

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Капрелса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капрелса, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вандетаниб.

Капрелса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Капрелса, 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

Капрелса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой Z100 на одной стороне и гладкие с другой стороны.

Капрелса, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой Z300 на одной стороне и гладкие с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Продолжительность терапии

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

Пропуск приема

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 (2 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 почечной недостаточностью

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

Исследование фармакокинетики вандетаниба у добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью показало, что системная экспозиция вандетаниба может увеличиваться в 2 раза.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Капрелса у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности препарата у данной группы пациентов.

Дети

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

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи.

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

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.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Одновременное применение с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QTc и (или) вызывающими трепетание/мерцание: препараты мышьяка, цизаприд, эритромицин (внутривенно), торемифен, мизоластин, моксифлоксацин, антиаритмические средства IA и III класса (см. раздел 4.5.).
- Возраст до 18 лет.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин).
- Печеночная недостаточность.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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.

Особые указания

Удлинение интервала QTc

У пациентов, получавших препарат Капрелса, наблюдали удлинение интервала QTc на ЭКГ (см. раздел 4.8.). У 8 % пациентов с медулярным раком щитовидной железы, получавших препарат в дозе 300 мг в сутки, в исследовании фазы III наблюдалось подтвержденное удлинение интервала QTc на ЭКГ. Удлинение QTc интервала на ЭКГ зависит от дозы, и поддается лечению путем соответствующего мониторинга, приостановки терапии и при необходимости снижения дозы.

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

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

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

При отсутствии альтернативной терапии препарат Капрелса можно применять с некоторыми препаратами, удлиняющими интервал QT на ЭКГ (см. раздел 4.5.). Если такие препараты назначены пациенту, уже принимающему препарат Капрелса, необходимо проводить ЭКГ мониторинг интервала QT в соответствии с фармакокинетикой применяемого дополнительно препарата.

Если у пациента выявлено однократное увеличение интервала QTc на ЭКГ до значения более 500 мс необходимо приостановить терапию препаратом Капрелса. После возврата

интервала QTc к исходному значению или менее 450 мс можно возобновить прием препарата в более низкой дозе.

Кожные реакции

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

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

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

Диарея

У пациентов, принимавших препарат Капрелса, наблюдалось развитие диареи. Для лечения диареи рекомендуется применение обычных противодиарейных средств. Необходимо внимательно контролировать сывороточные концентрации электролитов. При развитии тяжелой диареи (3–4 степени СТСАЕ) прием препарата необходимо приостановить до улучшения состояния, возобновляя терапию с меньшей дозы (см. разделы 4.2., 4.8.).

Кровотечение

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

Артериальная гипертензия

На фоне приема препарата Капрелса было отмечено развитие артериальной гипертензии, включая гипертонический криз. Рекомендуется наблюдение пациентов и назначение соответствующего лечения артериальной гипертензии. Если артериальная гипертензия не поддается контролю лекарственными средствами, прием препарата Капрелса 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 препарат Капрелса, отмечалось развитие сердечной недостаточности. При развитии сердечной недостаточности может потребоваться временная или полная отмена терапии препаратом Капрелса. Однако развитие сердечной недостаточности может носить необратимый характер даже при отмене препарата. Было зарегистрировано несколько случаев с летальным исходом.

Повышение активности АЛТ

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

Интерстициальное заболевание легких

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

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

СОЗЛ представляет собой подкорковый вазогенный отек, диагностируемый с помощью 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

У пациентов, получавших вандетаниб, были зарегистрированы случаи развития почечной недостаточности. Может потребоваться коррекция дозы, прерывание или полная отмена препарата.

Экспозиция вандетаниба увеличивается у пациентов с нарушением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина $\geq$

30 и < 50 мл/мин) начальную дозу препарата следует уменьшить до 200 мг и проводить тщательный мониторинг интервала QT.

Применение вандетаниба не рекомендуется у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.2., 5.2.).

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.

Остеонекроз

При применении препарата Капрелса наблюдались случаи остеонекроза. До начала и периодически во время терапии препаратом Капрелса должно проводиться обследование полости рта. Пациенты должны быть проинформированы о соблюдении правил гигиены полости рта. Лечение препаратом Капрелса должно проводиться не менее чем за 1 месяц до запланированной стоматологической операции или инвазивных стоматологических процедур, если это возможно. Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих препараты, связанные с риском развития остеонекроза, такие как бисфосфонаты. При развитии остеонекроза лечение препаратом Капрелса следует прекратить.

Лечащий врач также должен быть проинформирован о применении пациентом препаратов для лечения остеопороза.

Печеночная недостаточность

Опыт применения препарата Капрелса у пациентов с печеночной недостаточностью (превышение верхней границы нормы сывороточной концентрации билирубина более чем в 1,5 раза) ограничен, безопасность и эффективность препарата в этой популяции пациентов не установлены. Препарат Капрелса противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3.).

Индукторы изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного применения препарата Капрелса 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, такими как доцетаксел и бортезомиб.

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 крови и потребовать тщательного 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.

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

Прием пищи не влияет на концентрацию вандетаниба.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

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

Беременность

Недостаточно данных о применении вандетаниба во время беременности. На основании фармакологического действия вандетаниба было установлено, что вандетаниб оказывает значимое влияние на все стадии репродуктивного цикла у самок крыс.

Если вандетаниб применяется во время беременности, или если пациентка забеременела во время приема вандетаниба, она должна быть проинформирована о возможности развития аномалий плода или потери беременности.

Применение препарата Капрелса при беременности противопоказано.

Лактация

Нет данных о применении вандетаниба у женщин в период грудного вскармливания.

Вандетаниб и (или) его метаболиты выделяются в молоко крыс и обнаруживаются в плазме крови детенышей после введения лактирующим крысам.

Грудное вскармливание противопоказано в период лечения препаратом Капрелса.

Фертильность

Данные относительно влияния вандетаниба на фертильность человека отсутствуют. Результаты исследований на животных указывают на то, что вандетаниб может снижать фертильность самцов и самок.

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

Не проводились исследования по изучению влияния препарата Капрелса на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, во время терапии может отмечаться повышенная утомляемость и нечеткость зрения. В случае возникновения

данных нежелательных реакций пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (по имеющимся данным оценить невозможно).

Резюме нежелательных реакций

Инфекции и инвазии

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

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

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

Эндокринные нарушения

Часто: гипотиреоз.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: снижение аппетита, гипокальциемия.

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

Нечасто: нарушение питания (истощение).

Психические нарушения

Очень часто: бессонница.

Часто: депрессия, тревожность.

Нарушения со стороны нервной системы

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

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

Нечасто: судороги, клонус, отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения

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

Нечасто: катаракта, нарушение аккомодации.

Нарушения со стороны сердца

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

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

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: повышение артериального давления.

Часто: ишемические нарушения мозгового кровообращения, гипертонический криз.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит.

Нечасто: дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония.

Желудочно-кишечные нарушения

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

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

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: холелитиаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

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

Нечасто: буллезный дерматит, синдром Стивенса – Джонсона³, токсический эпидермальный некролиз.³

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

При применении препарата Капрелса в пострегистрационный период отмечалось развитие остеонекроза. Поскольку сообщения о данных реакциях поступают на добровольной основе от популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить частоту их развития или установить причинно-следственную связь с воздействием лекарственного препарата.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Нечасто: хроматурия, анурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: утомляемость, астения, боль, отек.

Часто: лихорадка.

Нечасто: нарушение заживления ран.

Лабораторные и инструментальные данные

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

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

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

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

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

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

Нарушения зрения, например, нечеткость зрения, часто наблюдали у пациентов с медулярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса. Плановое исследование с помощью щелевой лампы выявило помутнение роговицы (вортикозная

кератопатия), однако регулярное офтальмологическое обследование с помощью щелевой лампы не требуется.

В рандомизированном исследовании у пациентов с медулярным 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 *rasH2* трансгенных мышей и в 2-летнем биологическом исследовании у крыс.

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 сообщения 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

тел.: +7 (800) 550-99-03

адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

интернет-сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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

В случае развития нежелательных реакций, связанных с передозировкой, следует проводить симптоматическое лечение, в частности, назначить соответствующее лечение тяжелой диареи. При передозировке следует прекратить дальнейший прием препарата, и

предпринять соответствующие меры для предотвращения развития нежелательных явлений, например, проводить ЭКГ-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).

Фармакодинамические эффекты

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

Зависимость эффективности терапии вандетанибом от статуса мутации RET не доказана.

Долгосрочная эффективность и безопасность у взрослых пациентов

Был проведен ретроспективный анализ отдаленных исходов у взрослых пациентов с

неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса в двух научных учреждениях. Во французской когорте 21 из 76 (27,6 %) пациентов получали препарат Капрелса в течение более 48 месяцев со средней продолжительностью лечения 68,1 (диапазон 49,1–130,6) месяца, частота объективного ответа составила 85,7 %, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 73,2 месяца (95 % ДИ, 53,1–105,6) при в целом контролируемой токсичности. В итальянской когорте 54 из 79 (68,4 %) пациентов получали препарат Капрелса в течение не менее 12 месяцев, а 24 из 79 (30,4 %) пациентов – более 48 месяцев. У пациентов, получавших лечение в течение как минимум 12 месяцев, частота объективного ответа (26 %), как правило, была максимальной через 3 месяца и оставалась стабильной в долгосрочной перспективе (до 7 лет) с медианой выживаемости без прогрессирования 84 месяца (95 % ДИ, 38–91). Включение в исследование в связи с симптомами было статистически значимым предиктором благоприятного исхода в долгосрочной перспективе. Токсичность соответствовала известному профилю безопасности препарата Капрелса.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

После приема внутрь всасывание вандетаниба происходит медленно, максимальная концентрация в плазме обычно достигается в среднем через 6 часов (диапазон 410 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 ^{14}C -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 ^{14}C -креатинина HEK-OCT2 клетками, при этом среднее значение IC_{50} 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.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Канцерогенный эффект вандетаниба не наблюдался в 6-месячном исследовании канцерогенности на мышах, трансгенных по *rasH2*, и в биологических исследованиях на крысах продолжительностью 2 года.

Вандетаниб не обладает мутагенным и кластогенным потенциалом, не имеет генотоксического потенциала.

При введении крысам наблюдалось токсическое воздействие на эмбрион и плод, которое проявлялось в гибели плода, задержки внутриутробного развития, аномалий сосудов сердца и преждевременного окостенения некоторых костей черепа. В исследовании на крысах в пре- и постнатальном периоде при введении вандетаниба в дозах, обеспечивающих токсическое воздействие на организм матери во время гестации и (или) лактации, отмечалось повышение частоты пренатальной гибели плода и замедление постнатального роста детенышей. Вандетаниб выводился с молоком у крыс и обнаруживался в плазме крови детенышей после введения препарата лактирующим самкам.

В рамках исследования фертильности самцов крыс не наблюдалось влияние на спаривание или уровень фертильности при спаривании не получавших лечение самок с самцами, получавшими вандетаниб; однако в рамках того же исследования наблюдалось небольшое снижение количества живых эмбрионов и увеличение предимплантационных потерь.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Капрелса, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая РН-101

Кросповидон

Повидон-К29-32

Магния стеарат

Оболочка

Гипромеллоза 2910*

Макрогол 300*

Титана диоксид*

* — может использоваться готовое пленочное покрытие Опадрай белый 03В28460 идентичного состава.

Капрелса, 300 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро

Кальция гидрофосфата дигидрат

Целлюлоза микрокристаллическая РН-101

Кросповидон

Повидон-К29-32

Магния стеарат

Оболочка

Гипромеллоза 2910*

Макрогол 300*

Титана диоксид*

* — может использоваться готовое пленочное покрытие Опадрай белый 03В28460 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 не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Санофи Б.В.

адрес: Паашевельвег 25, 1105 ВР Амстердам

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Санофи Россия»

адрес: 125375, г. Москва, ул. Тверская, д. 22

тел.: +7 (495) 721-14-00

адрес электронной почты: Sanofi.Russia@sanofi.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001555)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15 декабря 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Капрелса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>