

CYP3A4, itraconazol (dosis repetidas de 200 mg una vez al día). En sujetos varones sanos la exposición a vandetanib se redujo en un 40% cuando se administró junto con el inductor potente del CYP3A4, rifampicina. Se debe evitar la administración de vandetanib con inductores potentes del CYP3A4. En sujetos sanos, la C_{max} para vandetanib disminuyó un 15% mientras el AUC(0-t) para vandetanib no se vio afectado cuando se administró con omeprazol. Ni la C_{max} ni el AUC(0-t) para vandetanib se vieron afectados cuando se administró junto con ranitidina. Por lo tanto, no se requiere cambio en la dosis de vandetanib cuando se administra junto con omeprazol o ranitidina. **Interacciones farmacodinámicas.** La excreción biliar de vandetanib inalterado es una de las vías de excreción para vandetanib. Vandetanib no es un sustrato de la proteína 2 multifármaco resistente (MRP2), la glicoproteína P (P-gp) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). **Medicamentos que se conoce que prolongan el intervalo QTc.** Se ha mostrado que vandetanib prolonga el intervalo QTc del ECG; se han notificado "torsades de pointes" poco frecuentemente. Por lo tanto, dependiendo de las terapias alternativas existentes, está contraindicado o no se recomienda el uso concomitante de vandetanib con medicamentos que se conoce prolongan también el intervalo QTc y/o inducen "torsades de pointes". Combinaciones contraindicadas (ver sección 4.3): cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacino, arsénico, antiarrítmicos Clase IA y III. Combinaciones no recomendadas: metadona, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamida y lumeftantrina. Si no existe una terapia alternativa apropiada, las combinaciones no recomendadas con vandetanib pueden realizarse con monitorización adicional del intervalo QTc del ECG, evaluación de electrolitos y más control al inicio o empeoramiento de la diarrea. Los resultados de un estudio de interacción farmacodinámica y farmacocinética, indicaron que la co-administración con ondansetrón en pacientes sanos pareció tener poco efecto en la farmacocinética de vandetanib, pero tuvo un pequeño efecto aditivo de aproximadamente 10 ms en la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de ondansetrón con vandetanib. Si se administra ondansetrón con vandetanib, se requiere una estrecha monitorización de los electrolitos séricos y los ECGs, y el manejo agresivo de cualquier anomalía. Antagonistas de la vitamina K. Debido al aumento del riesgo trombotico en pacientes con cáncer, es frecuente el uso de anticoagulación. Teniendo en cuenta la elevada variabilidad intra-individual de la respuesta a la anticoagulación, y la posibilidad de interacción entre los antagonistas de la vitamina K y la quimioterapia, se recomienda un aumento de la frecuencia de monitorización del INR (Ratio Internacional Normalizado), si se decide tratar al paciente con antagonistas de la vitamina K. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil.** Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y al menos durante cuatro meses después de la última dosis. **Embarazo.** Los datos sobre el uso de vandetanib durante el embarazo son limitados. Tal como se espera de sus acciones farmacológicas, vandetanib ha mostrado efectos significativos en todas las etapas de la reproducción de las hembras en ratas. Si se emplea vandetanib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras recibe este fármaco, debe ser informada sobre la posibilidad de anomalías fetales o pérdida del embarazo. Sólo se debe continuar el tratamiento en mujeres embarazadas si el beneficio potencial para la madre sobrepasa el riesgo para el feto. **Lactancia.** No hay datos sobre el uso de vandetanib en mujeres en periodo de lactancia. Vandetanib y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas y se encontraron en el plasma de las crías tras su administración a las ratas en periodo de lactancia. La lactancia está contraindicada mientras se esté recibiendo terapia de vandetanib. **Fertilidad.** En ratas, vandetanib no tuvo efecto sobre la fertilidad en machos pero alteró la fertilidad en hembras. No se conocen los efectos sobre la reproducción en pacientes pediátricos tratados con vandetanib. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios que establezcan los efectos de vandetanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se han notificado fatiga y visión borrosa y aquellos pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado cuando conduzcan o utilicen máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen global de reacciones adversas. Las reacciones adversas al medicamento notificadas más frecuentemente han sido diarrea, erupción, náuseas, hipertensión y cefalea. **Reacciones adversas durante los ensayos clínicos.** En ensayos clínicos con pacientes que recibieron vandetanib como tratamiento para el CMT, se han identificado las siguientes reacciones adversas. Su frecuencia se presenta en la Tabla 2, reacciones adversas empleando la "Council for International Organizations of Medical Sciences" (CIOMS III), enumeradas por el Sistema de Clasificación de Órganos (COS) de MedDRA y en el nivel de término preferido, y luego por la clasificación de frecuencia. Las frecuencias de aparición de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Esta sección sólo incluye datos derivados de ensayos completados donde se conoce la exposición del paciente. **Tabla 2:**

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos de infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis, bronquitis, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario	Neumonía, sepsis, gripe, cistitis, sinusitis, laringitis, foliculitis, forúnculo, infección fúngica, pielonefritis	Apendicitis, infección estafilocócica, diverticulitis, celulitis, absceso de la pared abdominal
<i>Trastornos endocrinos</i>		Hipotiroidismo	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Disminución del apetito, hipocalcemia	Hipopotasemia, hipercalcemia, hiperglucemia, deshidratación, hiponatremia	Malnutrición
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio, depresión	Ansiedad	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, parestesia, disestesia, mareo	Tembor, letargia, pérdida de conciencia, desórdenes del equilibrio, disgeusia	Convulsión, clonus, edema cerebral
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa, cambio estructural de la córnea (incluyendo depósitos corneales y opacidad corneal)	Alteración visual, visión de halo, fotopsia, glaucoma, conjuntivitis, ojo seco, queratopatía	Catarata, trastornos de la acomodación
<i>Trastornos cardiacos</i>	Prolongación del intervalo QTc del ECG (*) (**)		Insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca aguda, trastornos de la frecuencia y ritmo, trastornos de la conducción cardiaca, arritmia ventricular y parada cardiaca
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipertensión	Crisis hipertensiva, enfermedades cerebrovasculares isquémicas	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		Epistaxis, hemoptisis, neumonitis	Insuficiencia respiratoria, neumonía aspirativa
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Dolor abdominal, diarrea, náusea, vómitos, dispepsia	Colitis, sequedad de boca, estomatitis, disfagia, estreñimiento, gastritis, hemorragia gastrointestinal	Pancreatitis, peritonitis, íleo, perforación intestinal, incontinencia fecal.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Colelitiasis	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Reacciones de fotosensibilidad, erupción y otras reacciones cutáneas (incluyendo acné, sequedad cutánea, dermatitis, prurito), trastornos en las uñas	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia	Dermatitis bullosa
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Proteinuria, nefrolitiasis	Disuria, hematuria, insuficiencia renal, polaquiuria, urgencia miccional	Cromaturia, anuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia, fatiga, dolor, edema	Pirexia	Problemas de cicatrización
<i>Exploraciones complementarias</i>	Prolongación del intervalo QTc del ECG	Incremento de la ALT y AST séricas, disminución de peso, incremento de la creatinina en sangre	Incremento de la hemoglobina, incremento de la amilasa sérica

* 13,4% de los pacientes de vandetanib tuvieron QTc (de Bazett) ≥ 500 ms comparado con 1,0% de los pacientes de placebo. La prolongación del QTc fue > 20 ms en más del 91% de los pacientes, > 60 ms en el 35%, > 100 ms en el 1,7%. El ocho por ciento de los pacientes tuvieron una reducción de dosis debido a la prolongación del QTc. ** incluyendo dos muertes en pacientes con QTc > 550 ms (una debida a sepsis y una debida a insuficiencia cardiaca).

En pacientes tratados con vandetanib en monoterapia, han tenido lugar acontecimientos tales como "torsades de pointes", síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, enfermedad pulmonar intersticial (a veces mortal) y SEPR (SLPR). Es de esperar que éstas fueran reacciones adversas poco frecuentes en pacientes que reciben vandetanib para el CMT. Acontecimientos oculares como visión borrosa, son frecuentes en pacientes que recibieron vandetanib para el CMT. Exámenes programados con lámpara de hendidura han puesto de manifiesto opacidades corneales (queratopatías en vórtex) en pacientes tratados; sin embargo, no se requieren exámenes de rutina con esta lámpara de hendidura en pacientes que reciben vandetanib. A varias duraciones de exposición, la mediana de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con vandetanib aumentó en 0,5-1,5 g/dl comparado con el momento inicial. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. **Población pediátrica.** Datos de los ensayos clínicos pediátricos con vandetanib en CMT obtenidos durante el desarrollo del medicamento se limitan a 16 pacientes de 9 a 17 años de edad con carcinoma medular tiroideo hereditario (Estudio IRUSZACT0098). Aunque el tamaño del estudio es pequeño debido a la rareza del CMT en niños, se considera representativo de la población diana. Los resultados de seguridad en este ensayo son consistentes con el perfil de seguridad de vandetanib en pacientes adultos con CMT. No están disponibles los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. **4.9 Sobredosis.** No hay tratamiento específico en el caso de una sobredosis con vandetanib y no se han establecido los posibles síntomas de sobredosis. En estudios con voluntarios sanos y en pacientes a dosis múltiples y por encima de 300 mg, se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, como erupción cutánea, diarrea e hipertensión. Además, se debe tener en cuenta la posibilidad de prolongación del QTc y "torsades de pointes". En ensayos clínicos no se han utilizado dosis de vandetanib superiores a 150 mg/m² en pacientes pediátricos. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis deben ser tratadas sintomáticamente; en particular debe controlarse de forma adecuada la diarrea grave. En el caso de una sobredosis, se debe interrumpir la administración adicional de dosis, y se deben tomar medidas adecuadas para asegurar que no ha tenido lugar un acontecimiento adverso, por ejemplo un ECG en las 24 horas para determinar una prolongación del QTc. Las reacciones adversas asociadas con la sobredosis pueden prolongarse debido a la larga semivida de vandetanib. **5. INCOMPATIBILIDADES.** No procede. **6. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO.** Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver sección 4.2). **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe B.V., Paashevelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/749/001, EU/1/11/749/002. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 17/febrero/2012. Fecha de la última reevaluación: 09/febrero/2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **11. PRECIOS.** Medicamento financiado por el SNS. Caprelsa 100 mg. PVL notificado 1561,70€. PVP notificado: 1617,61€. PVP IVA notificado: 1682,31€. Caprelsa 300 mg. PVL notificado: 4685,10€. PVP notificado: 4741€. PVP IVA notificado: 4930,65€.