stato RET il più spesso possibile, anche nei i pazienti che sono stati precedentemente testati in una fase precoce della malattia. La determinazione dello stato RET deve essere fatta preferibilmente appena prima dell'inizio del trattamento. Il tipo di tessuto utilizzato per il saggio, la data della biopsia tissutale, il tipo di saggio e la definizione utilizzata per la mutazione RET positiva e negativa saranno raccolte. Ai pazienti con mutazione RET negativa che non ricevono vandetanib a causa dello stato RET o di controindicazione sarà consentito di iscriversi e di essere seguiti.

Lo stato mutazionale RET deve essere valutato in base alle analisi mutazionali pre-definite, dove il tipo di saggio e gli esoni da analizzare sono pre-specificati nel protocollo.

- Valutazioni della sicurezza ad ogni visita incluse le informazioni sul prolungamento QT.
- Risposte obiettive tumorali/ durata della risposta/ progressione
- Valutazione in accordo con i medici dello studio per la normale pratica medica  
All'interno di un centro, i pazienti saranno valutati per l'efficacia in modo coerente, a prescindere dal loro stato RET, in momenti predefiniti tempo
- Metodo utilizzato per la valutazione (ad es TC, RMN)
- Stato malattia ad ogni visita di efficacia: risposta obiettiva, stabilizzazione della malattia o progressione della malattia
- L'analisi finale verrà eseguita quando almeno 40 pazienti identificati con mutazione RET e 40 pazienti identificati senza evidenza di mutazione RET sono stati arruolati nello studio e hanno ricevuto vandetanib per 14 mesi. La durata totale dello studio è prevista essere di 38 mesi.

Analisi:

- Lo studio avrà una durata di 2 anni ed a tempi pre-definiti, i dati saranno raccolti e analizzati (ad es, 12 mesi e 24 mesi)
- Il tasso di risposta obiettivo, lo stato di progressione e DCR nella popolazione generale, i pazienti con mutazione RET negativa e pazienti con mutazione RET positiva
- Analisi di sicurezza nella popolazione generale, nei pazienti con mutazione RET negativa e nei pazienti con mutazione RET positiva

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI CAPRELSA 100 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caprelsa 100 mg compresse rivestite con film  
vandetanib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di vandetanib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**



**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Caprelsa 100 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER DI CAPRELSA 100 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caprelsa 100 mg compresse  
vandetanib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****ASTUCCIO DI CAPRELSA 300 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caprelsa 300 mg compresse rivestite con film  
vandetanib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 300 mg di vandetanib.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON  
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE  
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
S-151 85 Södertälje  
Svezia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Caprelsa 300 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER DI CAPRELSA 300 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Caprelsa 300 mg compresse  
vandetanib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Caprelsa 100 mg compresse rivestite con film**  
vandetanib

Oltre a questo foglio, le verrà consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente contenente informazioni importanti sulla sicurezza che si devono conoscere prima di prendere Caprelsa e durante il trattamento con questo farmaco.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale**

- Conservi questo foglio e la scheda di allerta per il paziente. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga con sé la Scheda di allerta durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altre persone. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi immediatamente il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Caprelsa e a che cosa serve
2. Prima di prendere Caprelsa
3. Come prendere Caprelsa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Caprelsa
6. Altre informazioni

**1. Che cos'è Caprelsa e a che cosa serve**

Caprelsa è impiegato per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide che non può essere asportato chirurgicamente o si è già diffuso in altre parti del corpo.

Caprelsa agisce rallentando la crescita di nuovi vasi sanguigni nel tumore (cancro). Ciò elimina il nutrimento e l'ossigeno per il tumore. Caprelsa può anche agire direttamente sulle cellule tumorali uccidendole o rallentandone la crescita.

**2. Prima di prendere Caprelsa**

**Non prenda Caprelsa:**

- Se è allergico (ipersensibile) a vandetanib o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Caprelsa (elencati al paragrafo 6).
- Se ha un problema cardiaco dalla nascita, chiamato “sindrome congenita del QTc lungo”. Questo è evidenziabile tramite elettrocardiogramma (ECG).
- Se sta allattando al seno.
- Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali: arsenico, cisapride (impiegato per il trattamento della piroisi), eritromicina endovena e moxifloxacina (impiegati per il trattamento di infezioni), toremifene (impiegato per il trattamento del cancro al seno), mizolastina (impiegata per il trattamento delle allergie), antiaritmici di Classe IA e III (impiegati per il controllo del ritmo cardiaco).

Non prenda Caprelsa se rientra in uno dei casi sopra riportati. In caso di dubbio, consulti il medico.

**Faccia particolare attenzione con Caprelsa**

- Sensibilità al sole

Alcune persone che stanno assumendo Caprelsa diventano più sensibili al sole. Questo può causare scottature. Durante il trattamento con Caprelsa, è necessario proteggersi sempre prima di uscire utilizzando prodotti di protezione solare e indossando indumenti protettivi al fine di evitare l'esposizione al sole.

– **Controlli del sangue e del cuore**

Il medico o l'infermiere deve eseguire gli esami del sangue per verificare i livelli di potassio, calcio, magnesio e ormone tireostimolante (TSH), così come l'attività elettrica del cuore, per mezzo di un esame chiamato elettrocardiogramma (ECG). E' necessario sottoporsi a questi esami:

- Prima di iniziare il trattamento con Caprelsa
- Regolarmente durante il trattamento con Caprelsa
- 1, 3 e 6 settimane dopo l'inizio del trattamento con Caprelsa
- 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con Caprelsa
- Ogni 3 mesi successivi
- Se il medico o il farmacista cambia la dose di Caprelsa
- Se si inizia a prendere farmaci che hanno attività sul cuore
- Come consigliato dal medico o dal farmacista

**Assunzione con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e le erbe medicinali. Questo perché Caprelsa può influire sull'attività di alcuni farmaci e alcuni farmaci possono interferire sull'attività di Caprelsa.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina, rifampicina e moxifloxicina (medicinali impiegati per il trattamento di infezioni)
- carbamazepina e fenobarbital (impiegati per controllare le crisi convulsive)
- ondansetron (impiegato per il trattamento della nausea e del vomito)
- cisapride (impiegato per il trattamento della piroisi), pimozide (impiegato per il trattamento di tic motori e aggressività verbale) e alofantrina e lumefantrina (impiegata per il trattamento della malaria)
- metadone (impiegato per il trattamento della dipendenza), aloperidolo, clorpromazina, sulpiride, amisulpride e zucopentizolo (impiegati per il trattamento delle malattie mentali)
- pentamidina (impiegata per il trattamento delle infezioni)
- antagonisti della vitamina K, e dabigatran chiamati spesso 'anticoagulanti'
- ciclosporina e tacrolimus (impiegati per il trattamento del rigetto del trapianto), digossina (impiegata per il trattamento della frequenza cardiaca irregolare) e metformina (impiegata per controllare la glicemia)
- inibitori della pompa protonica (impiegati per il trattamento del bruciore di stomaco).

Queste informazioni sono riportate anche nella Scheda di Allerta per il Paziente rilasciata dal medico. È importante che conservi questa Scheda di allerta e la mostri ai suoi familiari o agli operatori sanitari.

**Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico prima di prendere Caprelsa se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza, poiché Caprelsa può nuocere al feto. Il medico illustrerà i benefici e i rischi correlati all'assunzione di Caprelsa durante la gravidanza.

- Se è in età fertile, deve utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante l'assunzione di Caprelsa e almeno fino a quattro mesi dopo l'ultima dose assunta di Caprelsa.

Per la sicurezza del bambino, non allatti al seno durante il trattamento con Caprelsa.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Presti attenzione alla guida di veicoli e all'uso di macchinari. Tenga presente che Caprelsa può provocare stanchezza, debolezza o causare visione offuscata.



### 3. Come prendere Caprelsa

Prenda sempre Caprelsa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose abituale è di 300 mg ogni giorno.
- Assuma Caprelsa ogni giorno circa alla stessa ora.
- Caprelsa può essere assunto con o senza cibo.

#### **Se ha difficoltà a deglutire la compressa**

In caso di difficoltà a deglutire la compressa, può mescolarla in acqua come descritto di seguito:

- Prenda mezzo bicchiere di acqua naturale (non frizzante). Usi solo acqua - non utilizzi altri liquidi.
- Metta la compressa nell'acqua.
- Mescoli il contenuto fino a quando la compressa si sarà dispersa nell'acqua. Questa operazione può richiedere circa 10 minuti.
- Beva subito il liquido.

Per assicurarsi che non sia rimasto medicinale, riempia nuovamente il bicchiere a metà con acqua e beva il contenuto.

#### **Se si verificano effetti indesiderati**

In caso di effetti indesiderati, informi sempre il medico. Il medico potrebbe ridurre la dose di Caprelsa (ad esempio due compresse da 100 mg o una compressa da 100 mg). Potrebbe anche prescrivere altri medicinali per facilitare il controllo degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati di Caprelsa sono elencati al paragrafo 4.

#### **Se prende più Caprelsa di quanto deve**

Se ha assunto più Caprelsa rispetto a quanto le è stato prescritto, avverta immediatamente il medico o si rivolga al più vicino ospedale.

#### **Se dimentica di prendere Caprelsa**

Cosa fare se dimentica di prendere una compressa, dipende da quanto manca all'assunzione della dose successiva.

- **Se mancano 12 ore o più all'assunzione della dose successiva:** Prenda la compressa dimenticata appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- **Se mancano meno di 12 ore all'assunzione della dose successiva:** Salti la compressa dimenticata. Poi prenda la prossima compressa alla solita ora.  
Non prenda una dose doppia (due compresse contemporaneamente) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Caprelsa può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Qualora si manifestasse qualche effetto indesiderato, il medico potrebbe ridurre la dose di Caprelsa. Potrebbe inoltre prescrivere anche altri medicinali per facilitare il controllo degli effetti indesiderati.

#### **Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati – potrebbe avere bisogno di cure mediche urgenti:**

- Svenimenti, capogiri o variazioni del ritmo cardiaco. Questi potrebbero essere i segni di un cambiamento nell'attività elettrica del suo cuore. Tali sintomi sono stati osservati nell'8% dei soggetti che hanno assunto Caprelsa per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide. Il medico può raccomandarle l'uso di Caprelsa ad una dose inferiore o interromperne l'assunzione.

Caprelsa è stato associato in modo non frequente ad alterazioni del ritmo cardiaco pericolose per la vita.

- Gravi reazioni cutanee che interessano ampie aree del corpo. I sintomi possono includere rossore, dolore, ulcere, vesciche e desquamazione della pelle. Possono essere interessati anche labbra, naso, occhi e genitali. Possono essere comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 10) o non comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 100) a seconda del tipo di reazione cutanea.
- Diarrea grave.
- Grave mancanza di respiro o improvviso peggioramento della mancanza di respiro, con possibile tosse o temperatura elevata (febbre). Ciò potrebbe significare la presenza di un'infezione dei polmoni chiamata "malattia interstiziale polmonare". Questa reazione è considerata non comune (si verifica in meno di 1 paziente su 100), ma può essere pericolosa per la vita.
- Convulsioni, mal di testa, confusione o difficoltà nella concentrazione. Questi possono essere i segni di una condizione chiamata RPLS (Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile). Generalmente tali sintomi scompaiono con l'interruzione della terapia con Caprelsa. La RPLS è considerata non comune (si verifica in meno di 1 paziente su 100).

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra.

#### **Altri effetti indesiderati comprendono:**

##### **Molto comuni (si verificano in più di 1 paziente su 10):**

- Diarrea. Il medico potrebbe prescrivere dei farmaci per controllare la diarrea. Se si aggrava, informi immediatamente il medico.
- Dolori addominali.
- Rash cutaneo o acne.
- Depressione.
- Stanchezza.
- Sensazione di malessere (nausea).
- Disturbi di stomaco (dispepsia).
- Alterazioni ungueali.
- Malessere (vomito).
- Perdita di appetito (anoressia).
- Debolezza (astenia).
- Elevata pressione del sangue. Il medico potrebbe prescrivere dei farmaci per il controllo della pressione.
- Mal di testa.
- Affaticamento.
- Disturbi del sonno (insonnia).
- Infiammazione delle vie nasali.
- Infiammazione delle vie aeree principali dei polmoni.
- Infezioni del tratto respiratorio superiore.
- Infezioni delle vie urinarie.
- Intorpidimento o formicolio della pelle.
- Sensazione anomala della pelle.
- Capogiri.
- Dolore.
- Gonfiore causato da eccesso di liquidi (edema).
- Calcoli o depositi di calcio nel tratto urinario (nefrolitiasi).
- Offuscamento della visione, fra cui lievi disturbi oculari che possono determinare offuscamento della visione (opacità corneale).
- Sensibilità cutanea alla luce solare. Durante il trattamento con Caprelsa, deve proteggersi sempre prima di uscire utilizzando creme solari e indossando indumenti appropriati al fine di evitare l'esposizione al sole.

**Comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 10):**

- Disidratazione.
- Ipertensione arteriosa grave.
- Perdita di peso.
- Ictus o qualsiasi altra condizione di ridotto apporto di sangue al cervello.
- Un tipo di eruzione cutanea che colpisce mani e piedi (sindrome mano-piede).
- Infiammazione della bocca (stomatite).
- Secchezza della bocca.
- Polmonite.
- Tossine nel sangue come complicanza di un'infezione.
- Influenza.
- Infiammazione della vescica.
- Infiammazione dei seni paranasali.
- Infiammazione della gola (laringe).
- Infiammazione di un follicolo, soprattutto un follicolo pilifero.
- Bolla.
- Infezione fungina.
- Infezione renale.
- Perdita di liquidi (disidratazione).
- Ansia.
- Tremore.
- Sonnolenza.
- Svenimento.
- Sensazione di instabilità.
- Aumento della pressione all'interno dell'occhio (glaucoma).
- Tosse con del sangue.
- Infiammazione del tessuto polmonare.
- Difficoltà di deglutizione.
- Stipsi.
- Infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite).
- Sanguinamento gastrointestinale.
- Calcoli biliari (coleditiasi).
- Minzione dolorosa.
- Insufficienza renale.
- Minzione frequente.
- Desiderio urgente di urinare.
- Febbre.
- Sangue dal naso (epistassi).
- Secchezza oculare.
- Irritazione degli occhi (congiuntivite).
- Indebolimento della vista.
- Visione di aloni.
- Percezione di bagliori di luce (fotopsia).
- Disturbo della cornea dell'occhio (cheratopatia).
- Diarrea (colite).
- Perdita di capelli o peli (alopecia).
- Variazioni del gusto (disgeusia).

**Non comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 100):**

- Insufficienza cardiaca.
- Infiammazione dell'appendice (appendicite).
- Infezione batterica.
- Infiammazione dei diverticoli (piccole sacche sporgenti che possono formarsi a livello dell'apparato digerente).

- Infezione batterica della pelle.
- Ascenso della parete addominale.
- Malnutrizione.
- Contrazione muscolare involontaria (convulsioni).
- Alternarsi rapido di contrazione muscolare e rilassamento (clono).
- Rigonfiamento del cervello.
- Opacità del cristallino dell'occhio.
- Disturbi della frequenza cardiaca e del ritmo.
- Perdita della funzione cardiaca.
- Incapacità di funzionamento corretto dei polmoni.
- Polmonite che si verifica quando si respirano corpi estranei nei polmoni.
- Occlusione intestinale.
- Perforazione dell' intestino.
- Incapacità di controllare i movimenti intestinali.
- Colore anomalo dell'urina.
- Mancanza di urina.
- Incapacità di guarire correttamente.
- Infiammazione del pancreas (pancreatite).
- Formazione di vescicole sulla cute (dermatite bollosa).

**Nei test eseguiti dal medico si possono evidenziare i seguenti effetti indesiderati:**

- Proteine o sangue nelle urine (riscontrati attraverso un esame delle urine).
- Variazioni del ritmo cardiaco (riscontrate all'ECG). Il medico potrebbe interrompere il trattamento con Caprelsa o prescrivere una dose inferiore.
- Anomalie del fegato o pancreas (riscontrate in esami del sangue). Queste di solito non causano sintomi, ma il medico potrebbe decidere di monitorarle.
- Diminuzioni dei livelli di calcio nel sangue. Il medico potrebbe ritenere opportuno prescrivere o cambiare la terapia ormonale tiroidea.
- Diminuzione dei livelli di potassio nel sangue.
- Aumento dei livelli di calcio nel sangue.
- Aumento dei livelli di glucosio nel sangue.
- Diminuzione dei livelli di sodio nel sangue.
- Diminuzione della funzione della tiroide.
- Aumento dei livelli di globuli rossi nel sangue.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi **immediatamente** il medico o il farmacista.

## **5. Come conservare Caprelsa**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Caprelsa dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla confezione dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Altre informazioni**

### **Cosa contiene Caprelsa**

- Il principio attivo è vandetanib. Ogni compressa contiene 100 mg di vandetanib.

- Gli eccipienti sono: calcio idrogeno fosfato diidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone (Tipo A), povidone (K29-32), magnesio stearato, ipromellosa, macrogol e titanio diossido (E171).

### **Descrizione dell'aspetto di Caprelsa contenuto della confezione**

Caprelsa 100 mg è una compressa bianca, rotonda, rivestita con film con impresso 'Z100' su un lato.

Caprelsa è disponibile in blister da 30 compresse.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Svezia

### **Produttore**

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

NV AstraZeneca SA  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

NV AstraZeneca SA  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 971 25 33

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

#### **Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

#### **España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

#### **Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

#### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

#### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

#### **Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

#### **Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Questo medicinale è stato approvato con “approvazione condizionale”.

Questo significa che devono pervenire evidenze ulteriori su questo medicinale.

L’Agenzia Europea dei Medicinali rivedrà le nuove informazioni sul medicinale ogni anno e questo foglio sarà aggiornato come necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

---

**FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE**  
**Caprelsa 300 mg compresse rivestite con film**  
vandetanib

Oltre a questo foglio, le verrà consegnata la Scheda di Allerta per il Paziente contenente informazioni importanti sulla sicurezza che si devono conoscere prima di prendere Caprelsa e durante il trattamento con questo farmaco.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale**

- Conservi questo foglio e la scheda di allerta per il paziente. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- È importante che tenga con sé la Scheda di allerta durante il trattamento.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altre persone. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi immediatamente il medico o il farmacista.

**Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Caprelsa e a che cosa serve
2. Prima di prendere Caprelsa
3. Come prendere Caprelsa
4. Possibili effetti indesiderati
6. Come conservare Caprelsa
6. Altre informazioni

**1. Che cos'è Caprelsa e a che cosa serve**

Caprelsa è impiegato per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide che non può essere asportato chirurgicamente o si è già diffuso in altre parti del corpo.

Caprelsa agisce rallentando la crescita di nuovi vasi sanguigni nel tumore (cancro). Ciò elimina il nutrimento e l'ossigeno per il tumore. Caprelsa può anche agire direttamente sulle cellule tumorali uccidendole o rallentandone la crescita.

**2. Prima di prendere Caprelsa**

**Non prenda Caprelsa:**

- Se è allergico (ipersensibile) a vandetanib o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Caprelsa (elencati al paragrafo 6).
- Se ha un problema cardiaco dalla nascita, chiamato "sindrome congenita del QT lungo". Questo è evidenziabile tramite elettrocardiogramma (ECG).
- Se sta allattando al seno.
- Se sta assumendo uno qualsiasi di questi medicinali: arsenico, cisapride (impiegato per il trattamento della piroisi), eritromicina endovena e moxifloxacina (impiegati per il trattamento di infezioni), toremifene (impiegato per il trattamento del cancro al seno), mizolastina (impiegata per il trattamento delle allergie), antiaritmici di Classe IA e III (impiegati per il controllo del ritmo cardiaco).

Non prenda Caprelsa se rientra in uno dei casi sopra riportati. In caso di dubbio, consulti il medico.

**Faccia particolare attenzione con Caprelsa**

- Sensibilità al sole

Alcune persone che stanno assumendo Caprelsa diventano più sensibili al sole. Questo può causare scottature. Durante il trattamento con Caprelsa, è necessario proteggersi sempre prima di uscire utilizzando prodotti di protezione solare e indossando indumenti protettivi al fine di evitare l'esposizione al sole.

– **Controlli del sangue e del cuore**

Il medico o l'infermiere deve eseguire gli esami del sangue per verificare i livelli di potassio, calcio, magnesio e ormone tireostimolante (TSH), così come l'attività elettrica del cuore, per mezzo di un esame chiamato elettrocardiogramma (ECG). E' necessario sottoporsi a questi esami:

- Prima di iniziare il trattamento con Caprelsa
- Regolarmente durante il trattamento con Caprelsa
- 1, 3 e 6 settimane dopo l'inizio del trattamento con Caprelsa
- 12 settimane dopo l'inizio del trattamento con Caprelsa
- Ogni 3 mesi successivi
- Se il medico o il farmacista cambia la dose di Caprelsa
- Se si inizia a prendere farmaci che hanno attività sul cuore
- Come consigliato dal medico o dal farmacista

**Assunzione con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica e le erbe medicinali. Questo perché Caprelsa può influire sull'attività di alcuni farmaci e alcuni farmaci possono interferire sull'attività di Caprelsa.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, claritromicina, rifampicina e moxifloxicina (medicinali impiegati per il trattamento di infezioni)
- carbamazepina e fenobarbital (impiegati per controllare le crisi convulsive)
- ondansetron (impiegato per il trattamento della nausea e del vomito)
- cisapride (impiegato per il trattamento della pirosi), pimozide (impiegato per il trattamento di tic motori e aggressività verbale) e alofantrina e lumefantrina (impiegata per il trattamento della malaria)
- metadone (impiegato per il trattamento della dipendenza), aloperidolo, clorpromazina, sulpiride, amisulpride e zucopentizolo (impiegati per il trattamento delle malattie mentali)
- pentamidina (impiegata per il trattamento delle infezioni)
- antagonisti della vitamina K, e dabigatran chiamati spesso 'anticoagulanti'
- ciclosporina e tacrolimus (impiegati per il trattamento del rigetto del trapianto), digossina (impiegata per il trattamento della frequenza cardiaca irregolare) e metformina (impiegata per controllare la glicemia)
- inibitori della pompa protonica (impiegati per il trattamento del bruciore di stomaco).

Queste informazioni sono riportate anche nella Scheda di Allerta per il Paziente rilasciata dal medico. È importante che conservi questa Scheda di allerta e la mostri ai suoi familiari o agli operatori sanitari.

**Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico prima di prendere Caprelsa se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza, poiché Caprelsa può nuocere al feto. Il medico illustrerà i benefici e i rischi correlati all'assunzione di Caprelsa durante la gravidanza.

- Se è in età fertile, deve utilizzare un efficace metodo contraccettivo durante l'assunzione di Caprelsa e almeno fino a quattro mesi dopo l'ultima dose assunta di Caprelsa.

Per la sicurezza del bambino, non allatti al seno durante il trattamento con Caprelsa.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Presti attenzione alla guida di veicoli e all'uso di macchinari. Tenga presente che Caprelsa può provocare stanchezza, debolezza o causare visione offuscata.



### 3. Come prendere Caprelsa

Prenda sempre Caprelsa seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- La dose abituale è di 300 mg ogni giorno.
- Assuma Caprelsa ogni giorno circa alla stessa ora.
- Caprelsa può essere assunto con o senza cibo.

#### Se ha difficoltà a deglutire la compressa

In caso di difficoltà a deglutire la compressa, può mescolarla in acqua come descritto di seguito:

- Prenda mezzo bicchiere di acqua naturale (non frizzante). Usi solo acqua - non utilizzi altri liquidi.
- Metta la compressa nell'acqua.
- Mescoli il contenuto fino a quando la compressa si sarà dispersa nell'acqua. Questa operazione può richiedere circa 10 minuti.
- Beva subito il liquido.

Per assicurarsi che non sia rimasto medicinale, riempia nuovamente il bicchiere a metà con acqua e beva il contenuto.

#### Se si verificano effetti indesiderati

In caso di effetti indesiderati, informi sempre il medico. Il medico potrebbe ridurre la dose di Caprelsa (ad esempio due compresse da 100 mg o una compressa da 100 mg). Potrebbe anche prescrivere altri medicinali per facilitare il controllo degli effetti indesiderati. Gli effetti indesiderati di Caprelsa sono elencati al paragrafo 4.

#### Se prende più Caprelsa di quanto deve

Se ha assunto più Caprelsa rispetto a quanto le è stato prescritto, avverta immediatamente il medico o si rivolga al più vicino ospedale.

#### Se dimentica di prendere Caprelsa

Cosa fare se dimentica di prendere una compressa, dipende da quanto manca all'assunzione della dose successiva.

- **Se mancano 12 ore o più all'assunzione della dose successiva:** Prenda la compressa dimenticata appena se ne ricorda. Poi prenda la dose successiva alla solita ora.
- **Se mancano meno di 12 ore all'assunzione della dose successiva:** Salti la compressa dimenticata. Poi prenda la prossima compressa alla solita ora.  
Non prenda una dose doppia (due compresse contemporaneamente) per compensare la dimenticanza di una compressa.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo farmaco, si rivolga al medico o al farmacista.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Caprelsa può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Qualora si manifestasse qualche effetto indesiderato, il medico potrebbe ridurre la dose di Caprelsa. Potrebbe inoltre prescrivere anche altri medicinali per facilitare il controllo degli effetti indesiderati.

#### Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati – potrebbe avere bisogno di cure mediche urgenti:

- Svenimenti, capogiri o variazioni del ritmo cardiaco. Questi potrebbero essere i segni di un cambiamento nell'attività elettrica del suo cuore. Tali sintomi sono stati osservati nell'8% dei soggetti che hanno assunto Caprelsa per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide. Il medico può raccomandarle l'uso di Caprelsa ad una dose inferiore o interromperne l'assunzione.

Caprelsa è stato associato in modo non frequente ad alterazioni del ritmo cardiaco pericolose per la vita.

- Gravi reazioni cutanee che interessano ampie aree del corpo. I sintomi possono includere rossore, dolore, ulcere, vesciche e desquamazione della pelle. Possono essere interessati anche labbra, naso, occhi e genitali. Possono essere comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 10) o non comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 100) a seconda del tipo di reazione cutanea.
- Diarrea grave.
- Grave mancanza di respiro o improvviso peggioramento della mancanza di respiro, con possibile tosse o temperatura elevata (febbre). Ciò potrebbe significare la presenza di un'infezione dei polmoni chiamata "malattia interstiziale polmonare". Questa reazione è considerata non comune (si verifica in meno di 1 paziente su 100), ma può essere pericolosa per la vita.
- Convulsioni, mal di testa, confusione o difficoltà nella concentrazione. Questi possono essere i segni di una condizione chiamata RPLS (Sindrome da Leucoencefalopatia Posteriore Reversibile). Generalmente tali sintomi scompaiono con l'interruzione della terapia con Caprelsa. La RPLS è considerata non comune (si verifica in meno di 1 paziente su 100).

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati sopra.

#### **Altri effetti indesiderati comprendono:**

##### **Molto comuni (si verificano in più di 1 paziente su 10):**

- Diarrea. Il medico potrebbe prescrivere dei farmaci per controllare la diarrea. Se si aggrava, informi immediatamente il medico.
- Dolori addominali.
- Rash cutaneo o acne.
- Depressione.
- Stanchezza.
- Sensazione di malessere (nausea).
- Disturbi di stomaco (dispepsia).
- Alterazioni ungueali.
- Malessere (vomito).
- Perdita di appetito (anoressia).
- Debolezza (astenia).
- Elevata pressione del sangue. Il medico potrebbe prescrivere dei farmaci per il controllo della pressione.
- Mal di testa.
- Affaticamento.
- Disturbi del sonno (insonnia).
- Infiammazione delle vie nasali.
- Infiammazione delle vie aeree principali dei polmoni.
- Infezioni del tratto respiratorio superiore.
- Infezioni delle vie urinarie.
- Intorpidimento o formicolio della pelle.
- Sensazione anomala della pelle.
- Capogiri.
- Dolore.
- Gonfiore causato da eccesso di liquidi (edema).
- Calcoli o depositi di calcio nel tratto urinario (nefrolitiasi).
- Offuscamento della visione, fra cui lievi disturbi oculari che possono determinare offuscamento della visione (opacità corneale).
- Sensibilità cutanea alla luce solare. Durante il trattamento con Caprelsa, deve proteggersi sempre prima di uscire utilizzando creme solari e indossando indumenti appropriati al fine di evitare l'esposizione al sole.

**Comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 10):**

- Disidratazione.
- Ipertensione arteriosa grave.
- Perdita di peso.
- Ictus o qualsiasi altra condizione di ridotto apporto di sangue al cervello.
- Un tipo di eruzione cutanea che colpisce mani e piedi (sindrome mano-piede).
- Infiammazione della bocca (stomatite).
- Secchezza della bocca.
- Polmonite.
- Tossine nel sangue come complicanza di un'infezione.
- Influenza.
- Infiammazione della vescica.
- Infiammazione dei seni paranasali.
- Infiammazione della gola (laringe).
- Infiammazione di un follicolo, soprattutto un follicolo pilifero.
- Bolla.
- Infezione fungina.
- Infezione renale.
- Perdita di liquidi (disidratazione).
- Ansia.
- Tremore.
- Sonnolenza.
- Svenimento.
- Sensazione di instabilità.
- Aumento della pressione all'interno dell'occhio (glaucoma).
- Tosse con del sangue.
- Infiammazione del tessuto polmonare.
- Difficoltà di deglutizione.
- Stipsi.
- Infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite).
- Sanguinamento gastrointestinale.
- Calcoli biliari (coleditiasi).
- Minzione dolorosa.
- Insufficienza renale.
- Minzione frequente.
- Desiderio urgente di urinare.
- Febbre.
- Sangue dal naso (epistassi).
- Secchezza oculare.
- Irritazione degli occhi (congiuntivite).
- Indebolimento della vista.
- Visione di aloni.
- Percezione di bagliori di luce (fotopsia).
- Disturbo della cornea dell'occhio (cheratopatia).
- Diarrea (colite).
- Perdita di capelli o peli (alopecia).
- Variazioni del gusto (disgeusia).

**Non comuni (si verificano in meno di 1 paziente su 100):**

- Insufficienza cardiaca.
- Infiammazione dell'appendice (appendicite).
- Infezione batterica.
- Infiammazione dei diverticoli (piccole sacche sporgenti che possono formarsi a livello dell'apparato digerente).

- Infezione batterica della pelle.
- Ascenso della parete addominale.
- Malnutrizione.
- Contrazione muscolare involontaria (convulsioni).
- Alternarsi rapido di contrazione muscolare e rilassamento (clono).
- Rigonfiamento del cervello.
- Opacità del cristallino dell'occhio.
- Disturbi della frequenza cardiaca e del ritmo.
- Perdita della funzione cardiaca.
- Incapacità di funzionamento corretto dei polmoni.
- Polmonite che si verifica quando si respirano corpi estranei nei polmoni.
- Occlusione intestinale.
- Perforazione dell' intestino.
- Incapacità di controllare i movimenti intestinali.
- Colore anomalo dell'urina.
- Mancanza di urina.
- Incapacità di guarire correttamente.
- Infiammazione del pancreas (pancreatite).
- Formazione di vescicole sulla cute (dermatite bollosa).

**Nei test eseguiti dal medico si possono evidenziare i seguenti effetti indesiderati:**

- Proteine o sangue nelle urine (riscontrati attraverso un esame delle urine).
- Variazioni del ritmo cardiaco (riscontrate all'ECG). Il medico potrebbe interrompere il trattamento con Caprelsa o prescriverle una dose inferiore.
- Anomalie del fegato o pancreas (riscontrate in esami del sangue). Queste di solito non causano sintomi, ma il medico potrebbe decidere di monitorarle.
- Diminuzioni dei livelli di calcio nel sangue. Il medico potrebbe ritenere opportuno prescrivere o cambiare la terapia ormonale tiroidea.
- Diminuzione dei livelli di potassio nel sangue.
- Aumento dei livelli di calcio nel sangue.
- Aumento dei livelli di glucosio nel sangue.
- Diminuzione dei livelli di sodio nel sangue.
- Diminuzione della funzione della tiroide.
- Aumento dei livelli di globuli rossi nel sangue.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi **immediatamente** il medico o il farmacista.

## 5. Come conservare Caprelsa

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Caprelsa dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla confezione dopo la dicitura SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Altre informazioni

### Cosa contiene Caprelsa

- Il principio attivo è vandetanib. Ogni compressa contiene 300 mg di vandetanib.

- Gli eccipienti sono: calcio idrogeno fosfato diidrato, cellulosa microcristallina, crospovidone (Tipo A), povidone (K29-32), magnesio stearato, ipromellosa, macrogol e titanio diossido (E171).

### **Descrizione dell'aspetto di Caprelsa e contenuto della confezione**

Caprelsa 300 mg è una compressa bianca, di forma ovale, rivestita con film, con impresso 'Z300' su un lato.

Caprelsa è disponibile in blister da 30 compresse.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Svezia

### **Produttore**

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Regno Unito

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

NV AstraZeneca SA  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

NV AstraZeneca SA  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 2 971 25 33

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

#### **Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 874 35 00

#### **España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

#### **Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

#### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

#### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

#### **Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

#### **Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il**

Questo medicinale è stato approvato con “approvazione condizionale”.

Questo significa che devono pervenire evidenze ulteriori su questo medicinale.

L’Agenzia Europea dei Medicinali rivedrà le nuove informazioni sul medicinale ogni anno e questo foglio sarà aggiornato come necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**ALLEGATO IV**  
**Conclusioni in merito alla concessione dell'autorizzazione al commercio condizionata presentate da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali**

**Conclusioni presentate da parte dell’Agenzia Europea dei Medicinali in merito a:**

- **Autorizzazione al commercio condizionata**

Il CHMP avendo considerato la domanda è dell’opinione che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole per raccomandare la concessione dell’autorizzazione al commercio condizionale come ha inoltre spiegato nella Relazione di Valutazione Pubblica Europea.