

**CAPRELSA®**  
**(vandetanibe)**

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimidos revestidos

100 mg e 300 mg

**CAPRELSA®**  
**vandetanibe**

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 30 comprimidos.  
Comprimidos revestidos de 300 mg em embalagens com 30 comprimidos.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

**CAPRELSA® 100 mg**

Cada comprimido revestido de **CAPRELSA** contém 100 mg de vandetanibe.

**CAPRELSA® 300 mg**

Cada comprimido revestido de **CAPRELSA** contém 300 mg de vandetanibe.

Excipientes: fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol 300, dióxido de titânio e água purificada.

**1. INDICAÇÕES**

**CAPRELSA** é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

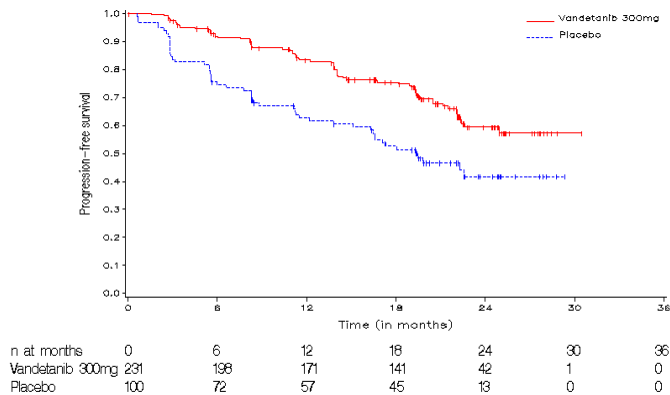
**Dados Clínicos de carcinoma medular de tireoide**

Um estudo (Estudo 58) placebo-controlado, duplo-cego, randomizado foi conduzido para demonstrar a segurança e eficácia de **CAPRELSA** 300 mg versus placebo em 331 pacientes com carcinoma medular de tireoide (MTC) localmente avançado irressecável ou metastático.

O objetivo primário do estudo foi demonstrar a melhora na sobrevida livre de progressão (SLP) com **CAPRELSA** em comparação ao placebo. O objetivo secundário foi avaliar a taxa de resposta objetiva (TRO), a taxa de controle da doença (TCD) definida como DE (doença estável), RP (resposta parcial) ou RC (resposta completa) com duração de 12 semanas, duração da resposta (DOR) e sobrevida global (SG). Também foi avaliada como parâmetro secundário a resposta bioquímica de **CAPRELSA** em comparação ao placebo, conforme medido pela calcitonina (CTN) e pelo antígeno carcinoembrionário (CEA). Os pacientes foram tratados com **CAPRELSA** ou placebo até que atingissem a progressão objetiva da doença. Após a progressão objetiva da doença com base na avaliação do investigador, os pacientes foram retirados do tratamento em estudo cego e foi dada a opção para o recebimento de **CAPRELSA** em fase aberta. Os resultados das análises primárias de sobrevida livre de progressão apresentaram uma melhora estatisticamente significativa na sobrevida livre de progressão para os pacientes randomizados com vandetanibe em relação ao placebo (Taxa de risco (HR) = 0,46; 95% de intervalo de confiança (IC) = 0,31-0,69; p=0,0001).

A sobrevida livre de progressão mediana para pacientes randomizados com placebo foi de 19,3 meses. A sobrevida livre de progressão mediana para pacientes randomizados com **CAPRELSA** não foi atingida; no entanto, com base nos modelos estatísticos dos dados observados em até 43%, a sobrevida livre de progressão mediana estimada é de 30,5 meses com 95% de intervalo de confiança (25,5 a 36,5 meses). Em 12 meses, a proporção de pacientes vivos e com sobrevida livre de progressão foi de 63 (63%) para pacientes randomizados com placebo e 192 (83%) para pacientes randomizados com vandetanibe. Para vandetanibe um total de 73 (32%) pacientes apresentou progressão; 64 (28%) utilizando critérios RECIST de progressão e 9 (4%) por morte na ausência de progressão. Os 158 (68%) pacientes restantes foram censurados na análise da sobrevida livre de progressão. Para o placebo, um total de 51 (51%) pacientes apresentou progressão; 46 (46%) utilizando critérios RECIST de progressão e 5 (5%) por morte na ausência de progressão. Os 49 (49%) pacientes restantes foram censurados na análise da sobrevida livre de progressão.

**Figura 1 - Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão**



O status de sobrevida e a sobrevida global média final (81,6 meses no braço vandetanibe e 80,4 meses no braço placebo) foram similares em ambos os braços de tratamento. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no final OS (RH 0,99; 95,002%; IC 0,72; 1,38,  $p = 0,9750$ ). Isso, provavelmente ocorreu devido ao alto percentual de pacientes no braço placebo que mudaram para a fase aberta com vandetanibe [79,0% (79/100) dos pacientes].

Também foram observadas vantagens estatisticamente significativas nos objetivos secundários para o vandetanibe em relação à taxa de resposta, à taxa de controle da doença, à resposta bioquímica, e ao tempo para piora da dor, como apresentado na tabela abaixo. Os resultados para taxa de resposta e taxa de controle da doença são da análise da intenção de tratar, que inclui pacientes que passaram do tratamento cego para o de fase aberta com vandetanibe antes da progressão, conforme avaliado pela leitura central. Dos 13 pacientes que apresentaram uma resposta após a randomização com placebo, 12 pacientes tiveram a resposta somente após o recebimento do vandetanibe em fase aberta. Os dados para resposta da calcitonina e CEA, e o tempo de piora da dor, são apenas da fase randomizada do estudo.

**Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia do estudo 58SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)**

<b>Tabela 1: Resumo dos resultados de eficácia do estudo 58SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (SLP)</b>	<b>N</b>	<b>SLP mediana</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Não atingida (previsão 30,5 meses)	0,46	0,31- 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			
<b>TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA<sup>b</sup></b>	<b>N</b>	<b>Taxa de Resposta</b>	<b>OR<sup>d</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99 - 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
<b>TAXA DE CONTROLE DA DOENÇA<sup>c</sup></b>	<b>N</b>	<b>Taxa de Resposta</b>	<b>OR<sup>d</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48 - 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
<b>RESPOSTA DA CTN (calcitonina)</b>	<b>N</b>	<b>Taxa de Resposta</b>	<b>OR<sup>d</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2 - 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			

<b>RESPOSTA DO CEA (antígeno carcinoembrionário)</b>	<b>N</b>	<b>Taxa de Resposta</b>	<b>OR<sup>d</sup></b>	<b>95% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0 - 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
<b>SOBREVIDA GLOBAL (SG)</b>	<b>N</b>	<b>SG mediana</b>	<b>HR<sup>a</sup></b>	<b>99,98% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	116/231 (50,2%)	81,6 meses	0,99	0,72 1,38	0,9750
Placebo	52/100 (52%)	80,4 meses			
<b>TEMPO PARA A PIORA DA DOR<sup>e</sup> (TWP)</b>	<b>N</b>	<b>TWP mediano</b>	<b>HR</b>	<b>97,5% IC</b>	<b>Valor de p</b>
vandetanibe 300 mg	114/231 (49%)	7,85 meses	0,61	0,43 - 0,87	0,006
Placebo	57/100 (57%)	3,25 meses			

[a] HR= Taxa de risco. Um valor < 1 favorece **CAPRELSA**. A análise foi realizada através de um teste de log rank com o tratamento como o único fator.

[b] Taxa de resposta objetiva é a proporção de pacientes com a melhor resposta objetiva de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP).

[c] Taxa de controle da doença é a proporção de pacientes com a melhor resposta objetiva de resposta completa (RC), resposta parcial (RP) ou doença estável (DE) em 24 semanas.

[d] OR= Odds Ratio. Um valor > 1 favorece vandetanibe. A análise foi realizada usando o modelo de regressão logística com o tratamento como o único fator.

[e] TWP (Tempo para piora da dor) foi um desfecho composto, derivado do uso de analgésicos opioides e da piora da dor, item do questionário Brief Dor Index (BPI).

N, Número de eventos/número de pacientes randomizados; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; IC, intervalo de confiança.

Não há evidências da relação entre o estado de mutação do RET e a eficácia de vandetanibe.

Em vários tempos de exposição, os níveis medianos de hemoglobina de pacientes tratados com vandetanibe estavam aumentados em 5-15 g/L em relação ao basal. Os dados em animais sugerem que isto pode ser devido ao aumento da produção de eritropoetina hepática em pacientes recebendo vandetanibe.

### **Eficácia e segurança a longo prazo em adultos**

Os resultados a longo prazo de pacientes adultos com câncer medular de tireoide irressecável, localmente avançado ou metastático tratados com **CAPRELSA** em duas instituições acadêmicas foram retrospectivamente revisados. Na coorte francesa, 21 de 76 (27,6%) pacientes receberam **CAPRELSA** por mais de 48 meses com uma duração mediana de tratamento de 68,1 (intervalo 49,1-130,6) meses, a ORR foi de 85,7%, a PFS mediana foi de 73,2 meses (95% CI 53,1-105,6) e as toxicidades foram controláveis em geral. Na coorte italiana, 54 de 79 (68,4%) pacientes foram tratados com **CAPRELSA** por pelo menos 12 meses e 24 de 79 (30,4%) pacientes por mais de 48 meses. Nos pacientes tratados por pelo menos 12 meses, a ORR (26%) foi geralmente máxima em 3 meses e permaneceu estável em longo prazo (até 7 anos) com uma PFS mediana de 84 meses (IC 95%, 38- 91). O registro de sintomas foi um preditor estatisticamente significativo de bons resultados a muito longo prazo. As toxicidades foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de **CAPRELSA**.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Propriedades farmacodinâmicas**

O vandetanibe é um inibidor seletivo da tirosina quinase que inibe o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), nas células endoteliais. O vandetanibe inibe a migração da célula endotelial estimulada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a proliferação, a sobrevivência e a angiogênese em modelos “in vitro”. “In vivo”, o vandetanibe reduz a angiogênese induzida pelas células do tumor, a permeabilidade dos vasos tumorais e a densidade microvascular do tumor; e inibe o crescimento do tumor e metástases em modelos de xenoinxerto humanos de câncer de pulmão em camundongos atímicos.

Adicionalmente, o vandetanibe inibe o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) em células tumorais e em células endoteliais. O vandetanibe inibe a proliferação celular dependente de EGFR e a sobrevivência de células “in vitro”.

“In vitro”, os estudos têm demonstrado que o vandetanibe também inibe a atividade de outras tirosinas quinase, incluindo rearranjos durante a transfeção (RET) e VEGFR-3 (Flt-4).

### **Propriedades Farmacocinéticas**

A farmacocinética de vandetanibe 300 mg para pacientes com carcinoma medular de tireoide é caracterizada pela depuração de 13,2 L/h, volume de distribuição de aproximadamente 7450 L e tempo de meia-vida de aproximadamente 19 dias.

### **Absorção**

A absorção de vandetanibe é lenta após a administração oral, atingindo pico de concentração plasmático ( $C_{max}$ ) em uma mediana de 6 horas, podendo variar entre 4 a 10 horas após a administração. O vandetanibe acumula aproximadamente 8 vezes em múltiplas doses alcançando estado de equilíbrio em aproximadamente 2 meses.

### **Distribuição**

O vandetanibe se liga à albumina sérica humana e a  $\alpha$ 1-ácido-glicoproteína sendo a ligação “in vitro” de aproximadamente 90%. Em exemplos vivos, em amostras de plasma de pacientes com câncer colorretal em exposição no estado de equilíbrio após 300 mg uma vez ao dia, o percentual médio de ligação às proteínas foi de 93,7% (intervalo de 92,2 a 95,7%).

### **Metabolismo**

Após a administração oral de  $^{14}C$ -vandetanibe, foram detectados no plasma, na urina e nas fezes o vandetanibe inalterado e os metabólitos óxido-N-vandetanibe e N-desmetil-vandetanibe. Glicuronídeo conjugado foi encontrado como um metabólito menor apenas nas excretas. O N-desmetil-vandetanibe é produzido primariamente pela CYP3A4 e óxido-N-vandetanibe pela flavina (contendo enzimas monooxigenases FMO1 e FMO3); desmetil-vandetanibe e óxido-N-vandetanibe circulam em concentrações de aproximadamente 11% e 1,4% da concentração plasmática de vandetanibe.

### **Excreção**

Dentro de um período de coleta de 21 dias, após uma única dose de  $^{14}C$ -vandetanibe, aproximadamente 69% foi recuperado (44% nas fezes e 25% na urina). A excreção da dose foi lenta e, com base na meia-vida plasmática, seria esperada excreção além dos 21 dias.

O vandetanibe não foi substrato do hOCT2 expresso em células HEK293. O vandetanibe foi um inibidor de OCT2, inibindo a captação do marcador seletivo OCT2 substrato da  $^{14}C$ -creatinina por células HEK293-OCT2, com média de IC50 de aproximadamente 2,1  $\mu$ g/mL. Esse número é maior do que as concentrações plasmáticas de vandetanibe (aproximadamente 0,81 a 0,32 mg/mL) observadas após administração de doses múltiplas de 300mg e 100mg. A inibição da excreção renal de creatinina devido ao vandetanibe oferece uma explicação para o aumento da creatinina plasmática observada em indivíduos recebendo vandetanibe.

### **Dados de segurança pré-clínica**

#### **- Farmacologia em animais**

Em camundongos, o vandetanibe demonstrou retardar, mas não impedir a cicatrização de feridas. O vandetanibe também demonstrou evidência de potencial fototóxico em um ensaio de citotoxicidade in vitro.

Em um modelo animal de cicatrização de feridas, nos camundongos em que vandetanibe foi administrado, houve redução da resistência da pele em comparação com os controles. Isto sugere que vandetanibe retarda, mas não impede a cicatrização de feridas. Não foi determinado o intervalo adequado necessário entre a interrupção de **CAPRELSA** e cirurgias eletivas subsequentes para evitar os riscos de comprometer a cicatrização.

#### **- Farmacologia de segurança**

Os efeitos observados em outros estudos incluíram inibição da corrente do gene humano relacionado ao éter-a-go-go (hERG) e prolongamento do intervalo QTc em cães. A elevação da pressão arterial sistólica e diastólica foi observada em ratos e cães.

#### - Toxicidade de doses repetidas

Em estudos de toxicidade de doses repetidas de até 9 meses de duração, os efeitos incluíram êmese, perda de peso corporal e diarreia em cães e displasia fisária em cães e ratos jovens com placas de crescimento abertas. Em ratos, foram observados efeitos nos dentes, rins e pele. Esses resultados ocorreram em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, foram amplamente reversíveis dentro de 4 semanas da interrupção da administração e atribuíveis à inibição do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) ou EGFR.

#### Populações especiais

- Insuficiência renal - um estudo farmacocinético de dose única sugere que, em voluntários com insuficiência renal leve, moderada e grave, a exposição a vandetanibe é aumentada (até 1,5; 1,6 e 2 vezes, respectivamente) em comparação com indivíduos com função renal normal (ver item “8. Posologia e modo de usar”)

- Insuficiência hepática – Existem dados limitados de pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal). O uso de Caprelsa não é recomendado por pacientes com insuficiência moderada ou grave, uma vez que a eficácia e a segurança não foram estabelecidas nessa população.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**CAPRELSA** não deve ser administrado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao vandetanibe ou a qualquer um dos excipientes.

**CAPRELSA** não deve ser administrado em pacientes com síndrome de QT longo congênita.

**CAPRELSA** não deve ser administrado a pacientes com um intervalo QTc superior a 480 msec.

**CAPRELSA** não deve ser administrado em conjunto com os seguintes produtos medicinais conhecidos por também prolongar o intervalo QTc e/ou induzir Torsades de Pointes: Arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, antiarrítmicos de Classe IA e III.

**CAPRELSA** não deve ser administrado a pacientes que estejam amamentando.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Prolongamento do intervalo QTc e Torsades de Pointes

O prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma foi observado em pacientes que receberam **CAPRELSA** (vide seção “9. Reações Adversas”). Com a dose de 300 mg por dia no tratamento do carcinoma medular de tireoide foi confirmado prolongamento do intervalo QTc observado em 8% dos pacientes durante estudo de fase III.

O prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma parece ser dose-dependente e pode ser controlado com o monitoramento apropriado, interrompendo o tratamento ou reduzindo a dose, conforme a necessidade. Relatos de Torsade de Pointes e taquicardia ventricular foram incomuns em pacientes em tratamento com **CAPRELSA** 300 mg. O tratamento com **CAPRELSA** não deve ser iniciado em pacientes nos quais o prolongamento do intervalo QT corrigido foi confirmado ser maior que 480 ms. **CAPRELSA** não deve ser administrado em pacientes com histórico de Torsade de Pointes a não ser que todos os fatores que contribuem para o Torsade tenham sido corrigidos. **CAPRELSA** não foi estudado em pacientes com arritmias ventriculares ou com infarto do miocárdio recente.

Um eletrocardiograma (ECG) e níveis de potássio, cálcio e magnésio séricos e TSH devem ser obtidos no basal, 2-4 e 8-12 semanas após o início do tratamento com **CAPRELSA** e a cada 3 meses por pelo menos um ano. ECGs e amostras de sangue também devem ser obtidas conforme indicação clínica durante esse período e depois. O nível sérico de potássio deve ser mantido em 4 mEq/L ou maior, e o magnésio e o cálcio séricos devem ser mantidos em níveis normais de modo a reduzir os riscos de um prolongamento QT no eletrocardiograma.

**CAPRELSA** pode ser administrado com medicamentos que prolongam o intervalo QT no ECG caso não haja terapia alternativa apropriada. Se tais medicamentos forem administrados nos pacientes já recebendo **CAPRELSA**, deve ser realizado monitoramento do intervalo QT por ECG adequado à farmacocinética do medicamento acrescentado.

Pacientes que desenvolvem um valor único de intervalo QT corrigido no ECG maior que 500 ms devem parar de usar **CAPRELSA**. A administração de **CAPRELSA** pode ser reiniciada com dose reduzida após a confirmação do retorno do intervalo QTc no ECG ao estado basal ou menor que 450 ms.

#### **CAPRELSA pode prolongar o intervalo QT.**

**Torsades de Pointes e morte súbita têm sido relatado em pacientes recebendo CAPRELSA.**

#### **Reações cutâneas**

“Rash” e outras reações cutâneas (incluindo reações de fotossensibilidade e síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar) foram observadas em pacientes que receberam **CAPRELSA**. Reações cutâneas leves a moderadas podem geralmente ser controladas por tratamento sintomático ou por redução de dose.

Para as reações cutâneas mais graves (como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica) é recomendado orientar que o paciente procure assistência médica urgente. Terapias sistêmicas, por exemplo, esteroides, podem ser apropriadas nestes casos e a descontinuação definitiva de **CAPRELSA** é recomendada. Deve-se ter cuidado com a exposição solar utilizando-se vestimentas protetoras e/ou filtro solar.

#### **Diarreia**

Foi observada diarreia em pacientes tratados com **CAPRELSA**. Antidiarreicos de rotina são recomendados para o tratamento da diarreia. Os eletrólitos séricos devem ser monitorados conforme o caso. Se houver o desenvolvimento de diarreia grave (CTCAE - critérios comuns de terminologia para eventos adversos - níveis 3 ou 4), **CAPRELSA** deve ser descontinuado até a melhora do quadro diarreico. Após a melhora, o tratamento com **CAPRELSA** deve ser reiniciado com redução de dose (vide seção “8. Posologia e Modo de Usar” e “9.Reações Adversas”).

#### **Hipertensão**

Hipertensão, incluindo crises hipertensivas, foi observada em pacientes tratados com **CAPRELSA**; os pacientes devem ser monitorados para hipertensão e devem ser controlados conforme o caso. Se a hipertensão não puder ser controlada por tratamento médico, **CAPRELSA** não deverá ser reiniciado até que a pressão sanguínea seja controlada. A redução da dosagem pode ser necessária (vide seção “9.Reações Adversas”).

#### **Aneurisma e dissecções arteriais**

O uso de inibidores da via de VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) em pacientes com ou sem hipertensão pode promover a formação de aneurismas e/ou dissecções arteriais. Antes de iniciar o uso com vandetanibe, esse risco deve ser cuidadosamente avaliado em pacientes com fatores de risco como hipertensão ou histórico de aneurisma.

#### **Insuficiência cardíaca**

Foi observada insuficiência cardíaca em pacientes que receberam **CAPRELSA**. A descontinuação temporária ou permanente de **CAPRELSA** pode ser necessária em pacientes com insuficiência cardíaca. O quadro pode não ser reversível com a descontinuação de **CAPRELSA**. Alguns casos foram fatais.

#### **Elevação dos níveis de alanina aminotransferase**

A ocorrência do aumento nos níveis de alanina aminotransferase é comum em pacientes tratados com **CAPRELSA**. Na maioria dos casos o aumento é solucionado durante a continuação do tratamento com **CAPRELSA**, em outros casos é solucionado com a interrupção da terapia por uma ou duas semanas. Recomenda-se o monitoramento periódico da alanina aminotransferase em pacientes recebendo **CAPRELSA**.

**Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática periódica.**

#### **Doença intersticial pulmonar**

A doença intersticial pulmonar (DIP) foi observada em pacientes que receberam **CAPRELSA** e em alguns casos foi fatal. Se um paciente apresentar sintomas respiratórios, como dispneia, tosse e febre, o tratamento com **CAPRELSA** deve ser interrompido e uma investigação deve ser iniciada rapidamente. Se a doença intersticial pulmonar for confirmada, **CAPRELSA** deverá ser permanentemente descontinuado e o paciente tratado adequadamente.

#### **Síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior**

A Síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior (SLPR), uma síndrome de edema vasogênico subcortical diagnosticada por ressonância magnética do cérebro, foi observada raramente em pacientes que receberam **CAPRELSA** em combinação com quimioterapia ou em pacientes que receberam **CAPRELSA** em monoterapia. SLPR tem sido observado em pacientes recebendo vandetanibe. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer paciente apresentando tontura, cefaléia, distúrbios visuais, confusão e alterações da função mental.

#### **Insuficiência renal**

Casos de insuficiência renal foram reportados em pacientes em tratamento com vandetanibe (vide seção “9. Reações Adversas”). Interrupções de doses, ajustes, ou descontinuação podem ser necessárias (vide seção “8.Posologia e Modo de Usar”).

A dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina  $\geq 30$  a  $< 50$  mL/min) e monitorar o intervalo QT rigorosamente. Vandetanibe não é recomendado para o uso de pacientes com insuficiência renal grave (depuração menor do que 30mL/min) (vide seção “8.Posologia e Modo de Usar”).

Não há informação disponível para pacientes com doenças renais em estado terminal que requerem diálise (vide seção “8.Posologia e Modo de Usar” e “2. Resultados de Eficácia”).

#### **Comprometimento da Cicatrização de Feridas**

O comprometimento da cicatrização de feridas pode ocorrer em pacientes que recebem medicamentos que podem inibir a via de sinalização do receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Portanto, vandetanibe tem o potencial de adversamente afetar a cicatrização de feridas.

Retire vandetanibe por no mínimo 1 mês antes da cirurgia eletiva. Não administre vandetanibe por no mínimo 2 semanas após uma cirurgia maior e até que a cicatrização da ferida esteja adequada. A retomada segura do tratamento com vandetanibe após a resolução das complicações da cicatrização da ferida não foram estabelecidas.

#### **Osteonecrose**

Foram observados eventos de osteonecrose com **CAPRELSA**. Deve ser realizado um exame da cavidade oral antes do início da terapêutica com **CAPRELSA** e periodicamente durante a terapêutica com **CAPRELSA**. Os pacientes devem ser aconselhados quanto à prática de higiene oral. O tratamento com **CAPRELSA** deve ser realizado pelo menos 1 mês antes da cirurgia dentária programada ou de procedimentos dentários invasivos, se possível. Devem ser tomadas precauções em pacientes que estão recebendo agentes que tenham associação com osteonecrose, tais como bifosfonatos. **CAPRELSA** deve ser descontinuado em pacientes com osteonecrose (vide seção “9. Reações Adversas”).

#### **- Carcinogenicidade**

O vandetanibe não mostrou efeito carcinogênico em estudos de carcinogenicidade de 6 meses em ratos transgênicos rasH2 quando administrado por gavagem oral diária de doses de até 30 mg/kg (aprox. 5 vezes a  $C_{máx}$  humana na dose clínica de 300 mg) e em bioensaios de 2 anos em ratos quando administrado por gavagem oral diária em doses de até 10 mg/kg (0,7 vez a  $C_{máx}$  humana na dose clínica de 300 mg).

#### **- Mutagenicidade**

O vandetanibe não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico.

#### **-Genotoxicidade**

Vandetanibe não demonstrou potencial genotóxico “*in vitro*” no ensaio de mutação reversa bacteriana (Ames) e não demonstrou potencial clastogênico no ensaio citogenético *in vitro* usando linfócitos humanos ou no ensaio de micronúcleo de ratos “*in vivo*”.

### - Teratogenicidade

Em ratos, a toxicidade embriofetal ficou evidente com a perda fetal e com o retardo no desenvolvimento do feto em doses maiores ou iguais a 10 mg/kg/dia (aprox. 0,4 vez a  $C_{m\acute{a}x}$  humana na dose clínica de 300 mg), com anormalidades nos vasos do coração e ossificação retardada de alguns ossos do crânio em doses maiores ou iguais a 1 mg/kg/dia (aprox. 0,03 vez a  $C_{m\acute{a}x}$  humana na dose clínica de 300 mg). Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal com ratos (1 e 10 mg/kg/dia), em doses que produziram toxicidade materna durante a gestação e/ou lactação, o vandetanibe aumentou perdas pré-nascimento e reduziu o crescimento pós-natal dos filhotes. O vandetanibe foi excretado no leite em ratos e foi encontrado no plasma de filhotes após administração em ratas lactantes.

### - Fertilidade

Em um estudo de fertilidade em ratos machos, nenhum efeito na cópula ou na taxa de fertilidade foi observado quando fêmeas não tratadas foram cruzadas com machos tratados com vandetanibe 1, 5 ou 20 mg/kg/dia de vandetanibe (aproximadamente 0,03; 0,22 ou 0,40 vez, respectivamente, a exposição humana com base na área sob a curva (AUC) em participantes com câncer na dose clínica de 300 mg); no entanto, no mesmo estudo houve uma ligeira diminuição no número de embriões vivos em fêmeas acasaladas com machos tratados no nível de dose de 20 mg/kg/dia e um aumento na perda da pré-implantação em fêmeas acasaladas com machos que receberam vandetanibe em doses  $\geq 5$  mg/kg/dia. Em estudos sobre a fertilidade de fêmeas, houve uma tendência para aumento da irregularidade dos ciclos de cio em doses  $\geq 10$  mg/kg/dia, uma pequena redução na incidência de gravidez e aumento da perda de implantação do feto a 25 mg/kg/dia. Em um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, houve uma diminuição no número de corpos lúteos dos ovários de ratos que receberam vandetanibe por 1 mês em doses orais de 75 mg/kg/dia de vandetanibe (aprox. 2 vezes a exposição humana com base na AUC na dose clínica de 300 mg).

### Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas fazendo uso de **CAPRELSA**. Baseado nos dados pré-clínicos, **CAPRELSA** pode causar danos ao feto quando administrado em mulheres grávidas, visto que há um alto risco associado ao desenvolvimento de anomalias em relação ao vandetanibe. Assim como esperado em suas ações farmacológicas, o vandetanibe mostrou efeitos significativos em todas as fases de reprodução em ratas (vide seção “3.Características Farmacológicas”).

Se **CAPRELSA** for usado durante a gravidez ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento com **CAPRELSA**, ela deve ser informada do risco potencial de danos ao feto ou do risco potencial de perda da gravidez. O tratamento deve ser continuado em mulheres grávidas apenas se o benefício potencial à mãe for maior que os riscos ao feto. Não há dados sobre o efeito de **CAPRELSA** na fertilidade humana. Os resultados de estudos em animais indicam que **CAPRELSA** pode prejudicar a fertilidade no macho e na fêmea. (vide seção “3. Características Farmacológicas” itens “Dados de Segurança Pré-clínica” e “Deficiência de Fertilidade”). Mulheres com possibilidade de engravidar e homens férteis devem usar contraceptivos eficientes durante a terapia por pelo menos 4 meses após a última dose de **CAPRELSA**.

### **Categoria de risco na gravidez: D.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### Lactação

Não há dados sobre o uso de **CAPRELSA** em mulheres lactantes. Mães lactantes são orientadas a descontinuar a amamentação enquanto estiverem recebendo terapia com **CAPRELSA**. O vandetanibe foi excretado no leite de ratas e foi encontrado no plasma de filhotes após amamentação. (vide seção “3. Características Farmacológicas” itens “Dados de Segurança Pré-clínica” e “Teratogenicidade”).

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê**

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos para estabelecer os efeitos de **CAPRELSA** sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com **CAPRELSA** foram relatados casos de fadiga e visão embaçada. Para os pacientes que apresentarem esses sintomas deve-se ter cautela ao dirigir e ao operar máquinas.

### **Hemorragias**

Eventos hemorrágicos graves, incluindo fatalidades, ocorreram em pacientes tratados com **CAPRELSA**. Não administre **CAPRELSA** a pacientes com histórico recente de hemoptise de quantidade  $\geq 1/2$  colher de chá de sangue vermelho. Interrompa o tratamento com **CAPRELSA** em pacientes com hemorragia severa. Deve-se ter cautela ao administrar **CAPRELSA** a pacientes com metástases cerebrais, uma vez que já foram relatadas hemorragias intracranianas.

### **Hipotireoidismo**

No estudo randomizado MTC em que 90% dos pacientes incluídos tinham histórico de tireoidectomia, foi necessário aumentar a dosagem da terapia de reposição hormonal tireoidiana em 49% dos pacientes tratados com **CAPRELSA**, em comparação com 17% dos pacientes tratados com placebo. Obtenha o hormônio estimulante da tireoide (TSH) na linha de base, entre 2 a 4 semanas e 8 a 12 semanas após o início do tratamento com **CAPRELSA**, e a cada 3 meses a partir daí. Se ocorrerem sinais ou sintomas de hipotireoidismo, avalie os níveis hormonais da tireoide e ajuste a terapia de reposição hormonal tireoidiana em conformidade.

### **Insuficiência hepática**

**CAPRELSA** não é recomendado para uso em pacientes com comprometimento hepático (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior do normal), uma vez que existem dados limitados em pacientes com comprometimento hepático, e a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Dados farmacocinéticos de voluntários sugerem que não é necessária alteração da dose inicial em pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou severo.

**Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Inibidores da CYP3A4, itraconazol:**

Em indivíduos saudáveis não foram demonstradas interações clinicamente significativas entre vandetanibe e potentes inibidores da CYP3A4, itraconazol.

### **Indutor da CYP3A4, rifampicina:**

Em homens saudáveis, a exposição ao vandetanibe foi reduzida em 40% quando administrado junto a um potente indutor da CYP3A4, rifampicina. A administração de vandetanibe em concomitância com potentes indutores da CYP3A4 deve ser evitada.

### **Midazolam:**

Em indivíduos saudáveis, a exposição à midazolam, um substrato para a CYP3A4, não foi afetada quando administrado concomitantemente ao vandetanibe.

### **Metformina:**

Em indivíduos saudáveis (selvagem para OCT2), a ASC(0-t) e a  $C_{max}$  para metformina, um substrato para a OCT2, foram aumentadas em 74% e 50%, respectivamente, e a  $CL_R$  de metformina foi diminuída em 52% quando administrada concomitantemente ao vandetanibe. Monitoramento clínico e/ou laboratorial apropriado é recomendado para pacientes em tratamento com metformina e vandetanibe e tais pacientes podem requerer redução de dose de metformina (para monitoramento de vandetanibe, vide seção “8.Posologia e Modo de Usar”).

### **Digoxina:**

Em indivíduos saudáveis, ASC(0-t) e a  $C_{max}$  para digoxina, um substrato para a P-gp, foram aumentadas em 23% e 29%, respectivamente, quando administrada concomitantemente ao vandetanibe. Da mesma forma, o efeito bradicárdico da digoxina pode aumentar o risco de prolongamento do intervalo QTc de vandetanibe e torsade de pointes. Assim, recomenda-se monitoramento clínico e/ou laboratorial apropriado para pacientes em tratamento com digoxina e vandetanibe e tais pacientes podem requerer redução de dose de digoxina (para monitoramento de vandetanibe, vide seção "8. Posologia e Modo de Usar")

#### **Ranitidina e omeprazol:**

Em indivíduos saudáveis, a  $C_{max}$  para vandetanibe foi diminuída em 15%, enquanto que sua ASC(0-t) não foi afetada, quando administrado concomitantemente ao omeprazol.

A administração concomitante a ranitidina não teve impacto na ASC(0-t) e na  $C_{max}$  de vandetanibe. Não é necessário ajuste de dose de vandetanibe, quando administrado com omeprazol ou ranitidina.

**Alimentos:** A exposição ao CAPRELSA não é afetada por alimentos.

#### **Produtos medicinais conhecidos por prolongar o intervalo QTc**

O vandetanibe demonstrou prolongar o intervalo QTc no ECG; torsades de pointes foram relatadas de forma pouco comum. Portanto, a utilização concomitante de vandetanibe com produtos medicinais conhecidos por também prolongar o intervalo QTc e/ou induzir torsades de pointes é ou contraindicada ou não recomendada, dependendo das terapias alternativas existentes.

- Combinações contraindicadas: Cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina, arsénico, antiarrítmicos de Classe IA e III
- Combinações não recomendadas: Metadona, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, sulpirida, zuclopentixol, halo fantrina, pentamidina e lumefantrina.

Se não houver uma terapia alternativa apropriada, não se recomendam combinações com vandetanibe sem monitorização adicional do ECG do intervalo QTc, avaliação dos eletrólitos e um controle mais rigoroso no início ou agravamento da diarreia. Os resultados de um estudo de interação farmacodinâmica e farmacocinética indicaram que a coadministração com ondansetrona em pacientes saudáveis parece ter pouco efeito sobre a farmacocinética do vandetanibe, mas teve um pequeno efeito aditivo sobre a prolongação do intervalo QTc de aproximadamente 10 ms. Portanto, o uso concomitante de ondansetrona com vandetanibe não é recomendado. Se a ondansetrona for administrada com vandetanibe, é necessária uma monitorização mais rigorosa dos eletrólitos séricos e do ECG, bem como uma gestão agressiva de quaisquer anomalias.

#### **Antagonistas da vitamina K**

Devido ao aumento do risco trombótico em pacientes com câncer, o uso de anticoagulação é frequente. Tendo em consideração a elevada variabilidade intra-individual da resposta à anticoagulação e a possibilidade de interação entre os antagonistas da vitamina K e a quimioterapia, recomenda-se um aumento da frequência de monitorização do INR (Índice Internacional Normalizado), se se decidir tratar o paciente com antagonistas da vitamina K.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**CAPRELSA** deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**CAPRELSA 100 mg** é apresentado na forma de comprimidos redondos, biconvexos, brancos e revestidos com Z100 gravado em um lado e plano no outro.

**CAPRELSA 300 mg** é apresentado na forma de comprimidos ovais, biconvexos, brancos e revestidos com Z300 gravado em um lado e plano no outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Uso em adultos

**CAPRELSA** 300 mg é de uso oral e deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. Também podem ser tomados 3 comprimidos de **CAPRELSA** 100 mg uma vez ao dia.

Os comprimidos de **CAPRELSA** também podem ser dispersos em meio copo (aproximadamente 50 mL) com água sem gás. Outros líquidos não devem ser usados. O comprimido deve ser colocado na água, sem esmagar, e deve ser agitado (aproximadamente 10 minutos) até dispersão. A dispersão resultante deve ser engolida imediatamente. Qualquer resíduo que permanecer no copo deverá ser misturado com um pouco de água e deverá ser engolido. O líquido também pode ser administrado através de sonda nasogástrica ou gastrostomia.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### Duração do tratamento

**CAPRELSA** poderá ser administrado até que os pacientes com carcinoma medular de tireoide não mais se beneficiem com o tratamento.

### Esquecimento de dose

Se o paciente esquecer uma dose, esta deverá ser tomada assim que o paciente se lembrar. Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose, o paciente não deve tomar a dose esquecida. Os pacientes não devem tomar uma dose dobrada (duas doses simultaneamente) para compensar uma dose esquecida.

### Ajuste de dose

Em caso de eventos CTCAE nível 3 ou de maior toxicidade ou prolongamento do intervalo QT no ECG o uso de vandetanibe deve ser temporariamente suspenso, e reiniciado com redução de dose quando a toxicidade desaparecer ou quando for reduzida para CTCAE nível 1 (vide seção “5. Advertências e Precauções”). A dose diária de 300 mg pode ser reduzida a 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), e, se necessário, pode ser reduzida a 100 mg.

O paciente deve ser adequadamente monitorado. Devido à meia-vida de 19 dias, as reações adversas incluindo prolongamento do intervalo QTc, podem não ser resolvidas rapidamente.

### Populações especiais

- **Crianças e adolescentes:** **CAPRELSA** não é indicado para o uso em pacientes pediátricos, pois a segurança e a eficácia de **CAPRELSA** não foram estabelecidas nesses pacientes.

- **Idosos (> 65 anos):** Não é necessário o ajuste da dose inicial para pacientes idosos. Os dados clínicos em paciente com mais que 75 anos são limitados.

- **Insuficiência renal:** Os dados clínicos são limitados em pacientes com insuficiência renal moderada. No entanto, os dados indicam que pacientes com insuficiência renal leve têm perfil de segurança similar ao dos pacientes com função renal normal. Esses dados clínicos reunidos, junto aos dados de farmacocinética de voluntários, sugerem que não são necessárias alterações nas doses iniciais em pacientes com insuficiência renal leve. A dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em paciente com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina  $\geq 30$  até  $< 50$  mL/min). O uso de vandetanibe não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (depuração menor que 30 mL/min), visto que são limitados os dados com pacientes com insuficiência renal grave e a segurança e a eficácia não foram estabelecidas. Um estudo farmacocinético em voluntários com insuficiência renal grave sugere que a exposição à vandetanibe pode ser aumentada em até 2 vezes.

- **Insuficiência hepática:** Dados de farmacocinética de voluntários sugerem que não são necessárias alterações nas doses iniciais em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. São limitados os dados em pacientes com insuficiência hepática (bilirrubina sérica maior que 1,5 vezes do limite superior normal). **CAPRELSA** não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo geral das Reações Adversas

As reações adversas mais comuns relatadas foram diarreia, “rash”, náusea, hipertensão e cefaleia.

### Reações adversas durante os Estudos Clínicos

As reações adversas a seguir foram identificadas nos estudos clínicos com pacientes recebendo **CAPRELSA** como tratamento para carcinoma medular de tireoide. As frequências são apresentadas na Tabela 2 - Reações Adversas ao Medicamento, usando a frequência de classificação CIOMS III, e então listadas por MedDRA COS (classe de órgãos e sistemas) e nomeadas no nível de termo preferido. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito comuns ( $\geq 1/10$ ); comuns ( $> 1/100$  e  $< 1/10$ ); incomuns ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  e  $< 1/1000$ ); muito raras ( $< 1/10000$ ) incluindo relatos isolados. Esta seção inclui apenas dados derivados de estudos completos onde a exposição do paciente é conhecida. Achados laboratoriais são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 2: Reações Adversas ao Medicamento**

FREQUÊNCIA	SISTEMAS	REAÇÕES ADVERSAS
Muito comum ( $\geq 1/10$ )	Alterações gastrointestinais Alterações gerais	Diarreia, náusea, vômito e dor abdominal Fadiga, astenia, dispepsia, dor, edema, parestesia, disestesia, tontura, nasofaringite, bronquite, infecções das vias respiratórias superiores, infecções das vias urinárias, insônia
	Alterações no metabolismo e nutrição	Redução do apetite e hipocalcemia
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	“Rash” e outras alterações cutâneas (incluindo acne, pele seca, dermatite e prurido), reações de fotossensibilidade e alterações das unhas
	Alterações do sistema nervoso	Cefaleia
	Alterações vasculares	Hipertensão
	Alterações cardíacas	Intervalo QTc prolongado no ECG
	Alterações psiquiátricas	Depressão
	Alterações renais e urinárias	Proteinúria, nefrolitíase
	Alterações de visão	Visão turva, opacidade da córnea e alteração estrutural da córnea (incluindo depósitos e opacidade na córnea)
Comum	Alterações gerais	Colite, disfagia, obstipação, gastrite, hemorragia gastrointestinal, aumento da creatinina sérica, hipocalcemia, hipercalemia, hiperglicemia, hiponantremia, hemoptise, pneumonite, halo visual, fotopsia, glaucoma, queratopatia, tremor, letargia, perda de consciência, perturbações do equilíbrio, disúria, polaquiúria, urgência urinária, pneumonia, sepsis, gripe, cistite, sinusite, laringite, foliculite, furúnculo,

		infecção fúngica, pielonefrite, ansiedade, litíase biliar, pirexia
(>1/100 e <1/10)	Alterações gastrointestinais Investigações	Estomatite e boca seca Perda de peso e aumento dos níveis séricos de aminotransferases (ALT e AST)
	Alterações no metabolismo e nutrição	Desidratação
	Alterações endócrinas	Hipotireoidismo
	Alterações do sistema respiratório	e hematuria Epistaxe
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, alopecia, alterações nas unhas
	Alterações de visão	, conjuntivite, olhos secos e deficiência visual
	Alterações do sistema nervoso	Disgeusia
	Alterações vasculares	Condições cerebrovasculares isquêmicas e crises hipertensivas
	Alterações renais e urinárias	Insuficiência renal
Incomum (≥1/1000 e <1/100)	Alterações cardíacas	Insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca aguda, perturbações de frequência e do ritmo, alterações da condução cardíaca, arritmia ventricular e parada cardíaca,
	Alterações gastrointestinais	Pancreatite
	Alterações na pele e tecidos subcutâneos	Síndrome de Stevens – Johnson*, Necrólise epidérmica tóxica* e dermatite bolhosa,
	Alterações gerais	Comprometimento da cicatrização, pancreatite, peritonite, íleo, perfuração intestinal, incontinência fecal, aumento da concentração de amilasesérica, apendicite, infecção por estafilococo, diverticulite, celulite, abscesso da parede abdominal, má nutrição, convulsões, clonus, edema cerebral, catarata, perturbações da acomodação, insuficiência respiratória, pneumonia por aspiração, cromatúria e anúria, , aumento da concentração de hemoglobina

\*Frequências são baseadas no número cumulativo de pacientes (4684) expostos aos estudos clínicos de **CAPRELSA**

Eventos como Torsade de Pointes, eritema multiforme e síndrome reversível de leucoencefalopatia posterior ocorreram em pacientes tratados com vandetanibe em monoterapia. É esperado que estes sejam eventos incomuns em pacientes recebendo vandetanibe para tratamento de carcinoma medular de tireoide.

Eventos oculares, tal como visão embaçada, foram comuns em pacientes que receberam **CAPRELSA** para carcinoma medular de tireoide. Exames programados com a lâmpada-de-fenda revelaram opacidades corneanas (Ceratopatia de Vortex) em pacientes tratados; no entanto, exames de rotina com a lâmpada-de-fenda não são necessários para pacientes recebendo **CAPRELSA**.

<b>Tabela 3</b>	
<b>Achados laboratoriais</b>	
Proteína na urina por dipstick (tira reagente) <sup>1</sup>	Muito comum
Sangue na urina por dipstick (tira reagente) <sup>1</sup>	Muito comum
Aumento do TSH sérico	Muito comum
Aumento da amilase sérica	Muito comum
Aumento da lipase sérica	Muito comum
Aumento da hemoglobina	Muito comum
Aumento da creatinina sérica <sup>2</sup>	Muito comum

1 A Tabela 3 representa a incidência dos achados laboratoriais em um estudo clínico randomizado de carcinoma medular de tireoide, e não de relatos de eventos adversos.

2 O aumento da creatinina sérica foi CTCAE nível 1-2, e pode estar relacionada à inibição do transporte de proteínas humanas OCT2 (vide seção "3.Características Farmacológicas" item "Propriedades Farmacocinéticas").

### **Experiência pós- comercialização**

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a pós-comercialização de CAPRELSA. Como essas reações são reportadas voluntariamente de uma população de tamanho desconhecido, não é sempre possível estimar de forma confiável a sua frequência ou estabelecer uma relação causal à exposição ao medicamento.

- Aneurisma e dissecações arteriais
- Osteonecrose

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e Sintomas**

Não há tratamento específico para o evento de superdosagem com **CAPRELSA** e os possíveis sintomas não foram estabelecidos. Foi observado um aumento na frequência e gravidade de algumas reações adversas, tais como "rash", diarreia e hipertensão, em múltiplas doses ou acima de 300 mg em voluntários saudáveis e em pacientes. Além disso, deve ser considerada a possibilidade de prolongamento QT e Torsade de Pointes.

### **Administração**

As reações adversas associadas à superdosagem devem ser tratadas sintomaticamente; particularmente, a diarreia grave deve ser gerenciada de forma adequada. Em caso de superdosagem, as doses de **CAPRELSA** devem ser interrompidas e medidas apropriadas devem ser tomadas para garantir que não ocorra evento adverso, ou seja, deve-se fazer ECG dentro de 24 horas para determinar o prolongamento QTc.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Registro: 1.8326.0326

Importado e Registrado por:

**Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca Registrada

Produzido por:

**Penn Pharmaceutical Services Limited.**  
Tredegar - Reino Unido

**IB040825**



*Atendimento ao consumidor*  
**sac.brasil@sanofi.com**  
0800-703-0014



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/08/2025.**

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2024	0303961/24-4	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	04/08/2025	<b>VP</b> 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
22/05/2025	0687050/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2025	0687050/25-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/05/2025	<b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
21/11/2024	1591674/24-7	10451 -	21/11/2024	1591674/24-7	10451 -	21/11/2024	<b>VP</b>	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12			MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS  <b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
21/06/2023	0629671/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2023	0629671/23-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2023	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?  <b>VPS</b> 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
29/11/2021	4700953/21-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de	28/10/2021	4266493/21-4	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	28/10/2021	<b>VP</b> COMPOSIÇÃO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

		Texto de Bula – RDC 60/12					DIZEREZ LEGAIS  VPS COMPOSIÇÃO DIZERES LEGAIS		
28/09/2021	3831721/21-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/07/2021	2606392/21-1 2606463/21-4 2606414/21-6	11023 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de local de fabricação de medicamentos de liberação convencional  11050 – RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão maior de equipamento  11044 – RDC 73/2016 – NOVO – Alteração maior do processo de produção do medicamento	06/09/2021	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS  VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
13/05/2021	1850052/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/08/2020	2616554/20-6	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	19/04/2021	VPS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
02/12/2020	4261563/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2020	4261563/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/12/2020	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP/VPS Dizeres legais	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
19/11/2019	3188140/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	3188140/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2019	VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS VP	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

							4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
13/09/2019	2167115/19-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2019	0291956/19-7	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	<b>VPS</b> - Dizeres legais  <b>VP</b> - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
27/09/2018	0938786/18-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2018	0243867/18-4	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	25/06/2018	<b>VPS</b> - Dizeres Legais  <b>VP</b> - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30  300 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30