Капрелса — Caprelsa (Вандетаниб)

Нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы.

Владелец регистрационного удостоверения:

GENZYME EUROPE, B.V. (Нидерланды)

Произведено:

IPR PHARMACEUTICALS, Inc. (Пуэрто-Рико)

Первичная упаковка:

PENN PHARMACEUTICAL SERVICES, Limited (Великобритания)

Вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества:

GENZYME, Ltd. (Великобритания)

Контакты для обращений:

САНОФИ

Код АТХ: L01XE12 (Vandetanib)

Активное вещество: вандетаниб (vandetanib)Rec.INN *зарегистрированное*

Лекарственные формы

Таб., покр. пленочной оболочкой, 100 мг: 30 шт.рег. №: ЛП-002238 от 19.09.13 — *Бессрочно*Дата перерегистрации: 10.10.16
Таб., покр. пленочной оболочкой, 300 мг: 30 шт.рег. №: ЛП-002238 от 19.09.13 — *Бессрочно*Дата перерегистрации: 10.10.16

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Капрелса®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой «Z100» на одной стороне.

	1 таб.
вандетаниб	100 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 105 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 25 мг, кросповидон — 12.5 мг, повидон K29-32 — 5 мг, магния стеарат — 2.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 — 4.9 мг, макрогол 300 — 1 мг, титана диоксид — 1.6 мг.

10 шт. — блистеры (3) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальные, двояковыпуклые, с гравировкой «Z300» на одной стороне.

	1 таб.
вандетаниб	300 мг

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат — 315 мг, целлюлоза микрокристаллическая — 75 мг, кросповидон — 37.5 мг, повидон K29-32 — 15 мг, магния стеарат — 7.5 мг.

Состав оболочки: гипромеллоза 2910 — 14.7 мг, макрогол 300 — 3 мг, титана

диоксид — 4.8 мг.

10 шт. — блистеры (3) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат. Ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы

Фармакологическое действие

Вандетаниб, являясь селективным ингибитором тирозинкиназы, подавляет активность тирозинкиназы рецептора-2 фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), стимулированного фактором роста сосудистого эндотелия (VEGF) в эндотелиальных клетках. Вандетаниб ингибирует миграцию, пролиферацию, выживаемость эндотелиальных клеток и формирование новых кровеносных сосудов, стимулированных VEGF на in vitro моделях ангиогенеза. 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 ингибирует тирозинкиназу рецептора эпидермального фактора роста (EGF), стимулированного EGF. Вандетаниб подавляет EGFR-зависимую пролиферацию и выживаемость клеток in vitro. In vitro исследования показали, что вандетаниб также ингибирует активность других тирозинкиназ, включая реаранжированных во время трансфекции (RET) и тирозинкиназ рецептора-3 VEGF (Flt-4).

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

Зависимость эффективности терапии вандетанибом от статуса мутации RET не доказана.

Фармакокинетика

Фармакокинетика вандетаниба в дозе 300 мг у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы характеризуется клиренсом приблизительно 13.2 л/ч, V_d приблизительно 7450 л и $T_{1/2}$ из плазмы приблизительно 19 дней.

Всасывание

После приема внутрь всасывание вандетаниба происходит медленно, C_{max} в плазме обычно достигается в среднем через 6 ч (диапазон 4-10 ч) 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/сут связывание вандетаниба с белками в среднем составляло 93.7% (диапазон 92.2-95.7%).

Метаболизм

После приема внутрь ^{14}C-вандетаниба неизмененный вандетаниб и метаболиты вандетаниб-N-оксид и N-десметил-вандетаниб обнаружены в плазме, моче и кале. 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 флавинсодержащих монооксигеназ FMO1 и FMO3. N-десметил-вандетаниб и вандетаниб-М-оксид циркулируют в крови в концентрациях приблизительно 11% и 1.4% соответственно от концентрации вандетаниба.

Выведение

В течение 21 дня после однократного приема ^{14}C-вандетаниба примерно 69% препарата выводилось: через кишечник (44%) и с мочой (25%). Выведение препарата происходило медленно, следует ожидать, что дальнейшее выведение после 21 дня основывается на $T_{1/2}$ 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.

Показания препарата Капрелса®

- нерезектабельный местнораспространенный или метастатический медуллярный рак щитовидной железы.

Режим дозирования

Препарат принимают внутрь по 300 мг 1 раз/сут (1 таб. 300 мг или 3 таб. 100 мг), вне зависимости от приема пищи.

Таблетка также может быть диспергирована в половине стакана (50 мл) негазированной питьевой воды. Другие жидкости использовать нельзя. Таблетку следует опустить в воду, не измельчая, помешивать в течение около 10 мин (пока таблетка полностью не растворится) и сразу же выпить полученную суспензию. Остатки смешать с дополнительной половиной стакана воды и выпить. Суспензию препарата Капрелса® можно также вводить через назогастральный зонд или гастростому.

Терапию препаратом Капрелса® следует продолжать до тех пор, пока

пациенты с медуллярным раком щитовидной железы не перестанут получать пользу от проводимого лечения.

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 $T_{1/2}$ неблагоприятные реакции, связанные с токсичностью, включая удлинение интервала QT, могут не разрешиться быстро.

При развитии токсичности 3 степени CTCAE (Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений) и выше или удлинении интервала QT на ЭКГ необходимо временно приостановить терапию до разрешения токсичности или уменьшения ее тяжести до 1 степени CTCAE, затем возобновив лечение с более низкой дозы. Суточную дозу 300 мг можно уменьшить до 200 мг (2 таб. по 100 мг) и затем при необходимости до 100 мг.

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

Не требуется корректировать начальную дозу у **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет).** Клинические данные о применении препарата у **пациентов в возрасте старше 75 лет** ограничены.

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

вандетаниба у добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью показало, что экспозиция вандетаниба может увеличиваться до 2 раз.

Согласно результатам исследований фармакокинетики у добровольцев не требуется изменять начальную дозу препарата у **пациентов с легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью**. Опыт применения препарата Капрелса® у пациентов с печеночной недостаточностью (концентрация билирубина сыворотки выше ВГН более чем в 1.5 раза) ограничен. Применение препарата Капрелса® у пациентов с печеночной недостаточностью противопоказано в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности препарата у данной группы пациентов.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными побочными реакциями при применении препарата Капрелса® были диарея, сыпь, тошнота, артериальная гипертензия и головная боль. Ниже описаны нежелательные реакции, наблюдавшиеся в завершенных клинических исследованиях с участием пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса®.

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто — назофарингит, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей; часто — пневмония, сепсис, грипп, цистит, синусит, ларингит, фолликулит, фурункул, грибковые инфекции, пиелонефрит; нечасто — аппендицит, стафилококковые инфекции, дивертикулит, целлюлит, абсцесс брюшной стенки.

Со стороны обмена веществ: очень часто — гипокальциемия; часто — гипокалиемия, гиперкальциемия, гипергликемия, обезвоживание, гипонатриемия; нечасто — нарушение питания (истощение).

Со стороны эндокринной системы: часто — гипотиреоз.

Нарушения психики: очень часто — бессонница; часто — депрессия, тревожность.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль, парестезия, дизестезия, головокружение; часто — тремор, летаргия, потеря сознания, нарушение равновесия, нарушения вкуса; нечасто — судороги, клонус, отек мозга.

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.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто — повышение АД; часто — удлинение интервала QT_c на ЭКГ[1,2], ишемические цереброваскулярные состояния, гипертонический криз; нечасто — сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, нарушения ритма, нарушения сердечной проводимости, желудочковая аритмия и остановка сердца.

Со стороны дыхательной системы: часто — носовое кровотечение, кровохарканье, пневмонит; нечасто — дыхательная недостаточность, аспирационная пневмония.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто — снижение аппетита, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, диспепсия; часто — стоматит, сухость во рту, колит, дисфагия. запор, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение; нечасто — панкреатит, перитонит, непроходимость кишечника, перфорации кишечника, недержание кала.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто — желчнокаменная болезнь.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — протеинурия, почечнокаменная болезнь, гематурия, дизурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, императивные позывы к мочеиспусканию; нечасто — хроматурия, анурия.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто — сыпь и другие кожные реакции (включая акне, сухость кожи, дерматит, зуд), реакции фоточувствительности; часто — ладонно-подошвенная эритродизестезия, алопеция, поражение ногтей; нечасто — буллезный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона[3], токсический эпидермальный некролиз[3].

Прочие: очень часто — утомляемость, астения, боль, отек; часто — лихорадка; нечасто — нарушение заживления ран.

Лабораторные и инструментальные данные: часто — снижение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ, повышение концентрации креатинина в крови; нечасто — повышение концентрации гемоглобина, повышение активности амилазы в плазме крови.

[1] У 13.4% пациентов в группе вандетаниба интервал QT_c (по Базетту) составил ≥500 мс по сравнению с 1% 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 QT_c у 8% пациентов была снижена доза препарата.

[2] Включая 2 случая со смертельным исходом (1 в связи с сепсисом и 1 в связи с сердечной недостаточностью) у пациентов с интервалом QT_c 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 тахисистолической аритмии типа «пируэт», многоформной эритемы, интерстициального заболевания легких (в некоторых случаях с летальным исходом) и синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии. Ожидается, что у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получающих вандетаниб, эти нежелательные явления будут отмечаться нечасто.

Нарушения зрения, например, нечеткость зрения, часто наблюдали у

пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат Капрелса®. Плановое исследование с помощью щелевой лампы выявило помутнение роговицы (вортикозные кератопатии) у пациентов, 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 сыворотке крови, повышение активности амилазы, повышение активности липазы. Отмечали повышение концентрации креатинина 1-2 степени CTCAE, что может быть связано с ингибированием OCT2.

У пациентов, принимавших вандетаниб, отмечали повышение концентрации гемоглобина в среднем на 0.5-1.5 г/дл по сравнению с исходным значением.

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

Противопоказания к применению

- почечная недостаточность тяжелой степени (КК <30 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- пациенты с интервалом QT_c более 480 мс;
- одновременное применение с другими лекарственными средствами, способными удлинять интервал QT_c и/или вызывать трепетание/мерцание (мышьяк, цизаприд, эритромицин (в/в), торемифен, мизоластин, моксифлоксацин, антиаритмические средства IA и III класса);
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- возраст до 18 лет;
- повышенная чувствительность к вандетанибу или любому

вспомогательному веществу.

С осторожностью: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК ≥30 и <50 мл/мин).

Применение при беременности и кормлении грудью

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

Применение препарата в период беременности противопоказано.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции во время терапии и в течение, как минимум, 3 месяцев после приема последней дозы препарата Капрелса®.

Отсутствуют данные о применении препарата Капрелса® у женщин в период грудного вскармливания. Вандетаниб выделялся с молоком у крыс и обнаруживался в плазме крови детенышей после введения препарата лактирующим крысам.

Грудное вскармливание противопоказано в период лечения препаратом Капрелса®.

Применение при нарушениях функции печени

Применение препарата противопоказано при печеночной недостаточности.

Применение при нарушениях функции почек

Применение препарата противопоказано при почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин).

С осторожностью следует назначать препарат при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК ≥30 и <50 мл/мин).

Применение у детей

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

Применение у пожилых пациентов

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

Особые указания

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

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

Удлинение интервала QT_c

У пациентов, получавших препарат Капрелса®, наблюдали удлинение

интервала QT_c на ЭКГ. У 8% пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, получавших препарат в дозе 300 мг/сут, в исследовании фазы III наблюдалось подтвержденное удлинение интервала QT_c на ЭКГ. Удлинение интервала QT_c на ЭКГ зависит от дозы и поддается лечению путем соответствующего мониторинга, приостановки терапии и снижения дозы, если потребуется.

Нечасто сообщалось о случаях развития желудочковой тахисистолической аритмии типа «пируэт» (Torsade de pointes) и желудочковой тахикардии при применении препарата Капрелса® в дозе 300 мг.

Не следует начинать терапию препаратом Капрелса® у пациентов со скорректированным значением интервала QT на ЭКГ более 480 мс. Не следует назначать препарат Капрелса® пациентам с желудочковой тахисистолической аритмией 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 результаты измерений сывороточных концентраций калия, кальция, магния и ТТГ (тиреотропного гормона) необходимо получить до начала, через 2-4 недели и 8-12 недель после начала применения препарата Капрелса®, и затем каждые 3 месяца на протяжении года. ЭКГ и анализы крови необходимо также выполнять по клиническим показаниям во время этого периода и впоследствии. 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. Если такие препараты назначены пациенту, уже принимающему препарат Капрелса®, необходимо выполнять ЭКГ мониторинг интервала QT в соответствии с фармакокинетикой добавленного препарата.

При значении интервала QT_c на ЭКГ более 500 мс при однократном измерении необходимо приостановить терапию препаратом Капрелса®. После возврата интервала QT_c к исходному значению или менее 450 мс можно возобновить прием препарата в более низкой дозе.

Кожные реакции

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

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

Во время терапии препаратом Капрелса® необходимо носить одежду, защищающую 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 CTCAE) прием препарата необходимо приостановить до улучшения состояния, возобновляя терапию с меньшей дозы.

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. В связи с этим рекомендуется наблюдение пациентов и назначение соответствующего лечения артериальной гипертензии. Если высокое АД не поддается контролю лекарственными средствами, прием препарата Капрелса® не следует возобновлять до нормализации АД. Может потребоваться снижение дозы препарата.

Сердечная недостаточность

У пациентов, принимавших препарат Капрелса®, отмечали развитие сердечной недостаточности, в некоторых случаях необратимой и с летальным исходом. При развитии сердечной недостаточности может потребоваться временная или полная отмена терапии препаратом Капрелса®.

Повышение активности АЛТ

На фоне приема препарата Капрелса® часто отмечали повышение активности АЛТ. Большинство случаев разрешалось по мере продолжения терапии, другие — после приостановки лечения на 1-2 недели. При применении препарата Капрелса® рекомендуется периодически проводить оценку активности АЛТ.

Интерстициальное заболевание легких

При применении препарата Капрелса® наблюдалось развитие интерстициального заболевания легких, в некоторых случаях с летальным исходом. При возникновении таких респираторных симптомов как одышка, кашель и лихорадка, применение препарата Капрелса® следует приостановить и провести незамедлительное обследование. В случае подтверждения интерстициального заболевания легких, прием препарата Капрелса® следует прекратить и назначить соответствующее лечение.

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ)

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

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК ≥30 и <50 мл/мин) начальную дозу препарата следует уменьшить до 200 мг.

Печеночная недостаточность

Опыт применения препарата Капрелса® у пациентов с печеночной недостаточностью (уровень билирубина сыворотки выше ВГН более чем в 1.5 раза) ограничен, безопасность и эффективность препарата в этой популяции больных не установлены. Препарат Капрелса® противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью.

Индукторы изофермента CYP3A4

Следует избегать одновременного применения препарата Капрелса® с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, препараты зверобоя продырявленного, карбамазепин, фенобарбитал.

Другое

Преимущество терапии вандетанибом у пациентов с концентрацией кальцитонина менее 500 пг/мл не было изучено в клинических исследованиях, в связи с чем у таких пациентов может потребоваться тщательный контроль концентрации кальцитонина для снижения риска терапии вандетанибом.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

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

Передозировка

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 тахисистолической аритмии типа «пируэт».

Лечение: специфического лечения при передозировке препаратом Капрелса® не существует. 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, выполнять ЭКГ в течение 24 ч для определения удлинения интервала QT_c.

Лекарственное взаимодействие

Влияние вандетаниба на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Данные in vitro указывают, что вандетаниб является умеренным индуктором изофермента CYP3A4. В связи с этим следует соблюдать осторожность при применении вандетаниба с субстратами изофермента CYP3A4, особенно комбинированными препаратами, содержащими эстроген/прогестерон, иммунодепрессантами, такими как циклоспорин или такролимус, или противоопухолевыми препаратами, такими как доцетаксел и бортезомиб.

При совместном 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. При совместном применении дигоксина и вандетаниба здоровыми добровольцами отмечено повышение $AUC_{(0-t)}$ и C_{max} дигоксина на 23% и 29% соответственно. Следует учитывать возможность удлинения интервала QT, развития желудочковой тахиаритмии типа «пируэт» при совместном применении вандетаниба и дигоксина; может потребоваться коррекция дозы.

Вандетаниб, являясь ингибитором транспортера органических катионов (OCT2), может замедлять выведение метформина и других субстратов OCT2, тем самым повышая их концентрацию. При совместном 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.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику вандетаниба

При совместном применении омепразола и вандетаниба здоровыми добровольцами отмечено снижение C_{max} вандетаниба на 15%, при этом значение $AUC_{(0-t)}$ не изменилось. При совместном применении ранитидина и вандетаниба значения C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ вандетаниба не изменялись. При совместном применении вандетаниба и ранитидина или омепразола коррекция дозы не требуется.

Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия вандетаниба и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, итраконазола. Однако при совместном применении вандетаниба и итраконазола, и других мощных

ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, ритонавира и кларитромицина) следует соблюдать осторожность.

При совместном 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).

Лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT_c

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

- противопоказано применение с мышьяком, цизапридом, эритромицином (в/в), торемифеном, мизоластином, моксифлоксацином, антиаритмическими средствами IA и III класса;
- 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 QT_c на ЭКГ, контроль концентрации электролитов и дополнительный контроль в случае возникновения или усиления диареи.

При применении вандетаниба совместно с ондансетроном наблюдали незначительный аддитивный эффект на удлинение интервала QT_c (приблизительно на 10 мс), поэтому сопутствующее применение этих препаратов не рекомендуется. В случае назначения ондансетрона совместно с вандетанибом требуется тщательный контроль концентрации электролитов в сыворотке 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 МНО.

Условия хранения препарата Капрелса®

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности препарата Капрелса®

Срок годности — 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия реализации

Препарат отпускается по рецепту.