

Información importante de seguridad para los profesionales sanitarios acerca de los riesgos graves asociados al tratamiento con

VANDETANIB (▼CAPRELSA)

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Abril 2017

Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es

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

Este material informativo sobre prevención de riesgos se ha elaborado para informarle sobre determinados riesgos asociados a la administración de este medicamento:

- ▲ CAPRELSA puede prolongar el intervalo QTc; se han notificado casos de “torsades de pointes” y de muerte súbita en ensayos clínicos con pacientes tratados con CAPRELSA.
- ▲ Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR; también conocido como SLPR) en ensayos clínicos con pacientes tratados con CAPRELSA.
- ▲ Vandetanib puede producir anomalías en el desarrollo de los dientes y de los huesos en pacientes pediátricos.

Asimismo, también se ha elaborado una Tarjeta de información para el paciente, por favor, explique su función y utilización a los pacientes que vayan a recibir CAPRELSA. Se debe entregar al paciente la Tarjeta de información para el paciente con cada prescripción.

Es importante que explique a sus pacientes los síntomas y signos sugerentes de prolongación del intervalo QTc y de SEPR, e informarles de los qué acciones tomar.

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT, “TORSADES DE POINTES” Y MUERTE SÚBITA

- ▲ Se han notificado casos de “torsades de pointes”, taquicardia ventricular y muerte súbita en pacientes tratados con vandetanib.
- ▲ Vandetanib a una dosis de 300 mg está asociado a una prolongación en el QTc sustancial y dependiente de la concentración.

- ▲ 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.
- ▲ El riesgo de “Torsades de pointes” puede aumentar en pacientes con desequilibrio electrolítico.
- ▲ La diarrea puede provocar desequilibrios electrolíticos, los cuales pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc del ECG. Además, la diarrea puede producir deshidratación y empeorar la función renal.

Consideraciones para la selección de pacientes

- ▲ No administre CAPRELSA a pacientes que tengan síndrome del intervalo QTc largo congénito.
- ▲ No debe iniciarse el tratamiento con vandetanib en pacientes cuyo intervalo QTc sea mayor de 480 ms.
- ▲ No debe administrarse vandetanib a pacientes con antecedentes de:
 - “Torsades de pointes”.
 - Bradiarritmias.
 - Insuficiencia cardíaca descompensada.
- ▲ No se ha estudiado vandetanib en pacientes con arritmias ventriculares o infarto de miocardio reciente.

Recomendaciones para la monitorización del ECG

- ▶ Deben obtenerse los ECG:
 - Al inicio.
 - En las semanas 1, 3, 6 y 12 tras el inicio del tratamiento con vandetanib y después cada 3 meses durante un periodo de al menos un año; también deben obtenerse los ECG y los análisis de sangre durante este periodo y posteriormente, según esté clínicamente indicado.
 - Tras cualquier reducción de la dosis debido a la prolongación del intervalo QTc o tras cualquier interrupción de la dosis durante más de 2 semanas (monitorizar según lo descrito anteriormente).
- ▶ Los pacientes que muestren un solo valor del intervalo QTc ≥ 500 ms deben interrumpir el tratamiento con CAPRELSA. Se puede reanudar la administración a una dosis reducida tras haber confirmado la recuperación del intervalo QTc al estado de pretratamiento y haber corregido el posible desequilibrio electrolítico.
- ▶ Si el intervalo QTc aumenta notablemente, pero permanece por debajo de 500 ms, se debe buscar asesoramiento del cardiólogo.
- ▶ Se requiere una monitorización adicional de los ECG en caso de diarrea/deshidratación, desequilibrio electrolítico y/o función renal alterada.

Recomendaciones para la monitorización de los electrolitos

- ▶ Para ayudar a reducir el riesgo de prolongación del intervalo QTc:
 - Los niveles séricos de potasio, magnesio y calcio se deben mantener dentro del rango normal.

- ▲ Los niveles séricos de potasio, calcio, magnesio y hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone, TSH*) se deben obtener:
 - Al inicio.
 - En las semanas 1, 3, 6 y 12 tras el inicio del tratamiento con vandetanib y después cada 3 meses durante un periodo de al menos un año; también deben obtenerse los ECG y los análisis de sangre durante este periodo y posteriormente, según esté clínicamente indicado.
 - Tras cualquier reducción de la dosis debido a la prolongación del intervalo QTc o tras cualquier interrupción de la dosis durante más de 2 semanas (monitorizar según lo descrito anteriormente).
- ▲ Es posible que sea necesaria una monitorización de los electrolitos más frecuente en caso de diarrea/deshidratación, desequilibrio electrolítico y/o función renal alterada.

Interacciones farmacológicas

- ▲ Dependiendo de las terapias alternativas existentes, está contraindicado o no se recomienda el uso concomitante de CAPRELSA con medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc o inducen “torsades de pointes”:
 - Combinaciones contraindicadas: cisaprida, eritromicina intravenosa (i.v.), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, arsénico, antiarrítmicos de la clase IA y III.
 - Combinaciones no recomendadas: metadona, amisulprida, clorpromazina, haloperidol, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamidina, lumefantrina y ondansetrón.

- ▲ Si no existe una terapia alternativa apropiada, las combinaciones no recomendadas con CAPRELSA pueden realizarse con monitorización mediante ECG adicional del intervalo QTc, evaluación de electrolitos y más control al inicio o empeoramiento de la diarrea.

SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE (O SÍNDROME DE LEUCOENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE)

- ▲ El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), también conocido como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticado mediante una RM cerebral.
- ▲ El SEPR ha sido notificado como poco frecuente en pacientes administrados con CAPRELSA. No ha habido ningún caso confirmado de SEPR en pacientes con cáncer medular de tiroides (CMT) que recibieron CAPRELSA; no obstante, se han observado casos de SEPR en el programa clínico de CAPRELSA.
- ▲ Este síndrome debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que presente espasmos musculares, cefalea, trastornos visuales, confusión o función mental alterada.
- ▲ Debe informarse a los pacientes acerca de los síntomas del SEPR y se les debe indicar que consulten inmediatamente con un médico si presentan estos síntomas.
- ▲ En caso de que un paciente padezca síntomas indicativos de SEPR, se recomienda realizarle de inmediato una RM cerebral.

RIESGO POTENCIAL DE ANOMALÍAS EN DIENTES Y HUESOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Se observaron casos de displasia fiseal con evidencias de cartílago de crecimiento abierto y defectos en los dientes en estudios de toxicidad en animales llevados a cabo en perros y ratas jóvenes que recibieron vandetanib. Dichos defectos se atribuyeron a la inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) o del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) por la acción de vandetanib. Además, en estudios preclínicos llevados a cabo con otros antiangiogénicos dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), se identificó una inhibición de la formación de hueso trabecular en el cartílago de crecimiento epifiseal.

En el ensayo de fase I/II de vandetanib realizado en el Instituto Nacional de la Salud (*National Institute of Health*, NIH) de Estados Unidos, llevado a cabo en niños y adolescentes (edades 5-17) con cáncer medular de tiroides (CMT), se obtuvieron RM en serie de la rodilla (13 pacientes) para cuantificar el volumen del cartílago de crecimiento como observación de una posible toxicidad ósea y se hizo un seguimiento del crecimiento longitudinal en cada visita de los pacientes. Tras el ensayo, se determinó que vandetanib no influía en el crecimiento longitudinal.

Sin embargo, dados los resultados obtenidos en los estudios preclínicos, las anomalías en dientes y huesos en la población pediátrica se consideran un riesgo potencial importante y, como tal, deben monitorizarse de forma adecuada.

RIESGOS POTENCIALES DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Para evitar riesgos potenciales de **errores de medicación** producidos por las diferentes pautas posológicas se han elaborado los siguientes materiales:

- Una guía para el profesional sanitario sobre dosificación y seguimiento de pacientes pediátricos.
- Una guía de dosificación y seguimiento del paciente. Deberá cumplimentar la tabla de registro diario en la primera prescripción y para cada ajuste de la dosis.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Las reacciones adversas también se pueden notificar a Sanofi Genzyme.

Email: es-farmacovigilancia@sanofi.com; Tel: 934859649; Fax: 934859608.