

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Caprelsa 100 mg compresse rivestite con film
Caprelsa 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Caprelsa 100 mg compresse
Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di vandetanib.

Caprelsa 300 mg compresse
Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di vandetanib.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Caprelsa 300 mg compresse
La compressa di Caprelsa 300 mg è una compressa rivestita con film di forma ovale, biconvessa, bianca 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 resecabile, localmente avanzato o metastatico.

Caprelsa è indicato in adulti, adolescenti e bambini dai 5 anni di età.

Per i pazienti in cui la mutazione del gene RET (*Rearranged during Transfection*) non è nota o è negativa, deve essere preso in considerazione un possibile minore beneficio 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 farmaci antitumorali ed esperto nella valutazione dell'elettrocardiogramma (ECG).

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

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).

Posologia per MTC in pazienti adulti

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

Adattamento della dose in pazienti adulti con MTC

L'intervallo QTc deve essere attentamente valutato prima di iniziare il trattamento. In caso di eventi avversi di grado 3, secondo i comuni criteri terminologici per gli eventi avversi (CTCAE) o di 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).

Posologia in pazienti pediatrici con MTC

La posologia per i pazienti pediatrici deve essere calcolata in base alla superficie corporea (BSA) in mg/m². I pazienti pediatrici trattati con Caprelsa, e le persone che se ne prendono cura, devono ricevere la guida per il dosaggio ed essere informati sulla dose corretta da assumere con la prescrizione iniziale e ad ogni successivo adattamento della dose. I regimi di dose raccomandati e le modifiche della dose sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1: nomogrammi del dosaggio per pazienti pediatrici con MTC

BSA (m ²)	Dose iniziale (mg) ^a	Aumento della dose (mg) ^b , se ben tollerato, dopo 8 settimane alla dose iniziale	Riduzione della dose (mg) ^c
0.7 - <0.9	100 a giorni alterni	100 al giorno	-
0.9 - <1.2	100 al giorno	Schema di somministrazione di 7 giorni: 100-200-100-200-100-200-100	100 a giorni alterni
1.2 - <1.6	Schema di somministrazione di 7 giorni: 100-200-100-200-100-200-100	200 al giorno	100 al giorno
≥ 1.6	200 al giorno	300 al giorno	Schema di somministrazione di 7 giorni: 100-200-100-200-100-200-100

^a La dose iniziale è la dose con la quale si deve iniziare il trattamento

^b In studi clinici in pazienti pediatrici, non sono state usate dosi di vandetanib maggiori di 150 mg/m²

^c Pazienti con una reazione avversa che richiede una riduzione della dose, devono interrompere l'assunzione di vandetanib per almeno una settimana. Successivamente, quando ci sia stata la piena guarigione dalla reazione avversa, la somministrazione può essere ripresa con una dose ridotta.

Adattamento della dose in pazienti pediatrici con MTC

- In caso di tossicità CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) di grado 3 o superiore, o prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG, la somministrazione di vandetanib deve essere, almeno temporaneamente, interrotta e ripresa con una dose ridotta, quando la tossicità si è risolta o è migliorata a CTCAE di grado 1.
- Pazienti in trattamento con la dose iniziale (^a nella Tabella 1), devono riprendere ad una dose ridotta (^c nella Tabella 1).
- Pazienti in trattamento con una dose aumentata (^b nella Tabella 1), devono riprendere con la dose iniziale (^a nella Tabella 1). Se si verifica un altro evento con tossicità *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) di grado 3 o superiore, o prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG, la somministrazione di Caprelsa deve essere, almeno temporaneamente, interrotta e ripresa ad una dose ridotta (^c nella Tabella 1), quando la tossicità si è risolta o è migliorata a CTCAE di grado 1.
- Se si verifica un altro evento con tossicità *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) di grado 3 o superiore, o prolungamento dell'intervallo QTc all'ECG, la somministrazione di vandetanib deve essere interrotta permanentemente.

Il paziente deve essere adeguatamente monitorato. A causa dell'emivita di 19 giorni, le reazioni avverse, incluso il prolungamento dell'intervallo QTc, potrebbero non risolversi velocemente (vedere paragrafo 4.4).

Durata

Vandetanib può essere somministrato fino alla progressione di malattia o fino a quando i benefici clinici della prosecuzione del trattamento non sono superiori ai rischi, considerando quindi la gravità degli eventi avversi (vedere paragrafo 4.8) in relazione al grado di stabilizzazione clinica dello stato tumorale.

Speciali popolazioni di pazienti

Popolazione pediatrica

Caprelsa non deve essere somministrato ai bambini di età inferiore a 5 anni. Nei bambini di età inferiore a 5 anni, la sicurezza e l'efficacia di Caprelsa non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili. Non vi è esperienza in pazienti pediatrici con MTC ereditario di età inferiore ai 9 anni (vedere paragrafo 5.1). I pazienti di età 5-18 anni devono essere trattati con la dose indicata nel nomogramma riportato nella Tabella 1. In studi clinici su pazienti pediatrici, non sono state usate dosi di vandetanib maggiori di 150 mg/m².

Anziani

Nei soggetti anziani, non è richiesto alcun adattamento della dose iniziale. In pazienti con MTC, di età superiore a 75 anni, i dati clinici con vandetanib sono limitati.

Compromissione renale in pazienti adulti con MTC

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

Compromissione renale in pazienti pediatrici con MTC

In pazienti pediatrici con compromissione renale, non vi è esperienza nell'uso di vandetanib. In pazienti adulti con insufficienza renale, in base ai dati disponibili:

- In pazienti pediatriche con compromissione renale lieve, non si raccomanda alcuna modifica della dose iniziale.
- In pazienti pediatriche con compromissione renale moderata, può essere usata una dose ridotta, come specificato in Tabella 1. Si richiede una gestione individuale del paziente da parte del medico, specialmente in pazienti pediatriche con bassa BSA.
- In pazienti pediatriche con grave compromissione renale, Vandetanib va evitato.

Compromissione epatica

Vandetanib va evitato nei pazienti adulti e pediatriche, con compromissione epatica (bilirubina sierica superiore di 1,5 volte rispetto al limite superiore dell'intervallo di riferimento (ULRR). Questo criterio non si applica a pazienti con malattia di Gilbert e valori di alanina aminotrasferasi (ALT), aspartato aminotrasferasi (AST) o fosfatasi alcalina (ALP) superiori a 2,5 volte i valori ULRR, o superiori a 5,0 volte i valori ULRR se giudicati dal medico correlati a metastasi epatiche, poiché i dati disponibili in tali 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, nei pazienti con compromissione epatica di entità lieve, moderata o severa, non è necessario alcun adattamento della dose iniziale (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 ottenuta 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 elencati al paragrafo 6.1.
- Sindrome congenita del QTc lungo.
- Pazienti con l'intervallo QTc superiore ai 480 msec.
- Uso concomitante di vandetanib con i seguenti 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 con latte materno (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 a rendere necessario il trattamento con vandetanib. Il tasso di variazione dei livelli di bio-marcatori 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 del 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 ad un sostanziale e concentrazione-dipendente prolungamento del QTc (media 28 msec, mediana 35 msec). I primi prolungamenti QT sono avvenuti più frequentemente durante i 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). Nel MTC, in uno studio di fase III, alla dose di 300 mg al giorno, nell'11% dei pazienti è stato osservato un prolungamento del QTc dell'ECG, di oltre 500 msec. Il prolungamento del QTc dell'ECG sembra essere dose-dipendente. Nei pazienti in trattamento con vandetanib, 300 mg al giorno, sono state

osservate, non comunemente, Torsioni di punta e tachicardia ventricolare. In pazienti con squilibrio elettrolitico, il rischio di Torsioni può aumentare (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. 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 successivo la riduzione della dose dovuta al prolungamento del QTc e dopo l'interruzione della dose per più di due settimane. Durante e successivamente a tale periodo, inoltre, dovranno essere effettuati ECG ed esami ematici, quando clinicamente indicato. Si deve proseguire il monitoraggio frequente dell'intervallo QTc mediante ECG.

I livelli sierici di potassio, magnesio e calcio, devono essere mantenuti nell'intervallo dei valori di normalità, al fine di ridurre il rischio di prolungamento del QTc dell'ECG. Un monitoraggio aggiuntivo dell'intervallo QTc, degli elettroliti e della funzionalità renale è richiesto specialmente nei casi di diarrea, aumento di 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.

E' controindicata o da evitare, la somministrazione di vandetanib con sostanze che, notoriamente, possono prolungare l'intervallo QTc dell'ECG (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di vandetanib e ondansetron va evitato (vedere paragrafo 4.5).

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

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, PRES (Sindrome della 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 tutti quei pazienti che manifestano convulsioni, cefalea, disturbi visivi, confusione o funzioni mentali alterate. L'RMN al cervello deve essere effettuata in tutti i pazienti che presentano convulsioni, confusione o uno stato mentale alterato.

Stato del gene RET (*Rearranged during Transfection*)

I pazienti senza mutazione del gene RET potrebbero avere un ridotto beneficio dal trattamento con vandetanib e il rapporto beneficio/rischio per questo gruppo di pazienti potrebbe pertanto differire da quello del gruppo con mutazioni del gene RET. Per i pazienti il cui stato di mutazione RET potrebbe essere negativo, deve essere preso in considerazione un possibile minore beneficio, prima di prendere decisioni sul trattamento individuale e l'uso di vandetanib dovrà essere attentamente valutato a causa dei rischi correlati al trattamento. Quindi, è raccomandato un test di mutazione del gene RET. Nello stabilire lo stato di mutazione del gene RET, i 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

Eruzione cutanea 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 attraverso una riduzione della dose o una interruzione del trattamento. Per le reazioni cutanee più gravi (come la sindrome di Stevens-Johnson), si raccomanda al paziente di rivolgersi urgentemente al medico.

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

Diarrea

La diarrea è un sintomo correlato alla malattia, così come un noto effetto indesiderato di vandetanib. Per il trattamento della diarrea sono raccomandati i comuni agenti ad attività antidiarroica. QTc e gli elettroliti sierici devono essere controllati più frequentemente. Se si sviluppa diarrea grave (grado 3-4 CTCAE), vandetanib deve essere interrotto fino a miglioramento della diarrea. Raggiunto il miglioramento, il trattamento deve essere ripreso con 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 osservata 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 potrebbe non essere reversibile a seguito della interruzione di vandetanib. Alcuni casi sono stati fatali.

Iperensione

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 attraverso una gestione medica, il trattamento con vandetanib non potrà riprendere fino a quando la pressione arteriosa non sia stata normalizzata. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.8).

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con vandetanib, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Pazienti con compromissione renale

Vandetanib va evitato nei pazienti adulti e pediatrici con compromissione renale moderata o severa, 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 compromissione epatica

Vandetanib va evitato nei pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica maggiore di 1,5 volte, rispetto al limite superiore del valore normale), poiché i dati disponibili per questi pazienti sono limitati e la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite. I dati di farmacocinetica ottenuti su volontari, suggeriscono che, nei pazienti con compromissione epatica di entità lieve, moderata o severa, non è necessario alcun adattamento della dose iniziale (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 polmonare interstiziale

Nei pazienti trattati con vandetanib è stata osservata malattia polmonare interstiziale (ILD) e alcuni casi sono stati fatali. Se un paziente mostra sintomi respiratori quali 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 picogrammi/ml

Nei pazienti con un livello di CTN inferiore a 500 picogrammi, il beneficio del trattamento con vandetanib 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. Ad ogni prescrizione, al paziente sarà rilasciata l'apposita Scheda di Allerta Paziente.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico, sulla base delle misurazioni dell'altezza ad ogni visita, tutti i bambini e gli adolescenti, mentre ricevevano vandetanib, hanno mostrato una crescita lineare. Tuttavia, in pazienti pediatrici, non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni farmacocinetiche

Effetto di vandetanib su altri medicinali

In soggetti sani, l'esposizione a midazolam (substrato del CYP3A4) non è stata influenzata quando somministrato insieme ad una singola dose di vandetanib di 800 mg.

Vandetanib è un inibitore del trasportatore del catione organico 2 (OCT2). In soggetti sani con ceppo selvatico (*wild type*) per OCT2, l' $AUC_{(0-t)}$ e la C_{max} di metformina (substrato dell'OCT2), rispettivamente, sono aumentati del 74% e 50% e la CL_R di metformina, quando somministrata insieme a vandetanib, si è ridotta del 52%. Per i pazienti in trattamento concomitante con metformina e vandetanib, è raccomandato un appropriato monitoraggio clinico e/o di laboratorio, poichè tali pazienti potrebbero richiedere una dose più bassa di metformina.

In soggetti sani, l' $AUC_{(0-t)}$ e la C_{max} della digossina (substrato della P-glicoproteina) sono aumentati, rispettivamente, del 23% e del 29%, quando somministrati insieme, a causa della inibizione della P-glicoproteina da parte di vandetanib. Inoltre, l'effetto bradicardico della digossina può aumentare il rischio di vandetanib di prolungare l'intervallo QTc e Torsioni di Punta. Pertanto, per i pazienti in trattamento concomitante con digossina e vandetanib, è raccomandato un appropriato monitoraggio clinico (ad esempio ECG) e / o di laboratorio, poichè tali pazienti potrebbero richiedere una dose più bassa di digossina. (Per il monitoraggio di vandetanib vedere paragrafo 4.2 Posologia e Modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Per quanto riguarda gli altri substrati della P-glicoproteina, come dabigatran, è raccomandato un monitoraggio clinico quando somministrato in combinazione con vandetanib.

Effetti di altri medicinali su vandetanib

In soggetti sani, nessuna interazione clinicamente significativa è stata evidenziata tra vandetanib (ad una dose singola di 300 mg) e il potente inibitore del CYP3A4, itraconazolo (dosi ripetute di 200 mg

una volta al giorno). In soggetti sani di sesso maschile, l'esposizione a vandetanib si è ridotta del 40% quando somministrato insieme al potente induttore del CYP3A4, rifampicina. La somministrazione di vandetanib con potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitata.

In soggetti sani, la C_{max} di vandetanib era diminuita del 15%, mentre, per vandetanib, l' $AUC_{(0-t)}$ non è stata modificata, quando somministrato insieme ad omeprazolo. Per vandetanib, né la C_{max} né l' $AUC_{(0-t)}$ sono stati modificati, quando somministrato insieme con ranitidina. Pertanto, non è necessaria alcuna modifica della dose di vandetanib, quando vandetanib viene somministrato con omeprazolo o ranitidina.

Interazioni farmacodinamiche

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

Medicinali che prolungano l'intervallo QTc

Vandetanib ha mostrato avere un effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc dell'ECG; Torsioni di Punta sono state, non comunemente, riportate. Pertanto, considerando le terapie alternative esistenti, è controindicato o va evitato, l'uso concomitante di vandetanib con medicinali noti anche per prolungare l'intervallo QTc e/o indurre Torsioni di Punta.

- 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, amisulpiride, 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, al fine di monitorare l'intervallo QTc, una valutazione degli elettroliti e ulteriori controlli all'esordio della diarrea o del suo peggioramento.

In pazienti sani, i risultati di uno studio di interazione farmacodinamica e farmacocinetica hanno evidenziato che la co-somministrazione con ondansetron mostrava avere uno scarso effetto 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 va evitato. 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 anomalia.

Antagonisti della vitamina K

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Fertilità

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

In pazienti pediatriche trattate con vandetanib, gli effetti sulla riproduzione non sono noti.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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 2 Reazioni avverse, in accordo con il *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III)*, elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC), secondo il livello del 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 la cui esposizione dei pazienti era nota.

Tabella 2 Reazioni avverse e classificazione sistemica organica
--

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Nasofaringite bronchite, infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie	Infezione polmonare, sepsi, influenza, cistite, sinusite, laringite, follicolite, foruncolo, infezioni micotiche, pielonefrite	Appendicite, infezione stafilococcica, diverticolite, cellulite, ascesso della parete addominale	
<i>Patologie endocrine</i>		Ipotiroidismo		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Appetito ridotto, Ipocalcemia	Ipopotassiemia, ipercalcemia, iperlicemia, disidratazione, iponatriemia	Malnutrizione	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Insonnia, Depressione	Ansia		
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, parestesia, disestesia, capogiro	Tremore, letargia, perdita di coscienza, disturbi dell'equilibrio, disgeusia	Convulsioni, clono, edema cerebrale	
<i>Patologie dell'occhio</i>	Visione offuscata, alterazione strutturale della cornea (inclusi depositi corneali e opacità corneale)	Compromissione della visione, visione con alone, fotopsia, glaucoma congiuntivite, occhio secco, cheratopatia	Cataratta, disturbi dell'accomodazione	
<i>Patologie cardiache</i>	Intervallo QTc dell'ECG prolungato (*) (**)		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		Aneurismi e dissezioni arteriose
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		Epistassi, emottisi, polmonite	Insufficienza respiratoria, polmonite da aspirazione	
<i>Patologie</i>	Dolore	Colite, bocca	Pancreatite,	

<i>gastrointestinali</i>	addominali, diarrea, nausea, vomito, dispepsia	secca, stomatite, disfagia, stipsi, gastrite, emorragia gastrointestinale	peritonite, ileo, perforazione intestinale, incontinenza fecale	
<i>Patologie epatobiliari</i>		Colelitiasi		
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni di fotosensibilità, eruzione cutanea e altre reazioni cutanee (incluse acne, pelle secca, dermatite, prurito), malattie delle unghie	Sindrome da eritrodiseptesia 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 generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Astenia, stanchezza, dolore, edema	Piressia	Guarigione compromessa	
<i>Esami diagnostici</i>	QTc dell'ECG prolungato	Aumento dei livelli sierici di ALT e AST, Peso diminuito, creatinina ematica aumentata	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 trattati con placebo. Il prolungamento QTcF è stato $>$ 20 ms in oltre il 91% dei pazienti, $>$ 60 ms nel 35%, $>$ 100 ms nel 1,7%. L'8% dei pazienti ha 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)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nei pazienti trattati, in monoterapia, con vandetanib si sono manifestati eventi quali Torsioni di Punta, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, malattia polmonare interstiziale (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, quali visione annebbiata, sono comuni. Nei pazienti trattati, esami programmati con la lampada a fessura, hanno evidenziato opacità corneali (cheratopatie verticillate); tuttavia, nei pazienti in trattamento con vandetanib, non è richiesto l'esame periodico con la lampada a fessura.

Nei pazienti trattati con vandetanib, a diversa durata di esposizione, i livelli mediani di emoglobina erano aumentati di 0,5-1,5 g/dl rispetto al valore basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Popolazione pediatrica:

I dati dello studio clinico pediatrico con vandetanib nel MTC (vedere paragrafo 5.1), ottenuti durante lo sviluppo del prodotto, sono limitati a 16 pazienti di età compresa fra 9 e 17 anni con carcinoma midollare della tiroide ereditario (Studio IRUSZACT0098). Mentre la dimensione dello studio è piccola a causa della rarità del MTC nei bambini, lo studio è considerato rappresentativo della popolazione oggetto dello studio. In questo studio, i risultati di sicurezza sono consistenti col profilo di sicurezza di vandetanib in pazienti adulti con MTC. Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nella popolazione pediatrica.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio con vandetanib, non esiste un trattamento specifico e non sono stati stabiliti i possibili sintomi di un sovradosaggio. Negli studi nei volontari sani e nei pazienti, un aumento della frequenza e della gravità di alcune reazioni avverse, quali eruzione cutanea, diarrea e ipertensione, è stato osservato a dosi multiple di 300 mg o più. Inoltre, deve essere considerata la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QTc e l'insorgenza di Torsioni di Punta. In studi clinici in pazienti pediatrici, non sono state usate dosi di vandetanib maggiori di 150 mg/m².

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 manifestato 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 ed effetti farmacodinamici

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

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

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 in una varietà di modelli umani di xenotrapianto di tumori in topi atimici.

Vandetanib, *in vivo*, ha inibito anche la crescita di xenotrapianti di tumori MTC.

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

Efficacia clinica negli adulti

Dati clinici nel MTC

E' stato eseguito uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio 58), per dimostrare la sicurezza e l'efficacia di vandetanib 300 mg versus placebo. Tale studio ha incluso 331 pazienti con MTC localmente avanzato o metastatico, non reseccabile chirurgicamente. Sono stati arruolati solo i pazienti con CTN ≥ 500 picogrammi/ml (unità convenzionale) o $\geq 146,3$ picomoli/L (unità standard internazionale). Tra i pazienti arruolati nello studio, 10 pazienti del gruppo vandetanib e 4 del gruppo placebo (4% di tutti i pazienti) presentavano un punteggio della scala di valutazione dello stato di validità generale di un paziente, (*World Health Organization performance status (WHO PS)*), ≥ 2 e 28 pazienti del gruppo vandetanib (12,1%) e 10 del gruppo placebo (10,1%) avevano compromissione cardiaca. La compromissione cardiaca era definita come pazienti con precedenti di anomalie cardiovascolari.

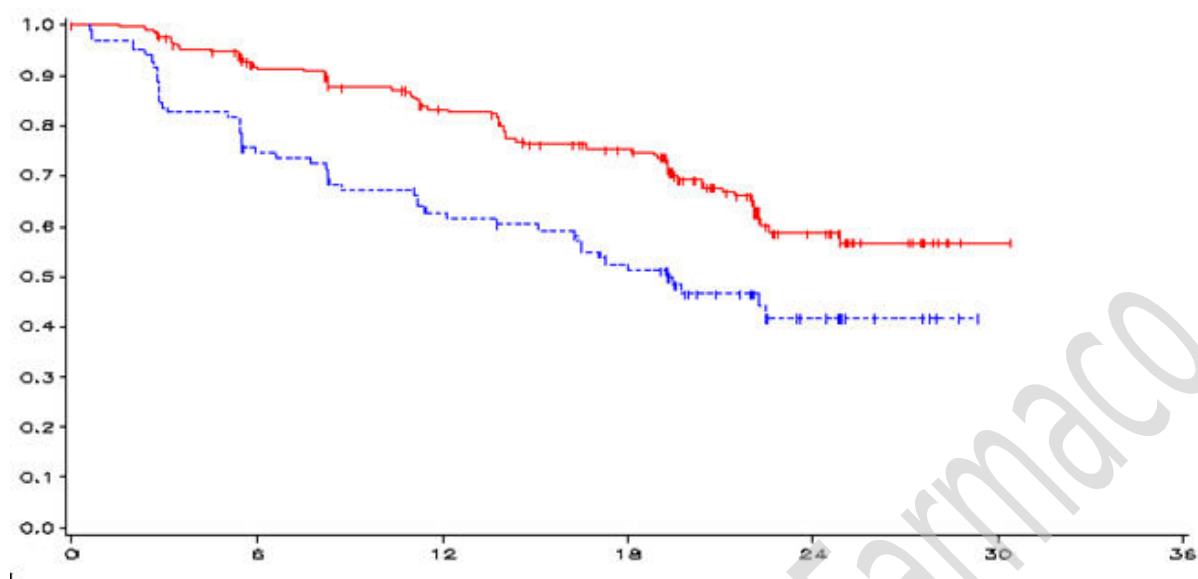
L'obiettivo primario di questo studio era quello di dimostrare un aumento nella sopravvivenza, libera da progressione (PFS), nei pazienti trattati con vandetanib, rispetto a placebo. Gli obiettivi secondari (*secondary endpoints*) erano rappresentati dalla valutazione della percentuale di risposta obiettiva complessiva (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, durata della risposta (DOR), tempo di peggioramento del dolore, basato sulla scala del peggioramento del dolore "*Brief Pain Inventory (BPI)*", e sopravvivenza complessiva (OS). L'obiettivo primario di PFS, ORR e DCR era basato su una revisione in cieco, centralizzata, indipendente dei dati di esami per immagini. Come obiettivo secondario, è stata anche valutata la risposta biochimica a vandetanib, confrontata con placebo, misurata tramite i livelli di CTN e di CEA.

I pazienti sono stati trattati con vandetanib o placebo, fino al raggiungimento della progressione obiettiva della malattia. In base alla valutazione dello sperimentatore, al raggiungimento della progressione obiettiva della malattia, i pazienti interrompevano il trattamento dello studio in cieco e potevano essere trattati con vandetanib in aperto. 28 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. 14 (50%) dei 28 pazienti che avevano interrotto vandetanib per un evento avverso, lo hanno interrotto senza riduzione della dose. 5 (83%) dei 6 pazienti con moderata compromissione renale, che sono stati trattati con vandetanib, causa reazione avversa, hanno avuto una riduzione della dose a 200 mg; 1 paziente ha richiesto un'ulteriore riduzione a 100 mg.

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

Per i pazienti randomizzati del gruppo vandetanib, la mediana della PFS non è stata raggiunta; tuttavia, sulla base di modelli statistici dei dati osservati fino al 43° percentile, si prevede che la mediana della PFS 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 mediana della PFS 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 trattati con vandetanib e di 63 (63%) nei pazienti randomizzati trattati con placebo. Nel gruppo vandetanib, un totale di 73 pazienti (32%), manifestava una progressione della malattia: 64 (28%) progressione, in accordo ai criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) e 9 (4%) per morte in assenza di 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%) progressione, in accordo ai criteri RECIST e 5 (5%) per morte in assenza di progressione. I rimanenti 49 pazienti (49%) erano censorizzati nell'analisi PFS.

Figura 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-ordinate=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	mediana della PFS	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			

Lo stato di sopravvivenza e la mediana della sopravvivenza finale globale (81,6 mesi nel braccio vandetanib e 80,4 mesi nel braccio placebo), erano simili nei due bracci di trattamento. Non vi sono state differenze statisticamente significative nella OS finale (HR 0,99, 95,002% IC 0,72, 1,38, p=0,9750). I risultati devono essere interpretati con cautela per l'alta percentuale di pazienti, nel braccio placebo, che sono passati al trattamento in aperto con vandetanib (79,0% [79/100] dei pazienti).

La maggior parte (95% dei pazienti) aveva una malattia metastatica. 14 pazienti trattati con vandetanib e 3 con placebo avevano solamente una malattia localmente avanzata, non operabile. Nei pazienti con malattia localmente avanzata, non operabile e senza metastasi, esiste una limitata esperienza clinica con vandetanib.

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

Tabella 3: Sintesi degli altri risultati di efficacia, nello studio 58

ORR^a	N	Percentuale di risposta	OR^b	IC 95%	Valore di p
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR^a	N	Percentuale di risposta	OR^b	IC 95%	Valore di p
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
RISPOSTA DI CTN	N	Percentuale di risposta	OR^b	IC 95%	Valore di p
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
RISPOSTA DI CEA	N	Percentuale di risposta	OR^b	IC 95%	Valore di p
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			
SOPRAVVIVENZA GLOBALE	N	Mediana di OS	HR^c	IC 95%	p-value
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 mesi	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 mesi			

^a Percentuale di risposta globale = risposta completa + parziale. Percentuale di controllo della malattia = percentuale di risposta + malattia stabile a 24 settimane. L'analisi secondo l'Intenzione a Trattare (*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, utilizzando il trattamento come unico fattore.

^c HR = *Hazard Ratio*. Un valore < 1 è in favore di vandetanib. L'analisi è stata effettuata usando il test dei ranghi logaritmici (*log rank test*), utilizzando il trattamento come unico fattore.

N=Numero di eventi/numero di pazienti randomizzati;

Per vandetanib è stato osservato un vantaggio statisticamente significativo relativamente all'obiettivo secondario (secondary endpoint), riguardante il tempo di peggioramento del dolore (derivato da un obiettivo composito che, in base alla scala BPI, ha preso in considerazione il punteggio del peggioramento del dolore 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). Per l'*endpoint* esplorativo riguardante la diarrea (riportato come frequenza di evacuazione), non sono state osservate differenze statisticamente significative.

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 sulla reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*) (PCR) per la mutazione M918T, e la sequenziazione diretta del DNA per le mutazioni negli esoni 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (siti della mutazione M918T), di tutti i pazienti sporadici per i quali il DNA era disponibile (297/298).

Comunque, in un'ampia proporzione di pazienti non si è potuto testare lo stato del RET (principalmente a causa della mancanza di disponibilità dei risultati per la sequenziazione 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: rispettivamente, 51,8% vs 35,9%. 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 analisi a posteriori (*post-hoc analysis*) dello studio principale 58, del sottogruppo con stato RET negativo, basato sull'assenza di mutazione M918T. Un paziente veniva considerato portatore della 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, possano 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 4.

Tabella 4: Sintesi dei risultati di efficacia in un 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 (<i>endpoint</i>) PFS HR	0,45 (0,26,0,78)	0,57 (0,29,1,13)
Intervallo di confidenza (95%)		

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

Popolazione pediatrica

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 (MTC) ereditario (vedere 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Efficacia clinica in pazienti pediatrici:

Uno studio, condotto in un singolo centro, in aperto, di fase I/II ad un singolo braccio (Studio IRUSZACT0098), ha valutato l'attività di vandetanib in 16 pazienti con MTC ereditario localmente avanzato non resecabile o metastatico.

Le caratteristiche dei pazienti all'ingresso nello studio erano le seguenti: età media 14,2 anni (intervallo 9-17 anni), 50% femmine, 50% maschi, il 93,8% erano bianchi, il 26,7% ispanici e il 6,3% neri. La maggior parte dei pazienti (81,3%) era stata sottoposta a tiroidectomia parziale o totale prima dell'ingresso nello studio. La dose iniziale di vandetanib è stata di 100 mg/m²/die per tutti i pazienti tranne uno che ha iniziato la terapia con 150 mg/m²/die. Dopo aver ben tollerato i primi 1 o 2 cicli di terapia (1 ciclo = 28 giorni), i rimanenti pazienti hanno continuato la terapia con 100 mg/m²/die. Il risultato primario di efficacia era la risposta obiettiva globale (*Objective response rate (ORR)*) secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.0*). Il tasso di risposta obiettiva osservato era del 43,8%, in tutti i casi si trattava di risposte parziali. Il 31,3% dei pazienti aveva malattia stabile per almeno 8 settimane. Il Tasso di

Controllo della Malattia comprendente la miglior risposta o la stabilizzazione della malattia \geq 24 settimane era del 75,0%. In questo studio non vi è esperienza con Caprelsa in pazienti di età compresa fra 5-8 anni.

Questo 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 raggiunto, in genere, dopo la dose con una mediana di 6 ore, con un intervallo di 4-10 ore. Dopo dosi multiple, le concentrazioni di vandetanib aumentano di circa 8 volte raggiungendo lo stato stazionario (*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% (intervallo 92,2-95,7%). Nei pazienti con MTC, alla dose di 300 mg, la farmacocinetica di vandetanib è caratterizzata da un volume di distribuzione di circa 7450 l.

Biotrasformazione

Dopo una dose orale di ¹⁴C-vandetanib, nel plasma, urine e feci, sono stati rilevati vandetanib immodificato e i suoi metaboliti, vandetanib-N-ossido e N-desmetil-vandetanib. Un glucuronide coniugato è stato rilevato 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 con concentrazioni di circa 11% e 1,4% di quelle di vandetanib.

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione 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).

Compromissione epatica

In volontari, uno studio di farmacocinetica con dose singola, ha indicato che la compromissione epatica non modifica l'esposizione a vandetanib. Esistono dati limitati nei pazienti con compromissione 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 modificata dal cibo.

Farmacocinetica nella popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di vandetanib in pazienti pediatriche con MTC di età 9-17 anni erano simili a quelli negli adulti. L'esposizione a vandetanib in bambini di età fra 5-8 anni, con indicazioni correlate al glioma, era simile ai pazienti con MTC di età 9-18 anni. La somministrazione di 100 mg/m²/die della posologia indicata (in funzione della BSA) in pazienti pediatriche, dà una esposizione simile a quella ottenibile negli adulti con 300 mg al giorno.

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 osservati emesi, perdita di peso e diarrea nel cane, e displasia epifisaria in cani giovani e ratti, con placca epifisaria aperta. Nei ratti, si sono osservati effetti su denti, reni e pelle. Tali effetti, che si sono manifestati a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti, erano in gran parte reversibili entro 4 settimane dalla interruzione della somministrazione, ed erano attribuibili all'inibizione del recettore per il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) o dell'EGFR.

Nei cani, gli effetti osservati in altri studi 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 mostrato di ritardare la cicatrizzazione, ma non di impedirla. Inoltre, in un saggio di citotossicità *in vitro*, vandetanib ha mostrato di avere un potenziale fototossicità. In un modello animale di cicatrizzazione, i topi trattati con vandetanib mostravano ridotta resistenza alla riapertura delle ferite, rispetto al controllo. Tale evidenza 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 è stato sottoposto ad interventi chirurgici mentre assumevano vandetanib e non sono state segnalate complicanze relative alla guarigione delle ferite.

Tossicità riproduttiva

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

Nei ratti, era evidente la tossicità embriofetale, come anche perdita del feto, ritardo dello sviluppo fetale, anomalie di vasi cardiaci e ossificazione precoce di alcune ossa del cranio. Nei ratti, in uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, 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 dei cuccioli. A seguito del trattamento di ratti in allattamento, vandetanib veniva escreto nel latte materno e ritrovato nel plasma dei cuccioli.

Cancerogenicità

Vandetanib non ha mostrato un potenziale effetto cancerogeno in uno studio di 6 mesi di cancerogenicità in topi transgenici rasH2. Uno studio di 2 anni di cancerogenicità nei ratti è stato compromesso da una bassa sopravvivenza nel gruppo di femmine trattate ad alta dose e dalla limitata esposizione degli animali a vandetanib; tuttavia non si sono osservati effetti cancerogeni nei rimanenti animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Calcio fosfato dibasico 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

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Paesi Bassi

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

EU/1/11/749/001
EU/1/11/749/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 17 Febbraio 2012
Data del rinnovo più recente: 15 Gennaio 2019

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**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca UK Ltd
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Regno Unito

O

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk, CB9 8PU
Regno Unito

O

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford, Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Risk Management Plan (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di CAPRELSA in ciascun Stato Membro, il Titolare dell'autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve concordare il contenuto ed il formato del programma educativo, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e tutti gli altri aspetti del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Il Titolare dell'AIC deve assicurare che in ciascuno Stato Membro in cui CAPRELSA è commercializzato, tutti gli operatori sanitari, i pazienti e coloro che se ne prendono cura che potrebbero prescrivere, dispensare ed utilizzare Caprelsa abbiano accesso o abbiano ricevuto:

Pacchetto Educazionale contenente:

Operatori Sanitari

- Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto (RCP);
- Materiale Educazionale comprendente:
 - Informazioni sui rischi associati a Caprelsa:
 - Prolungamento del QTc e Torsioni di Punta;
 - Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES);
 - Sviluppo osseo e dei denti anormale, nei pazienti pediatrici;
 - Errori terapeutici nella popolazione pediatrica.
 - Guida per i medici sul dosaggio e monitoraggio per i pazienti pediatrici
- Guida sul dosaggio e monitoraggio per i pazienti pediatrici e per le persone che se ne prendono cura
- Foglio Illustrativo;
- Schede di Allerta per il Paziente.

Pazienti/Persone che se ne prendono cura

- Guida sul dosaggio e monitoraggio per i pazienti pediatrici e per le persone che se ne prendono cura;
- Foglio Illustrativo;
- Schede di Allerta per il Paziente.

Il **materiale educativo per gli Operatori Sanitari** deve includere i seguenti elementi chiave:

Prolungamento del QTc e Torsioni di Punta

- CAPRELSA prolunga l'intervallo QTc e può causare Torsioni di Punta e morte improvvisa
- Il trattamento con CAPRELSA 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 di Punta siano stati corretti.
- La necessità di un ECG e dei livelli sierici di potassio, calcio e magnesio e dell'ormone tireostimolante (TSH) e i tempi 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 CAPRELSA. Il farmaco può essere assunto nuovamente, con una dose ridotta, dopo che si sia avuta conferma che l'intervallo QTc dell'ECG è tornato 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 CAPRELSA è controindicata o non raccomandata.

- Ruolo e uso della Scheda di Allerta per il Paziente.

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, disturbi visivi, confusione o funzioni mentali alterate. Una 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 averne consapevolezza e le relative azioni da intraprendere;
- Il ruolo e l'utilizzo della Scheda di Allerta per il Paziente.

Sviluppo osseo e dei denti anormale nei pazienti pediatrici

- In studi clinici condotti nei bambini e negli adolescenti, è stato visto che vandetanib non ne compromette la crescita lineare;
- In studi non clinici, vandetanib ha mostrato un effetto avverso sulla crescita tissutale che necessita di vascolarizzazione, quale la crescita di denti e placche ;
- Nella popolazione pediatrica, necessità di stretto monitoraggio delle anomalie dei denti e delle ossa.

Errori terapeutici nella popolazione pediatrica

La **Guida per i medici su dosaggio e monitoraggio, per i pazienti pediatrici**, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Come si calcola la dose di CAPRELSA per bambini e adolescenti;
- Regimi posologici secondo l'area di superficie corporea (BSA) del paziente, inclusa una rappresentazione grafica del regime posologico ogni due settimane, in funzione della BSA;
- Come si usa/somministra CAPRELSA;
- Istruzioni su come usare la guida su dosaggio e monitoraggio e il promemoria giornaliero per i pazienti pediatrici e le persone che se ne prendono cura.

La **Guida su dosaggio e monitoraggio per i pazienti pediatrici e le persone che se ne prendono cura**, deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Cos'è CAPRELSA, per quale tipo di trattamento, come è somministrato;
- Come si calcola la dose di CAPRELSA;
- Quali sono gli eventi avversi associati a CAPRELSA e quale monitoraggio è richiesto;
- Come si usa la tabella del promemoria giornaliero (inclusi gli esempi di promemoria giornalieri compilati);
- Promemoria giornaliero generale per 14 giorni e copie in bianco del promemoria giornaliero, da compilare

La **Scheda di Allerta per il Paziente** deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Informazioni sul rischio di Prolungamento del QTc e Torsioni di Punta, e Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES);
- Segni e sintomi relativi a problemi di sicurezza e quando rivolgersi ad un operatore sanitario;
- Non interrompere l'assunzione di CAPRELSA, o cambiare la dose, senza consultare il medico prescrittore;
- Recapiti per contattare il medico prescrittore di CAPRELSA.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
<p>Per confermare l'efficacia e la sicurezza di Caprelsa nei pazienti RET-negativi, il Titolare dell'AIC deve presentare:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="175 353 1098 555">1. il rapporto dello studio clinico D4200C00104, uno studio osservazionale che include un braccio retrospettivo per valutare il Beneficio/Rischio di vandetanib (CAPRELSA) 300 mg in pazienti negativi per mutazione RET e positivi per mutazione RET con cancro della tiroide localmente avanzato/metastatico (MTC) sintomatico, aggressivo, sporadico, non resecabile<li data-bbox="175 589 1098 689">2. la rivalutazione dell'efficacia del trattamento nei pazienti RET-negativi in base ad una nuova analisi dei campioni tumorali archiviati dallo studio registrativo D4200C0058.	3Q 2020

Agenzia Italiana del Farmaco