

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Caprelsa 100 mg comprimidos recubiertos con película. Caprelsa 300 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Caprelsa 100 mg comprimidos. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de vandetanib. Caprelsa 300 mg comprimidos. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de vandetanib. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Caprelsa 100 mg comprimidos. El comprimido de Caprelsa 100 mg es redondo, biconvexo, comprimido blanco recubierto con película y con "Z100" impreso por un lado. Caprelsa 300 mg comprimidos. El comprimido de Caprelsa 300 mg es ovalado, biconvexo, comprimido blanco recubierto con película y con "Z300" impreso por un lado. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Caprelsa está indicado para el tratamiento del cáncer medular de tiroides (CMT) agresivo y sintomático en pacientes con enfermedad no reseccable localmente avanzada o metastásica. Caprelsa está indicado en adultos, adolescentes y niños de 5 años y mayores. Para pacientes en los que la mutación del oncógeno Reorganizado durante la Transfección (RET) no se conoce o es negativa, antes de la decisión individual de tratamiento se debe tener en cuenta un posible beneficio menor (ver información importante en sección 4.4). **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en el tratamiento de CMT y en el empleo de medicamentos antineoplásicos, así como con experiencia en la evaluación del electrocardiograma (ECG). Sólo se permite una entrega por prescripción. Se requiere una nueva prescripción para una entrega posterior. Si se olvida una dosis, se debe tomar tan pronto como el paciente se acuerde. Si hay menos de 12 horas hasta la siguiente dosis, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar una dosis olvidada. Se debe entregar a los pacientes tratados con Caprelsa la tarjeta de información para el paciente y deben ser informados sobre los riesgos de este medicamento (ver también prospecto). **Posología para CMT en pacientes adultos.** La dosis recomendada es 300 mg una vez al día, tomada con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. **Ajustes de dosis en pacientes adultos con CMT.** Se debe evaluar cuidadosamente el intervalo QTc antes del inicio del tratamiento. En el caso de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, la dosis con vandetanib debe interrumpirse al menos temporalmente y reanudarse a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o haya mejorado a CTCAE grado 1 (ver sección 4.4). La dosis diaria de 300 mg puede reducirse a 200 mg (dos comprimidos de 100 mg), y después a 100 mg si fuese necesario. El paciente debe ser monitorizado apropiadamente. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas incluyendo una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente (ver sección 4.4). **Posología en pacientes pediátricos con CMT.** La administración en pacientes pediátricos se debe basar en el ASC en mg/m². A los pacientes pediátricos tratados con Caprelsa y a los cuidadores de los pacientes se les debe dar la guía de dosificación e informar sobre la dosis correcta que debe ser tomada con la prescripción inicial y cada ajuste de dosis posterior. La pauta posológica recomendada y las modificaciones de la pauta se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Nomograma de administración para Pacientes Pediátricos con CMT

ASC (m ²)	Dosis de inicio (mg) ^a	Aumento de dosis (mg) ^b cuando la dosis de inicio es bien tolerada después de 8 semanas	Reducción de dosis (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 cada dos días	100 diariamente	-
0,9 - <1,2	100 diariamente	Programa de 7 días: 100-200-100-200-100-200-100	100 cada dos días
1,2 - <1,6	Programa de 7 días: 100-200-100-200-100-200-100	200 diariamente	100 diariamente
≥ 1,6	200 diariamente	300 diariamente	Programa de 7 días: 100-200-100-200-100-200-100

^a La dosis de inicio es la dosis a la cual se debe iniciar el tratamiento.

^b No se han utilizado dosis mayores de vandetanib de 150 mg/m² en ensayos clínicos en pacientes pediátricos.

^c Los pacientes con una reacción adversa que requieran una reducción de la dosis deben dejar de tomar vandetanib durante al menos una semana. La administración se puede reanudar con una dosis reducida a partir de la recuperación completa de las reacciones adversas.

Ajustes de dosis en pacientes pediátricos con CMT. • En el caso de CTCAE grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, se debe interrumpir la administración con vandetanib al menos temporalmente y reanudar a una dosis reducida cuando la toxicidad se haya resuelto o haya mejorado a CTCAE grado 1. • Los pacientes que están con la dosis de inicio (^a en la Tabla 1), deben empezar de nuevo con la dosis reducida (^c en la Tabla 1). • Los pacientes que están con aumento de dosis (^b en la Tabla 1), deben empezar de nuevo con la dosis de inicio (^a en la Tabla 1). Si ocurre otro caso de criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, la administración con Caprelsa se debe interrumpir al menos temporalmente y reanudar a una dosis reducida (^c en la Tabla 1) cuando la toxicidad se haya resuelto o mejorado a CTCAE grado 1. • Si ocurre un nuevo caso de CTCAE grado 3 o toxicidad mayor o prolongación del intervalo QTc del ECG, se debe interrumpir la administración con vandetanib, de forma permanente. El paciente se debe controlar de forma adecuada. Debido a la semivida de 19 días, puede que las reacciones adversas que incluyen una prolongación del intervalo QTc no se resuelvan rápidamente (ver sección 4.4). **Duración.** Vandetanib se puede administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que los beneficios de la continuación del tratamiento no compensen los riesgos, teniendo en cuenta de esta manera la gravedad de los efectos adversos (ver sección 4.8) en relación con el grado de estabilización clínica del estado del tumor. **Poblaciones especiales de pacientes. Población pediátrica.** Caprelsa no se debe administrar a niños menores de 5 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Caprelsa en niños menores de 5 años. No hay datos disponibles. No hay experiencia en pacientes pediátricos con CMT hereditario menores de 9 años. La administración a pacientes de edades entre 5 y 18 años se debe hacer de acuerdo con el nomograma en la Tabla 1. No se han utilizado dosis de vandetanib superiores a 150 mg/m² en estudios clínicos en pacientes pediátricos. **Pacientes de edad avanzada.** No se requiere ajuste en la dosis inicial para pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos clínicos limitados en pacientes mayores de 75 años con CMT. **Insuficiencia renal en pacientes adultos con CMT.** Un estudio de farmacocinética en voluntarios con insuficiencia renal leve, moderada y grave muestra que la exposición a vandetanib tras una sola dosis se eleva hasta 1,5, 1,6 y 2 veces respectivamente en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 a < 50 ml/min) y grave (aclaramiento por debajo de 30 ml/min) en el momento inicial. Los datos clínicos sugieren que no se requiere un cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve. Los datos con 300 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada son limitados: se necesita disminuir la dosis a 2,5 veces el LSR, o mayor que 5,0 veces el LSR si el médico determina que está relacionado con metástasis hepática, debido a que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia con esta dosis (ver sección 4.4). No se recomienda el uso de vandetanib en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia. **Insuficiencia renal en pacientes pediátricos con CMT.** No hay experiencia con el uso de vandetanib en pacientes pediátricos con insuficiencia renal. Teniendo en cuenta los datos disponibles en pacientes adultos con insuficiencia renal: • No se recomienda modificar la dosis inicial en pacientes pediátricos con insuficiencia renal leve. • La reducción de la dosis como se especifica en la Tabla 1 se puede utilizar en pacientes pediátricos con insuficiencia renal moderada. El tratamiento individual del paciente será requerido por el médico, especialmente en pacientes pediátricos con baja ASC. • Vandetanib no está recomendado en pacientes pediátricos con insuficiencia renal grave. **Insuficiencia hepática.** Vandetanib no está recomendado para uso en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor que 1,5 veces el límite superior de referencia (LSR), este criterio no se aplica a los pacientes con Enfermedad de Gilbert y la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), o fosfatasa alcalina (FA) superior a 2,5 veces el LSR, o mayor que 5,0 veces el LSR si el médico determina que está relacionado con metástasis hepática), debido a que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia (ver sección 4.4). Los datos farmacocinéticos de voluntarios sugieren que no se requiere un cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. **Forma de administración.** Para pacientes que presenten problemas para tragar, los comprimidos de vandetanib se pueden dispersar en medio vaso de agua no carbonatada. No deben usarse otros líquidos. Sin triturarlo, se echa el comprimido en el agua, se remueve hasta que se disperse (aproximadamente 10 minutos) y la dispersión resultante se bebe inmediatamente. Los restos que queden en el vaso se mezclan con medio vaso de agua, y se beben. El líquido también puede ser administrado a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía. **4.3 Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Síndrome del QTc largo congénito. • Pacientes con un intervalo QTc por encima de 480 ms. • El uso concomitante de vandetanib con los siguientes medicamentos que se sabe que prolongan también el intervalo QTc y/o inducen "Torsades de pointes": arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, antiarrítmicos Clase IA y III (ver sección 4.5). • Lactancia (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** En vista de los riesgos asociados, es importante limitar el uso de vandetanib a pacientes que están en una necesidad real de tratamiento, es decir con un desarrollo sintomático-agresivo de la enfermedad. Tanto la enfermedad sintomática como la enfermedad progresiva sola, no es suficiente para dar lugar a la necesidad de tratamiento con vandetanib. La tasa de cambio en niveles de biomarcadores tales como calcitonina (CTN) y/o antígeno carcinoembrionario (CEA), así como la tasa de cambio del volumen del tumor durante la espera en observación, podrían ayudar a identificar no sólo pacientes en necesidad de tratamiento sino también el momento óptimo para comenzar este tratamiento con vandetanib.

Prolongación del QTc y "Torsades de Pointes". Vandetanib a una dosis de 300 mg está asociado a una prolongación en el QTc sustancial y dependiente de la concentración (media 28 ms, mediana 35 ms). Las primeras prolongaciones del QTc tuvieron lugar más frecuentemente en los 3 primeros meses de tratamiento, pero continuaron ocurriendo por primera vez tras este tiempo. La semivida de vandetanib (19 días) hace que esta prolongación en el intervalo QTc sea particularmente problemática (ver sección 4.8). A una dosis de 300 mg al día en el CMT, se observó una prolongación del QTc del ECG por encima de 500 ms en el 11% de los pacientes en un estudio fase III. La prolongación del QTc del ECG parece ser dosis dependiente. En pacientes a los que se ha administrado 300 mg diarios de vandetanib, se han comunicado con poca frecuencia "Torsades de pointes" y taquicardia ventricular. El riesgo de "Torsades" puede aumentar en pacientes con desequilibrio electrolítico (ver sección 4.8). No se debe iniciar el tratamiento con vandetanib en pacientes cuyo intervalo QTc del ECG es mayor de 480 ms. No debe administrarse vandetanib a pacientes con historial de "Torsades de pointes". No se ha estudiado vandetanib en pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente. Se debe obtener un ECG, y los niveles séricos de potasio, calcio y magnesio y hormona estimulante del tiroides (TSH) al inicio, en las semanas 1, 3, 6 y 12 tras el inicio del tratamiento y después cada 3 meses durante un periodo de al menos un año. Este esquema debe aplicarse al periodo tras la reducción de la dosis debido a la prolongación del QTc y tras la interrupción de la dosis durante más de dos semanas. También deben obtenerse los ECGs y los análisis de sangre durante este periodo y posteriormente, según esté clínicamente indicado. Se debe continuar con la monitorización frecuente del intervalo QTc del ECG. Se deben mantener el potasio sérico, el magnesio sérico y el calcio sérico dentro del rango normal para reducir el riesgo de prolongación del QTc del ECG. En el caso de diarrea, aumento de diarrea/deshidratación, desequilibrio electrolítico y/o función renal alterada, se requiere especialmente la monitorización adicional del QTc, electrolitos y función renal. Si el QTc aumenta notablemente pero permanece por debajo de 500 ms, se debe buscar asesoramiento del cardiólogo. La administración de vandetanib con sustancias que se sabe que prolongan el intervalo QTc del ECG, está contraindicada o no se recomienda (ver secciones 4.3 y 4.5). No se recomienda el uso concomitante de vandetanib con ondansetrón (ver sección 4.5). **Los pacientes que desarrollen un solo valor de un intervalo QTc de ≥500 ms deben interrumpir el tratamiento con vandetanib. Se puede reanudar la administración a una dosis reducida tras haber confirmado la recuperación del intervalo QTc del ECG al estado de pretratamiento y haber corregido el posible desequilibrio electrolítico.**

Síndrome de encefalopatía posterior reversible, SEPR (Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible-SLPR). SEPR es un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante una RM cerebral, que se ha observado poco frecuentemente con el tratamiento de vandetanib en combinación con quimioterapia. También se ha observado SEPR en pacientes en tratamiento con vandetanib como monoterapia. Este síndrome debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que presente ataques, cefalea, alteraciones visuales, confusión o función mental alterada. Se debe realizar una RM cerebral en cualquier paciente que presente ataques, confusión o estado mental alterado. **Estado del oncógeno Reorganizado durante la Transfección (RET).** Los pacientes sin mutación del RET pueden obtener un beneficio menor del tratamiento con vandetanib y el balance beneficio/riesgo para este grupo de pacientes puede por lo tanto diferir de aquel del grupo con mutaciones del RET. Para pacientes cuyo estado mutacional del RET pudiera ser negativo, antes de decisiones individuales de tratamiento se debe tener en cuenta un posible beneficio menor y se debe considerar cuidadosamente el empleo de vandetanib debido a los riesgos relacionados con este tratamiento. Por ello, se recomienda la determinación de mutación del RET. Al establecer el estado mutacional del RET, se debe obtener las muestras de tejido si es posible en el momento del inicio del tratamiento mejor que en el momento del diagnóstico (ver sección 4.1). **Reacciones cutáneas.** Se ha observado erupción y otras reacciones cutáneas incluyendo reacciones de fotosensibilidad y síndrome de eritodisestesia palmo-plantar en pacientes que han recibido vandetanib. Las reacciones cutáneas leves a moderadas se pueden manejar con tratamiento sintomático, o mediante reducción o interrupción de la dosis. Para las reacciones cutáneas más graves (como el síndrome de Stevens-Johnson), se recomienda derivar al paciente a buscar asesoramiento médico urgente. Se debe tener precaución con la exposición al sol empleando ropa protectora y/o pantalla solar debido al riesgo potencial de reacciones de fototoxicidad asociadas al tratamiento con vandetanib. **Diarrea.** La diarrea es un síntoma relacionado con la enfermedad así como una reacción adversa conocida de vandetanib. Se recomiendan agentes antidiarreicos de rutina para su tratamiento. Se deben monitorizar más frecuentemente el QTc y los electrolitos séricos. Si se presenta diarrea grave (CTCAE grado 3-4), se debe interrumpir vandetanib hasta que la diarrea mejore. Tras la mejoría, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida (ver secciones 4.2 y 4.8). **Hemorragia.** Se debe tener precaución al administrar vandetanib a pacientes con metástasis cerebrales, ya que se ha notificado hemorragia intracranial. **Insuficiencia cardíaca.** Se ha observado insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con vandetanib. Puede ser necesaria la interrupción temporal o permanente de la terapia en pacientes con insuficiencia cardíaca. Puede que no sea reversible tras la interrupción de vandetanib. Algunos casos han sido mortales. **Hipertensión.** Se ha observado hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas, en pacientes tratados con vandetanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar apropiadamente. Si la presión arterial elevada no se puede controlar con tratamiento clínico, no se debe reanudar vandetanib hasta que dicha presión arterial esté controlada clínicamente. Puede ser necesaria una reducción de dosis (ver sección 4.8). **Aneurisma y disecciones arteriales.** El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con vandetanib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma. **Pacientes con insuficiencia renal.** No se recomienda el uso de vandetanib en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal moderada o grave ya que los datos son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia (ver sección 4.2). **Pacientes con insuficiencia hepática.** Vandetanib no está recomendado para uso en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica mayor que 1,5 veces el límite superior normal), debido a que los datos en estos pacientes son limitados, y no se ha establecido la seguridad y eficacia. Los datos farmacocinéticos de voluntarios sugieren que no se requiere un cambio en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 4.2). **Elevaciones de alanina aminotransferasa.** Frecuentemente tienen lugar elevaciones de la alanina aminotransferasa en pacientes tratados con vandetanib. La mayoría de estos aumentos se resuelven mientras se continúa el tratamiento, otros se resuelven normalmente tras 1-2 semanas de interrupción de la terapia. Se recomienda la monitorización periódica de la alanina aminotransferasa. **Enfermedad pulmonar intersticial.** Se ha observado Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) en pacientes tratados con vandetanib y algunos casos han sido mortales. Si un paciente presenta síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, se debe interrumpir vandetanib e iniciar una investigación inmediata. Si se confirma la EPI, vandetanib debe interrumpirse permanentemente y el paciente debe ser tratado de forma apropiada. **Inductores del CYP3A4.** Se debe evitar el uso concomitante de vandetanib con inductores potentes del CYP3A4 (tales como rifampicina, Hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital) (ver sección 4.5). **CTN menor que 500 pg/ml.** No se ha determinado el beneficio de vandetanib en pacientes con CTN menor que 500 pg/ml, por lo que se debe considerar cuidadosamente su uso en dichos pacientes debido a los riesgos relacionados con el tratamiento con este fármaco. **Tarjeta de Información para el Paciente.** Todos los prescriptores de Caprelsa deben estar familiarizados con la información del Médico y las Guías de Tratamiento. El

prescriptor debe comentar con el paciente los riesgos de la terapia de Caprelsa. Se entregará al paciente la Tarjeta de Información para el Paciente con cada prescripción. **Población pediátrica.** Teniendo en cuenta las mediciones de la altura en todas las visitas, todos los niños y adolescentes en un ensayo pediátrico demostraron un crecimiento lineal mientras recibían vandetanib. Sin embargo, no están disponibles los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Interacciones farmacocinéticas. Efecto de vandetanib sobre otros medicamentos.** En sujetos sanos, la exposición a midazolam (sustrato del CYP3A4) no se vio afectada cuando se administró junto con una dosis única de 800 mg de vandetanib. Vandetanib es un inhibidor del transportador 2 de catión orgánico (OCT2). En sujetos sanos con OCT2 no mutado, el AUC₍₀₋₁₂₎ y la C_{max} para metformina (sustrato del OCT2) aumentaron un 74% y 50% respectivamente y el CL_R de metformina decreció un 52% cuando se administró junto con vandetanib. En los pacientes que reciben de manera concomitante metformina y vandetanib, se recomienda un seguimiento clínico y/o de laboratorio apropiado, ya que tales pacientes pueden requerir una dosis menor de metformina. En sujetos sanos, el AUC₍₀₋₁₂₎ y la C_{max} de digoxina (sustrato de la P-gp) aumentaron un 23% y 29% respectivamente, cuando se administraron conjuntamente, debido a la inhibición de la P-gp por vandetanib. Además, el efecto bradicárdico de digoxina puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc y Torsades de Pointes de vandetanib. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento clínico (ej: ECG) y/o de laboratorio apropiado en los pacientes que reciben de manera concomitante digoxina y vandetanib, tales pacientes pueden requerir una dosis menor de digoxina. (Para monitorización de vandetanib, ver sección 4.2 "Posología y forma de administración" y sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En cuanto a otros sustratos de la P-gp como dabigatran, se recomienda monitorización clínica cuando se administra en combinación con vandetanib. **Efecto de otros medicamentos sobre vandetanib.** En sujetos sanos, no se ha mostrado una interacción clínicamente significativa entre vandetanib (una dosis única de 300 mg) y el potente inhibidor del CYP3A4, itraconazol (dosis repetidas de 200 mg una vez al día). En sujetos varones sanos la exposición a vandetanib se redujo en un 40% cuando se administró junto con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina. Se debe evitar la administración de vandetanib con inductores potentes del CYP3A4. En sujetos sanos, la C_{max} para vandetanib disminuyó un 15% mientras el AUC₍₀₋₁₂₎ para vandetanib no se vio afectado cuando se administró con omeprazol. Ni la C_{max} ni el AUC₍₀₋₁₂₎ para vandetanib se vieron afectados cuando se administró junto con ranitidina. Por lo tanto, no se requiere cambio en la dosis de vandetanib cuando se administra junto con omeprazol o ranitidina. **Interacciones farmacodinámicas.** La excreción biliar de vandetanib inalterado es una de las vías de excreción para vandetanib. Vandetanib no es un sustrato de la proteína 2 multifarmacó resistente (MRP2), la glicoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). **Medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QTc:** Se ha mostrado que vandetanib prolonga el intervalo QTc del ECG; se han notificado "Torsades de pointes" poco frecuentemente. Por lo tanto, dependiendo de las terapias alternativas existentes, está contraindicado o no se recomienda el uso concomitante de vandetanib con medicamentos que se conoce prolongan también el intervalo QTc y/o inducen "Torsades de pointes". • Combinaciones contraindicadas (ver sección 4.3): cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, arsénico, antiarrítmicos Clase IA y III. • Combinaciones no recomendadas: metadona, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamida y lumefantrina. Si no existe una terapia alternativa apropiada, las combinaciones no recomendadas con vandetanib pueden realizarse con monitorización adicional del intervalo QTc del ECG, evaluación de electrolitos y más control al inicio o empeoramiento de la diarrea. Los resultados de un estudio de interacción farmacodinámica y farmacocinética, indicaron que la co-administración con ondansetrón en pacientes sanos pareció tener poco efecto en la farmacocinética de vandetanib, pero tuvo un pequeño efecto aditivo de aproximadamente 10 ms en la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ondansetrón con vandetanib, se requiere una estrecha monitorización de los electrolitos séricos y los ECGs, y el manejo agresivo de cualquier anomalía. **Antagonistas de la vitamina K.** Debido al aumento del riesgo trombótico en pacientes con cáncer, es frecuente el uso de anticoagulación. Teniendo en cuenta la elevada variabilidad intra-individual de la respuesta a la anticoagulación, y la posibilidad de interacción entre los antagonistas de la vitamina K y la quimioterapia, se recomienda un aumento de la frecuencia de monitorización del INR (Ratio Internacional Normalizado), si se decide tratar al paciente con antagonistas de la vitamina K. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante cuatro meses después de la última dosis. **Embarazo.** Los datos sobre el uso de vandetanib durante el embarazo son limitados. Tal como se espera de sus acciones farmacológicas, vandetanib ha mostrado efectos significativos en todas las etapas de la reproducción de las hembras en ratas. Si se emplea vandetanib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe ser informada sobre la posibilidad de anomalías fetales o pérdida del embarazo. Sólo se debe continuar el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre sobrepasa el riesgo para el feto. **Lactancia.** No hay datos sobre el uso de vandetanib en mujeres en periodo de lactancia. Vandetanib y/o sus metabolitos se excretan en el leche de las ratas y se encontraron en el plasma de las crías tras su administración a las ratas en periodo de lactancia. La lactancia está contraindicada mientras se esté recibiendo terapia de vandetanib. **Fertilidad.** En ratas, vandetanib no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos pero alteró la fertilidad en hembras. No se conocen los efectos sobre la reproducción en pacientes pediátricos tratados con vandetanib. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios que establezcan los efectos de vandetanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado fatiga y visión borrosa y aquellos pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas al medicamento notificadas más frecuentemente han sido diarrea, erupción, náuseas, hipertensión y cefalea. **Tabla de reacciones adversas.** En ensayos clínicos con pacientes que recibieron vandetanib como tratamiento para el CMT, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Su frecuencia se presenta en la Tabla 2, reacciones adversas empleando la "Council for International Organizations of Medical Sciences" (CIOMS III), enumeradas por el Sistema de Clasificación de Órganos (COS) de MedDRA y en el nivel de término preferido, y luego por la clasificación de frecuencia. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (< 1/10.000) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Esta sección sólo incluye datos derivados de ensayos completados donde se conoce la exposición del paciente.

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos de infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	Neumonía, sepsis, gripe, cistitis, sinusitis, laringitis, folliculitis, forúnculo, infección fúngica, pielonefritis	Apendicitis, infección estafilocócica, diverticulitis, celulitis, absceso de la pared abdominal	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito, hipocalcemia	Hipopotasemia, hipercalcemia, hiperglucemia, deshidratación, hiponatremia	Malnutrición	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, depresión	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, parestesia, disestesia, mareo	Tembor, letargia, pérdida de conciencia, desórdenes del equilibrio, disgeusia	Convulsión, clonus, edema cerebral	
Trastornos oculares	Visión borrosa, cambio estructural de la córnea (incluyendo depósitos corneales y opacidad corneal)	Alteración visual, visión de halo, fotopsia, glaucoma, conjuntivitis, ojo seco, queratopatía	Catarata, trastornos de la acomodación	
Trastornos cardíacos	Prolongación del intervalo QTc del ECG (*) (**)		Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda, trastornos de la frecuencia y ritmo, trastornos de la conducción cardíaca, arritmia ventricular y parada cardíaca	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Crisis hipertensiva, enfermedades cerebrovasculares isquémicas		Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis, hemoptisis, neumonitis	Insuficiencia respiratoria, neumonía aspirativa	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, dispepsia	Colitis, sequedad de boca, estomatitis, disfagia, estreñimiento, gastritis, hemorragia gastrointestinal	Pancreatitis, peritonitis, ileo, perforación intestinal, incontinencia fecal	
Trastornos hepatobiliares		Coletitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, erupción y otras reacciones cutáneas (incluyendo acné, sequedad cutánea, dermatitis, prurito), trastornos en las uñas	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia	Dermatitis bullosa	
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria, nefrolitiasis	Disuria, hematuria, insuficiencia renal, polaquiuria, urgencia miccional	Cromaturia, anuria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, fatiga, dolor, edema	Pirexia	Problemas de cicatrización	
Exploraciones complementarias	Prolongación del intervalo QTc del ECG	Incremento de la ALT y AST séricas, disminución de peso, incremento de la creatinina en sangre	Incremento de la hemoglobina, incremento de la amilasa sérica	

* 13,4% de los pacientes de vandetanib tuvieron QTc (de Bazett) ≥ 500 ms comparado con 1,0% de los pacientes de placebo. La prolongación del QTc fue > 20 ms en más del 91% de los pacientes, > 60 ms en el 35%, > 100 ms en el 1,7%. El ocho por ciento de los pacientes tuvieron una reducción de dosis debido a la prolongación del QTc.

** incluyendo dos muertes en pacientes con QTc > 550 ms (una debida a sepsis y una debida a insuficiencia cardíaca).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas. En pacientes tratados con vandetanib en monoterapia, han tenido lugar acontecimientos tales como "Torsades de pointes", síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal) y SEPR (SLPR). Es de esperar que éstas fueran reacciones adversas poco frecuentes en pacientes que reciben vandetanib para el CMT. Acontecimientos oculares como visión borrosa, son frecuentes en pacientes que recibieron vandetanib para el CMT. Exámenes programados con lámpara de hendidura han puesto de manifiesto opacidades corneales (queratopatías en vórtex) en pacientes tratados; sin embargo, no se requieren exámenes de rutina con esta lámpara de hendidura en pacientes que reciben vandetanib. A varias duraciones de exposición, la mediana de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con vandetanib aumentó en 0,5-1,5 g/dl comparado con el momento inicial. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Población pediátrica.** Datos de los ensayos clínicos pediátricos con vandetanib en CMT obtenidos durante el desarrollo del medicamento se limitan a 16 pacientes de 9 a 17 años de edad con carcinoma medular tiroideo hereditario (Estudio IRUSZACT0098). Aunque el tamaño del estudio es pequeño debido a la rareza del CMT en niños, se considera representativo de la población diana. Los resultados de seguridad en este ensayo son consistentes con el perfil de seguridad de vandetanib en pacientes adultos con CMT. No están disponibles los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos. **4.9 Sobredosis.** No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con vandetanib y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. En estudios con voluntarios sanos y en pacientes a dosis múltiples y por encima de 300 mg, se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, como erupción cutánea, diarrea e hipertensión. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de prolongación del QTc y "Torsades de pointes". En ensayos clínicos no se han utilizado dosis de vandetanib superiores a 150 mg/m² en pacientes pediátricos. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintómicamente; en particular debe controlarse de forma adecuada la diarrea grave. En el caso de una sobredosis, se debe interrumpir la administración adicional de dosis, y se deben tomar medidas adecuadas para asegurar que no ha tenido lugar un acontecimiento adverso, por ejemplo un ECG en las 24 horas para determinar una prolongación del QTc. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis pueden prolongarse debido a la larga semivida de vandetanib. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato. Celulosa microcristalina. Crospovidona (tipo A). Povidona (K 29-32). Estearato de magnesio. Cubierta pelicular. Hipromelosa. Macrogol (300). Dióxido de titanio (E171). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 4 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de PVC/PVDC/Alu, sellados con envoltorio de aluminio, que contienen 30 comprimidos recubiertos con película cada uno. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe B.V., Paasheuwelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/11/749/001. EU/11/749/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 17 Febrero 2012. Fecha de la última revalidación: 15 Enero 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio 2019. **Representante local:** sanofi-aventis, S.A. C/Josep Pla, nº 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Caprelsa 100 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos (CN 688237.5): PVP notificado: 1.617,61 €, PVP IVA notificado: 1.682,31 €. Caprelsa 300 mg comprimidos recubiertos con película, 30 comprimidos (CN 688241.2): PVP notificado: 4.741,01 €, PVP IVA notificado: 4.930,65 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por el SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. **CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.**