

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вандетаниб

ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 мг вандетаниба.

ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 300 мг вандетаниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения нерезектабельного местнораспространенного или метастатического медулярного рака щитовидной железы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата составляет 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 3 таблетки 100 мг).

Терапию вандетанибом следует продолжать до тех пор, пока пациенты с медулярным

раком щитовидной железы не перестанут получать пользу от проводимого лечения.

Пропуск дозы

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 ее тяжести до степени 1 СТСАЕ (см. раздел 4.4), 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

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 нарушением функции почек

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 (КК) ≥ 30 и < 50 мл/мин) начальную дозу следует уменьшить до 200 мг. Вандетаниб не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 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 в 2 раза.

Пациенты с нарушением функции печени

Согласно результатам исследований фармакокинетики у добровольцев не требуется

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

Дети

Безопасность и эффективность применения вандетаниба у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Вандетаниб следует принимать внутрь, 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 вандетаниба можно также вводить через назогастральный зонд или гастростому.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к вандетанибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Врожденный синдром удлинения интервала QT
- Интервал QTc более 480 мс
- 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 4.5)
- Печеночная недостаточность
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 вандетаниб, наблюдали удлинение интервала QTc на ЭКГ (см. раздел 4.8). У 8 % пациентов с медуллярным 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 вандетаниба в дозе 300 мг.

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

ЭКГ и определение концентраций калия, кальция, магния и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови необходимо проводить до начала, через 2–4 недели и 8–12 недель после начала применения вандетаниба, 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 вандетаниб можно применять с некоторыми препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ (см. раздел 4.5). Если такие препараты назначены пациенту, уже принимающему вандетаниб, 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 вандетанибом. После возврата интервала QTc к исходному значению или менее 450 мс можно возобновить прием препарата в более низкой дозе.

Кожные реакции

Во время терапии вандетанибом 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 вандетаниба. 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 вандетаниба.

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

Диарея

У пациентов, принимавших вандетаниб, 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 4.2, 4.8).

Кровотечение

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

Артериальная гипертензия

На фоне приема вандетаниба 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 вандетаниба не следует возобновлять до достижения контроля над артериальным давлением с помощью лекарственных средств (см. раздел 4.8). Может потребоваться снижение дозы препарата.

Аневризма и расслоение (диссекция) артерий

Применение ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (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 вандетаниб, отмечалось развитие сердечной недостаточности. При развитии сердечной недостаточности может потребоваться временная или полная отмена терапии вандетанибом. Однако развитие сердечной недостаточности может носить необратимый характер даже при отмене препарата. Было зарегистрировано несколько случаев с летальным исходом.

Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)

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

Интерстициальное заболевание легких

При применении вандетаниба наблюдалось развитие интерстициальной болезни легких, несколько случаев были с летальным исходом. При возникновении таких респираторных симптомов, как одышка, кашель и лихорадка, применение вандетаниба должно быть приостановлено и проведено незамедлительное обследование. В случае подтверждения интерстициального заболевания легких прием вандетаниба следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

СОЗЛ представляет собой подкорковый вазогенный отек, диагностируемый с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, который нечасто наблюдается при лечении вандетанибом в сочетании с химиотерапией. СОЗЛ также наблюдался у пациентов, получавших вандетаниб в качестве монотерапии. При развитии у пациента судорог, головной боли, нарушений зрения, спутанности сознания или изменения психического состояния его следует обследовать на наличие указанного синдрома. МРТ головного мозга следует проводить любому пациенту, у которого развились судороги, отмечается спутанность сознания или изменение психического состояния.

Почечная недостаточность

Вандетаниб применяется с осторожностью при почечной недостаточности средней степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 30 и < 50 мл/мин).

У пациентов, получавших вандетаниб, были зарегистрированы случаи развития почечной недостаточности. Может потребоваться коррекция дозы, прерывание или полная отмена препарата. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести ($КК \geq 30$ и < 50 мл/мин) начальную дозу препарата следует уменьшить до 200 мг и проводить мониторинг интервала QT. Применение вандетаниба не рекомендуется у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин (см. раздел 4.2).

Информация о пациентах с терминальной стадией почечной недостаточности, которым требуется диализ, отсутствует.

Нарушение заживления ран

Заживление ран может быть нарушено у пациентов, которые получают лекарственные препараты, ингибирующие рецепторы VEGF. Поэтому вандетаниб может оказывать неблагоприятное влияние на заживление ран.

Применение препарата следует прекратить по меньшей мере за 1 месяц до проведения плановой хирургической операции. Не рекомендуется применять препарат как минимум в течение 2-х недель после обширного хирургического вмешательства и до надлежащего заживления ран. Безопасность возобновления терапии вандетанибом после разрешения осложнений с заживлением ран не установлена.

Печеночная недостаточность

Опыт применения вандетаниба 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. Вандетаниб противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Индукторы изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного применения вандетаниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, карбамазепин, фенobarбитал (см. раздел 4.5).

Дополнительная информация

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 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 Р-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 4.4). 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 4.4).

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 4.4).

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 4.3);
- не рекомендовано применение с метадоном, галоперидолом, амисульпридом, хлорпромазином, сульпиридом, зуклопентиксолом, галофантрином, пентамидином и лумефантрином.

При отсутствии подходящей альтернативной терапии применение нерекомендуемой 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).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение как минимум четырех месяцев после приема последней дозы вандетаниба.

Беременность

Не проводились адекватные и хорошо контролируемые исследования вандетаниба с участием беременных женщин. Согласно данным доклинических исследований прием вандетаниба может нанести вред плоду, поскольку высок риск развития патологий эмбриона/плода.

Прием препарата в период беременности противопоказан.

Лактация

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

Фертильность

В соответствии с фармакологическим действием вандетаниб оказывал значимое воздействие на все стадии репродуктивной функции у самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводились исследования по изучению влияния вандетаниба на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Однако во время терапии вандетанибом может отмечаться повышенная утомляемость и нечеткость зрения. В случае возникновения данных явлений пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости нежелательных реакций приведена в таблице ниже с разделением по системно-органным классам (MedDRA) и по частоте. Частота встречаемости определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, связанные с приемом вандетаниба

Очень часто	Часто	Нечасто
<i>Инфекции и инвазии</i>		
назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей	пневмония, сепсис, грипп, цистит, синусит, ларингит, фолликулит, фурункул, грибковые инфекции, пиелонефрит	аппендицит, стафилококковые инфекции, дивертикулит, целлюлит, абсцесс брюшной стенки
<i>Эндокринные нарушения</i>		
	гипотиреоз	
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>		
снижение аппетита, гипокальциемия	гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия, обезвоживание, гипонатриемия	нарушение питания (истощение)
<i>Психические нарушения</i>		
бессонница	депрессия, тревожность	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
головная боль, парестезия, дизестезия, головокружение	тремор, летаргия, потеря сознания, нарушение равновесия, нарушения вкуса (дисгевзия)	судороги, клонус, отек мозга
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
	нечеткость зрения, помутнение роговицы,	катаракта, нарушение аккомодации

	конъюнктивит, сухость глаз, нарушения зрения, фотопсия, радужные круги вокруг источника света, глаукома, кератопатия	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>		
	удлинение интервала QTc на ЭКГ ^{1,2}	сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма, нарушения сердечной проводимости, желудочковая аритмия и остановка сердца
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>		
повышение артериального давления	ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз	
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>		
	носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит	дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>		
диарея, тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия	стоматит, сухость в полости рта, колит, дисфагия, запор, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение	панкреатит, перитонит, непроходимость кишечника, перфорации кишечника, недержание кала
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>		
	холелитиаз	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>		
сыпь и другие кожные реакции (включая акне, сухость кожи, дерматит, кожный зуд), реакции фоточувствительности	ладонно-подошвенная эритродизестезия, алоpecia, поражение ногтей	буллезный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона ³ , токсический эпидермальный некролиз ³
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>		
	протеинурия, нефролитиаз, гематурия, дизурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию	хроматурия, анурия

<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>		
утомляемость, астения, боль, отек	лихорадка	нарушение заживления ран
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		
	снижение массы тела, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение концентрации креатинина в крови	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 QT cF 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 вандетаниб в клинических исследованиях.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 вандетаниб. 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 ОСТ2 (см. раздел 5.2).

Вандетаниб показал отсутствие канцерогенного эффекта в 6-месячном исследовании канцерогенности у *gasH2* трансгенных мышей и в 2-летнем биологическом исследовании у крыс.

При применении вандетаниба в пострегистрационный период отмечалось возникновение аневризмы и расслоения (диссекции) артерий. Поскольку сообщения о данных реакциях поступали на добровольной основе от популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить частоту их развития или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственного препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий

им. академика Э. ГАБРИЕЛЯНА

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфического лечения при передозировке вандетанибом 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».

Лечение

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-мониторирование в течение 24 часов для выявления

удлинения интервала QTc.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX04

Механизм действия

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 зависимую 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).

Клиническая эффективность и безопасность

В ходе клинического исследования с участием 331 пациента с нерезектабельным местно-распространенным или метастатическим медулярным 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика вандетаниба в дозе 300 мг у пациентов с медулярным раком

щитовидной железы характеризуется клиренсом приблизительно 13,2 л/час, объемом распределения приблизительно 7450 л и периодом полувыведения из плазмы приблизительно 19 дней.

Абсорбция

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 %).

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Повидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)

или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/поливинилиденхлорид и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10 или 30 таблеток в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, состоящей из ламинированной целлюлозной подложки, воскового слоя, алюминия и герметизирующего слоя, или в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств.

Допускается вкладывать в банку осушитель (силикагель) и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку или 1, 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ВАНДЕТАНИБ-ПРОМОМЕД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.