

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Капрелса

Регистрационный номер: ЛП-002238

Торговое наименование: Капрелса

Международное непатентованное наименование: вандетаниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка 100 мг содержит:

ядро таблетки: действующее вещество: вандетаниб 100,0 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 105,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая РН-101 25,0 мг; кросповидон 12,5 мг; повидон-К29-32 5,0 мг; магния стеарат 2,5 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 2910 4,9 мг; макрогол 300 1,0 мг; титана диоксид 1,6 мг.

Одна таблетка 300 мг содержит:

ядро таблетки: действующее вещество: вандетаниб 300,0 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 315,0 мг; целлюлоза микрокристаллическая РН-101 75,0 мг; кросповидон 37,5 мг; повидон-К29-32 15,0 мг; магния стеарат 7,5 мг; *оболочка таблетки:* гипромеллоза 2910 14,7 мг; макрогол 300 3,0 мг; титана диоксид 4,8 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой Z100 на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Таблетки 300 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой Z300 на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы

Код АТХ: L01XE12

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Вандетаниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназ, подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), стимулирующего VEGF в эндотелиальных клетках. В моделях ангиогенеза *in vitro* вандетаниб ингибирует миграцию, пролиферацию, выживаемость эндотелиальных клеток и формирование новых кровеносных сосудов, стимулированное VEGF. *In vivo* вандетаниб уменьшал ангиогенез, индуцированный опухолевыми клетками, проницаемость сосудов опухоли и плотность микрососудистой сети опухоли, подавлял рост опухоли и метастазов на моделях гетеротрансплантата рака легкого человека у бестимусных мышей.

Кроме того, в клетках опухоли и эндотелиальных клетках вандетаниб подавляет активность тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), стимулирующего EGF. Вандетаниб подавляет зависимость от рецептора EGF пролиферацию и выживаемость клеток *in vitro*.

In vitro исследования показали, что вандетаниб также ингибирует активность других тирозинкиназ, включая реаранжированных во время трансфекции (RET) и тирозинкиназ рецептора-3 VEGF (Flt-4).

В ходе клинического исследования с участием 331 пациента с нерезектабельным местно-распространенным или метастатическим медуллярным раком щитовидной железы показано статистически значимое улучшение выживаемости без прогрессирования, а также преимущество в частоте ответа, контроле над заболеванием, биохимическом ответе и времени до ухудшения болевого синдрома у пациентов при приеме вандетаниба по сравнению с плацебо.

Зависимость эффективности терапии вандетанибом от статуса мутации RET не доказана.

Фармакокинетика

Фармакокинетика вандетаниба в дозе 300 мг у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы характеризуется клиренсом приблизительно 13,2 л/час, объемом распределения приблизительно 7450 л и периодом полувыведения из плазмы приблизительно 19 дней.

Всасывание

После приема внутрь всасывание вандетаниба происходит медленно, максимальная концентрация в плазме обычно достигается в среднем через 6 часов (диапазон 4-10 часов) после приема. При многократном применении наблюдалась 8-кратная кумуляция вандетаниба, с достижением равновесного состояния примерно через 2 месяца.

Распределение

Вандетаниб связывается с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином сыворотки человека, при этом *in vitro* связывание с белками составляет примерно 90%. В *ex vivo* образцах плазмы пациентов с колоректальным раком при равновесной экспозиции после приема препарата в дозе 300 мг/сутки связывание препарата с белками в среднем составляло 93,7% (диапазон 92,2% - 95,7%).

Метаболизм

После приема внутрь ¹⁴C-вандетаниба неизмененный вандетаниб и метаболиты вандетаниб-N-оксид и N-десметил-вандетаниб обнаружены в плазме, моче и фекалиях. Конъюгат глюкуроновой кислоты был незначительным метаболитом только в экскрете. N-десметил-вандетаниб, в основном, образуется под действием изофермента CYP3A4, а вандетаниб-N-оксид – под действием флавиносодержащих монооксигеназ FMO1 и FMO3. N-десметил-вандетаниб и вандетаниб-N-оксид циркулируют в крови в концентрациях приблизительно 11% и 1,4%, соответственно, от концентрации вандетаниба.

Выведение

В течение 21 дня после однократного приема ¹⁴C-вандетаниба примерно 69% препарата выводилось: 44% с фекалиями и 25% с мочой. Выведение препарата происходило медленно, и, следует ожидать, что дальнейшее выведение после 21 дня основывается на периоде полувыведения из плазмы крови.

Вандетаниб не являлся субстратом hOCT2, экспрессированного в HEK293 клетках. Вандетаниб ингибирует поглощение селективного субстрата OCT2 маркера ¹⁴C-креатинина HEK-OCT2 клетками, при этом среднее значение IC₅₀ составляет приблизительно 2,1 мкг/мл. Это выше, чем плазменные концентрации вандетаниба (примерно 0,81 и 0,32 мкг/мл), достигаемые после многократного приема препарата в дозах 300 мг и 100 мг, соответственно. Вандетаниб ингибирует почечную экскрецию креатинина, в результате чего концентрация креатинина в плазме крови пациентов, принимающих вандетаниб, повышается.

ПОКАЗАНИЯ

Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к вандетанибу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Врожденный синдром удлинения интервала QT.

Интервал QTc более 480 мс.

Беременность и период грудного вскармливания.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QTc и/или вызывающими трепетание/мерцание: препараты мышьяка, цизаприд, эритромицин (внутривенно), торемифен, мизоластин, моксифлоксацин, антиаритмические средства IA и III класса (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Возраст до 18 лет.

Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин).

Печеночная недостаточность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Не проводились адекватные и хорошо-контролируемые исследования препарата Капрелса с участием беременных женщин. Согласно данным доклинических исследований прием препарата Капрелса может нанести вред плоду, поскольку высок риск развития патологий эмбриона/плода. В соответствии с фармакологическим действием вандетаниб оказывал значимое воздействие на все стадии репродуктивной функции у самок крыс.

Применение препарата в период беременности противопоказано.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение, как минимум, трех месяцев после приема последней дозы препарата Капрелса.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о применении препарата Капрелса у женщин в период грудного вскармливания. Вандетаниб выделялся в молоко крыс, и обнаруживался в плазме крови детёнышей после введения препарата лактирующим крысам. Грудное вскармливание противопоказано в период лечения препаратом Капрелса.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутри по 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 3 таблетки 100 мг), вне зависимости от приема пищи.

Таблетка также может быть диспергирована в половине стакана (50 мл) негазированной питьевой воды. Другие жидкости использовать нельзя. Таблетку следует опустить в воду, не измельчая, помешивая до диспергирования (в течение приблизительно 10 минут) и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана воды и выпить. Суспензию препарата Капрелса можно также вводить через назогастральный зонд или гастростому.

Терапию препаратом Капрелса следует продолжать до тех пор, пока пациенты с медулярным раком щитовидной железы не перестанут получать пользу от проводимого лечения.

В случае, если пациент пропустил прием очередной дозы препарата, следующую суточную дозу следует принять согласно назначенной схеме лечения.

Коррекция дозы

Необходим постоянный контроль состояния пациента.

В связи с 19-дневным периодом полувыведения, неблагоприятные реакции, связанные с токсичностью, включая удлинение интервала QT, могут не проходить быстро.

При развитии токсичности 3 степени СТСАЕ (в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений) или выше, или удлинении интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), необходимо временно приостановить терапию до разрешения токсичности или уменьшения её тяжести до степени 1 СТСАЕ (см. раздел «Особые указания»), затем возобновив лечение с более низкой дозы. Суточную дозу 300 мг можно уменьшить до 200 мг (две таблетки по 100 мг), и затем при необходимости до 100 мг.

Особые группы пациентов

Дети или подростки

Препарат Капрелса не предназначен для применения у детей, поскольку его безопасность и эффективность не установлены.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не требуется корректировать начальную дозу у пациентов пожилого возраста. Клинические данные о применении препарата у пациентов в возрасте старше 75 лет ограничены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Данные о применении препарата у пациентов с почечной недостаточностью средней

степени тяжести ограничены. Согласно имеющимся данным профиль безопасности у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести схож с профилем безопасности у пациентов с нормальной функцией почек. Коррекции начальной дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин) начальную дозу следует уменьшить до 200 мг. Вандетаниб противопоказан пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), поскольку опыт применения препарата в данной группе пациентов ограничен, безопасность и эффективность не установлены.

Исследование фармакокинетики вандетаниба у добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью показало, что системная экспозиция вандетаниба может увеличиваться до 2-х раз.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Согласно результатам исследований фармакокинетики у добровольцев не требуется изменять начальную дозу препарата у пациентов с легкой, средней тяжести или тяжелой печеночной недостаточностью. Опыт применения препарата Капрелса у пациентов с печеночной недостаточностью (превышение верхней границы нормы сывороточной концентрации билирубина более чем в 1,5 раза) ограничен. Применение препарата Капрелса у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности препарата у данной группы пациентов.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями при применении препарата Капрелса были диарея, сыпь, тошнота, повышение артериального давления и головная боль. Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся в завершенных клинических исследованиях с участием пациентов, получавших препарат Капрелса для лечения медуллярного рака щитовидной железы, если не указано иначе³.

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей.

Часто: пневмония, сепсис, грипп, цистит, синусит, ларингит, фолликулит, фурункул, грибковые инфекции, пиелонефрит.

Нечасто: аппендицит, стафилококковые инфекции, дивертикулит, целлюлит, абсцесс брюшной стенки.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто: гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: снижение аппетита, гипокальциемия.

Часто: гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия, обезвоживание, гипонатриемия.

Нечасто: нарушение питания (истощение).

Нарушения психики

Очень часто: бессонница.

Часто: депрессия, тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль, парестезия, дизестезия, головокружение.

Часто: тремор, летаргия, потеря сознания, нарушение равновесия, нарушения вкуса (дисгевзия).

Нечасто: судороги, клонус, отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения, помутнение роговицы, конъюнктивит, сухость глаз, нарушения зрения, фотопсия, радужные круги вокруг источника света, глаукома, кератопатия.

Нечасто: катаракта, нарушение аккомодации.

Нарушения со стороны сердца

Часто: удлинение интервала QTc на ЭКГ^{1,2}.

Нечасто: сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма, нарушения сердечной проводимости, желудочковая аритмия и остановка сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: повышение артериального давления.

Часто: ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз.

При применении препарата Капрелса в пострегистрационный период отмечалось возникновение аневризмы и расслоения (диссекции) артерий.

Поскольку сообщения о данных реакциях поступают на добровольной основе от популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить частоту их развития или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственного препарата.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит.

Нечасто: дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия.

Часто: стоматит, сухость в полости рта, колит, дисфагия, запор, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение.

Нечасто: панкреатит, перитонит, непроходимость кишечника, перфорации кишечника, недержание кала.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: холелитиаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: сыпь и другие кожные реакции (включая акне, сухость кожи, дерматит, кожный зуд), реакции фоточувствительности.

Часто: ладонно-подошвенная эритродизестезия, алопеция, поражение ногтей.

Нечасто: буллезный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона³, токсический эпидермальный некролиз³

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: протеинурия, нефролитиаз, гематурия, дизурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию.

Нечасто: хроматурия, анурия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: утомляемость, астения, боль, отек.

Часто: лихорадка.

Нечасто: нарушение заживления ран.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение концентрации креатинина в крови.

Нечасто: повышение концентрации гемоглобина, повышение активности амилазы в плазме крови.

¹ У 13,4 % пациентов в группе вандетаниба QTc (по Базетту) составил ≥ 500 мс по сравнению с 1,0 % в группе плацебо. Удлинение интервала QTcF на > 20 мс отмечено у более чем 91 % пациентов, > 60 мс – у 35 % пациентов, > 100 мс – у 1,7 % пациентов. В связи с удлинением интервала QTc у 8 % пациентов была снижена доза препарата.

² Включая 2 случая со смертельным исходом (один в связи с сепсисом и один в связи с сердечной недостаточностью) у пациентов с интервалом QTc более 550 мс.

³ Частота основана на суммарном количестве пациентов (4684), принимавших препарат Капрелса в клинических исследованиях.

На фоне монотерапии вандетанибом отмечали случаи развития желудочковой тахикардии типа «пируэт», многоформной эритемы, интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Предполагается, что у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получающих вандетаниб, эти нежелательные явления будут отмечаться с частотой «нечасто».

Нарушения зрения, например, нечеткость зрения, часто наблюдали у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса. Плановое исследование с помощью щелевой лампы выявило помутнение роговицы (вортикозная кератопатия), однако регулярное офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы не требуется.

В рандомизированном исследовании у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы очень часто отмечали следующие изменения лабораторных показателей: белок и кровь в моче (экспресс-анализ с помощью тест-полосок), повышение концентрации тиреотропного гормона, гемоглобина и креатинина в крови, повышение активности амилазы в крови, повышение активности липазы в крови. Отмечали повышение концентрации креатинина в крови 1-2 степени СТСАЕ, что может быть связано с ингибированием OAT2 (см. раздел «Фармакокинетика»).

Вандетаниб показал отсутствие канцерогенного эффекта в 6-месячном исследовании канцерогенности у rasH2 трансгенных мышей и в 2-летнем биологическом исследовании у крыс.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфического лечения при передозировке препаратом Капрелса не существует, возможные симптомы передозировки не установлены. Увеличение частоты развития и тяжести некоторых нежелательных реакций, таких как сыпь, диарея и артериальная гипертензия, отмечено при приеме препарата многократно в дозах 300 мг и выше. Следует учитывать возможное удлинение интервала QT и развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт».

В случае развития нежелательных реакций, связанных с передозировкой, следует проводить симптоматическое лечение, в частности, назначить соответствующее лечение

тяжелой диареи. При передозировке следует прекратить дальнейший прием препарата, и предпринять соответствующие меры для предотвращения развития нежелательных явлений, например, проводить ЭКГ-мониторинг в течение 24 часов для выявления удлинения интервала QTc.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Влияние вандетаниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Данные *in vitro* указывают, что вандетаниб является умеренным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с чем следует соблюдать осторожность при применении вандетаниба с субстратами изофермента CYP3A4, особенно эстроген/прогестерон комбинированными препаратами, иммунодепрессантами, такими как циклоспорин или такролимус, или противоопухолевыми препаратами подобно доцетакселу и бортезомибу. При одновременном применении мидазолама (субстрат изофермента CYP3A4) и вандетаниба здоровыми добровольцами концентрация мидазолама не изменялась.

Применение вандетаниба с препаратами, выведение которых происходит при участии транспортера P-гликопротеина (P-gp) (например, дабигатран или дигоксин), может приводить к повышению концентрации этих препаратов в плазме и потребовать пристального клинического и лабораторного наблюдения за состоянием пациента и даже снижения дозы этих препаратов (наблюдение за пациентами, получающими вандетаниб, описано в разделе «Особые указания»). При одновременном применении дигоксина и вандетаниба здоровыми добровольцами отмечено повышение $AUC_{(0-t)}$ (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) и C_{max} (максимальная концентрация) дигоксина на 23 % и 29 %, соответственно. Рекомендуется проведение соответствующего клинического и лабораторного мониторинга у пациентов, одновременно принимающих дигоксин и вандетаниб. Следует учитывать, что брадикардический эффект дигоксина может повышать риск удлинения интервала QT при приеме вандетаниба и, развития желудочковой тахикардии типа «пируэт». При одновременном применении вандетаниба и дигоксина; может потребоваться снижение дозы дигоксина.

Вандетаниб, являясь ингибитором транспортера органических катионов (OCT2), может замедлять выведение метформина и других субстратов OCT2, тем самым повышая их концентрацию. При одновременном применении метформина (субстрат OCT2) и вандетаниба здоровыми добровольцами (дикий тип OCT2) отмечено повышение $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} метформина на 74 % и 50 %, соответственно, а также снижение почечного клиренса метформина на 52 %. Может потребоваться более тщательное наблюдение за пациентом и

снижение дозы метформина (наблюдение за пациентами, получающими вандетаниб, описано в разделе «Особые указания»).

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику вандетаниба

При одновременном применении омепразола и вандетаниба здоровыми добровольцами отмечено снижение C_{\max} вандетаниба на 15%, при этом значение $AUC_{(0-t)}$ не изменилось.

При одновременном применении ранитидина и вандетаниба значения C_{\max} и $AUC_{(0-t)}$ вандетаниба не изменялись. При одновременном применении вандетаниба и ранитидина или омепразола коррекция дозы не требуется.

Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия вандетаниба и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, итраконазола. Однако при одновременном применении вандетаниба и итраконазола, и других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, ритонавира и кларитромицина) следует соблюдать осторожность.

При одновременном применении вандетаниба и рифампицина, мощного индуктора изофермента CYP3A4 у мужчин, концентрация вандетаниба снижалась на 40%, поэтому следует избегать совместного применения вандетаниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, карбамазепина, фенобарбитала и препаратов зверобоя продырявленного) (см. раздел «Особые указания»).

Лекарственные препараты, способные удлинять интервал QTc

Вандетаниб может вызывать удлинение интервала QTc, поэтому его не следует принимать одновременно с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QTc и/или вызывающими трепетание/мерцание:

- Противопоказано применение с мышьяком, цизапридом, эритромицином (внутривенно), торемифеном, мизоластином, моксифлоксацином, антиаритмическими средствами IA и III класса (см. раздел «Противопоказания»).
- Не рекомендовано применение с метадоном, галоперидолом, амисульпридом, хлорпромазином, сульпиридом, зуклопентиксолом, галофантрином, пентамидином и лумефантрином.

При отсутствии подходящей альтернативной терапии применение нерекондуемой комбинации препаратов возможно, если обеспечен мониторинг интервала QTc на ЭКГ, контроль концентрации электролитов, и дополнительный контроль в случае возникновения или усиления диареи.

При одновременном применении вандетаниба и ондансетрона наблюдали

незначительный аддитивный эффект на удлинение интервала QTc (приблизительно на 10 мс), поэтому совместное применение этих препаратов не рекомендуется. В случае применения ондансетрона совместно с вандетанибом требуется тщательный контроль концентрации электролитов в плазме крови и ЭКГ, а также интенсивная терапия любых нарушений.

Прием пищи не влияет на концентрацию вандетаниба.

Ввиду возможного взаимодействия антагонистов витамина К и химиотерапевтических препаратов, рекомендуется более частый мониторинг международного нормализованного отношения (МНО).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Принимая во внимание возможные риски, очень важно назначать терапию вандетанибом только пациентам, которым она объективно показана, а именно пациентам с симптоматически-агрессивным течением заболевания. Только наличие симптомов или только прогрессирование заболевания не является достаточным основанием для назначения вандетаниба.

Показатель изменения концентрации биомаркеров, таких как кальцитонин и/или раково-эмбриональный антиген (СЕА), а также темп роста опухоли во время динамического наблюдения помогут определить пациентов, нуждающихся в данной терапии, а также оптимальное время ее начала.

Удлинение интервала QTc

У пациентов, получавших препарат Капрелса, наблюдали удлинение интервала QTc на ЭКГ (см. раздел «Побочное действие»). У 8 % пациентов с медулярным раком щитовидной железы, получавших препарат в дозе 300 мг/сутки, в исследовании фазы III наблюдалось подтвержденное удлинение интервала QTc на ЭКГ. Удлинение QTc интервала на ЭКГ зависит от дозы, и поддается лечению путем соответствующего мониторинга, приостановки терапии и при необходимости снижения дозы.

Нечасто сообщалось о случаях развития желудочковой тахикардии типа «пируэт» и желудочковой тахикардии при применении препарата Капрелса в дозе 300 мг.

Не следует начинать терапию препаратом Капрелса у пациентов с подтвержденным скорректированным значением интервала QT на ЭКГ более 480 мс. Не следует назначать препарат Капрелса пациентам с желудочковой тахикардией типа «пируэт» в анамнезе, кроме случаев, когда все факторы риска, способствующие ее развитию, скорректированы. Исследования применения препарата Капрелса у пациентов с желудочковыми аритмиями или недавно перенесенным инфарктом миокарда не проводились.

ЭКГ и определение концентраций калия, кальция, магния и ТТГ (тиреотропного гормона) в сыворотке крови необходимо проводить до начала, через 2-4 недели и 8-12 недель после начала применения препарата Капрелса, и затем каждые 3 месяца в течение не менее одного года. Также в течение указанного периода и далее при наличии соответствующих клинических показаний следует проводить ЭКГ и анализы крови. Концентрация калия в сыворотке крови должна поддерживаться на значении 4 мЭкв/л или выше, а концентрации магния и кальция должны быть в пределах нормы для снижения риска удлинения интервала QT (на ЭКГ).

При отсутствии альтернативной терапии препарат Капрелса можно применять с некоторыми препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Если такие препараты назначены пациенту, уже принимающему препарат Капрелса, необходимо проводить ЭКГ мониторинг интервала QT в соответствии с фармакокинетикой применяемого дополнительно препарата.

Если у пациента выявлено однократное увеличение интервала QTc на ЭКГ до значения более 500 мс необходимо приостановить терапию препаратом Капрелса. После возврата интервала QTc к исходному значению или менее 450 мс можно возобновить прием препарата в более низкой дозе.

Кожные реакции

Во время терапии препаратом Капрелса у пациентов отмечалось развитие сыпи и других кожных реакций (включая реакции фоточувствительности и синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии).

Слабо и умеренно выраженные кожные реакции обычно разрешаются при проведении симптоматической терапии или снижении дозы препарата Капрелса. При развитии более тяжелых кожных реакций (таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз) пациенту рекомендуется обратиться за неотложной медицинской помощью. В этих случаях может потребоваться системная терапия, например, стероидными препаратами, и рекомендуется отмена препарата Капрелса.

Во время терапии препаратом Капрелса необходимо носить одежду, защищающую кожу от воздействия солнечных лучей, и/или использовать солнцезащитные средства.

Диарея

У пациентов, принимавших препарат Капрелса, наблюдалось развитие диареи. Для лечения диареи рекомендуется применение обычных противодиарейных средств. Необходимо внимательно контролировать сывороточные концентрации электролитов. При развитии тяжелой диареи (3-4 степени СТСАЕ) прием препарата необходимо

приостановить до улучшения состояния, возобновляя терапию с меньшей дозы (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие»).

Кровотечение

Сообщалось о случаях внутричерепного кровоизлияния, в связи с чем следует соблюдать осторожность при применении препарата Капрелса у пациентов с метастазами в головной мозг.

Артериальная гипертензия

На фоне приема препарата Капрелса было отмечено развитие артериальной гипертензии, включая гипертонический криз. Рекомендуется наблюдение пациентов и назначение соответствующего лечения артериальной гипертензии. Если высокое артериальное давление не поддается контролю лекарственными средствами, прием препарата Капрелса не следует возобновлять до достижения контроля над артериальным давлением с помощью лекарственных средств. (см. раздел «Побочное действие»). Может потребоваться снижение дозы препарата.

Аневризма и расслоение (диссекция) артерий

Применение ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с артериальной гипертензией и без нее может приводить к возникновению аневризмы и/или расслоению (диссекции) артерий. Перед назначением вандетаниба следует тщательно рассмотреть риск развития данных заболеваний у пациентов с такими факторами риска как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе.

Сердечная недостаточность

У пациентов, принимавших препарат Капрелса, отмечалось развитие сердечной недостаточности. При развитии сердечной недостаточности может потребоваться временная или полная отмена терапии препаратом Капрелса. Однако развитие сердечной недостаточности может носить необратимый характер даже при отмене препарата. Было зарегистрировано несколько случаев с летальным исходом.

Повышение активности АЛТ

На фоне приема препарата Капрелса часто отмечалось повышение активности АЛТ. Большинство случаев разрешалось по мере продолжения терапии, другие – после приостановки лечения на 1-2 недели. При применении препарата Капрелса рекомендуется периодический мониторинг активности АЛТ.

Интерстициальное заболевание легких

При применении препарата Капрелса наблюдалось развитие интерстициальной болезни легких, несколько случаев были с летальным исходом. При возникновении таких респираторных симптомов как одышка, кашель и лихорадка, применение препарата

Капрелса должно быть приостановлено и проведено незамедлительное обследование. В случае подтверждения интерстициального заболевания легких, прием препарата Капрелса следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

У пациентов, принимавших препарат Капрелса в комбинации с химиотерапией, или у детей с опухолью мозга, получавших монотерапию препаратом Капрелса, отмечали развитие синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии, синдрома подкоркового вазогенного отека, выявляемого на МРТ головного мозга. СОЗЛ отмечали у пациентов, принимавших вандетаниб. Данный синдром должен быть заподозрен при появлении у пациентов судорог, головной боли, нарушения зрения, спутанности сознания или нарушения ментальной функции.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин) начальную дозу препарата следует уменьшить до 200 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

Опыт применения препарата Капрелса у пациентов с печеночной недостаточностью (превышение верхней границы нормы сывороточной концентрации билирубина более чем в 1,5 раза) ограничен, безопасность и эффективность препарата в этой популяции пациентов не установлены. Препарат Капрелса противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Индукторы изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного применения препарата Капрелса с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, карбамазепин, фенобарбитал (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»).

Другое

Преимущество терапии вандетанибом у пациентов с концентрацией кальцитонина менее 500 пг/мл не было изучено в клинических исследованиях, в связи с чем решение о применении препарата у таких пациентов должно быть тщательно обдуманным из-за рисков, связанных с применением препарата.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ИНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Не проводились исследования по изучению влияния препарата Капрелса на способность к

вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако, во время терапии может отмечаться повышенная утомляемость и нечеткость зрения. В случае возникновения данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг и 300 мг.

По 10 таблеток в блистере, сформированном из непластифицированной поливинилхлоридной (ПВХ) пленки с поливинилиденхлоридом (ПВДХ), запечатанном алюминиевой фольгой высокой твердости, покрытой термолаком; по 3 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Джензайм Европа Б.В., Нидерланды.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель готовой лекарственной формы

АйПиЭр Фармасьютикалс, Инк., Пуэрто-Рико.

IPR Pharmaceuticals Inc., Puerto Rico.

Industrial Park San Isidro, Road 188, Lot 17, Canóvanas, PR.

или

Пенн Фармасьютикал Сервисез Лимитед, Великобритания.

Penn Pharmaceutical Services Limited, United Kingdom.

Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, United

Kingdom.

Первичная упаковка

Пенн Фармасьютикал Сервисез Лимитед, Великобритания.

Penn Pharmaceutical Services Limited, United Kingdom.

Units 23-24, Tafarnaubach Industrial Estate, Tafarnaubach, Tredegar, NP22 3AA, United Kingdom.

Вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества

Джензайм Лтд, Великобритания.

Genzyme Ltd, United Kingdom.

37 Hollands Road, Haverhill, CB9 8PU, United Kingdom.

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Санофи Россия», Россия.

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.