

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Vandetanib

Agente antineoplásico. Inhibidor de quinasas. Código ATC: LO1XE12

Mecanismo de acción

Vandetanib es un inhibidor de quinasas. Se ha demostrado que inhibe la actividad de tirosina quinasas, incluidos los miembros de la familia del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (RFCE), el receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (RFCEV), el receptor Reorganizado durante la Transfección (RET), entre otros.

Debido a su acción, inhibe:

- la migración, proliferación y supervivencia celular endotelial dependiente del FCEV y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos *in vitro* de angiogénesis,
- la proliferación celular dependiente del RFCE y la supervivencia celular *in vitro*,
- ambas formas activadas del RET, tipo salvaje y la mayoría de las mutadas,
- la proliferación celular de modo significativo, de las líneas celulares del Cáncer Medular Tiroideo (CMT), *in vitro*.

Al finalizar esta monografía se amplía la información acerca de la principal indicación de este medicamento, el Cáncer Medular Tiroideo.

Dosificación

Adultos

Antes de la administración de vandetanib, debería corregirse la hipocalcemia, hipopotasemia y/o hipomagnesemia para evitar el riesgo de prolongación del intervalo QTc, "torsade de pointes" y muerte súbita.

La dosis recomendada es de: 300 mg, vía oral (VO), una vez al día, con o sin los alimentos. El tratamiento debe ser continuado mientras se observen beneficios o no se presente toxicidad.

Niños

La seguridad y eficacia de *vandetanib* no ha sido determinada en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: para pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-<50 mL/min) o severa (ClCr <30 mL/min), la dosis inicial debería ser reducida a 200 mg, VO, una vez al día.

Insuficiencia hepática: su uso no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

Otras enfermedades: si se presenta toxicidad grado 3 o mayor [según Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE, siglas en inglés) para el grado de severidad], el

tratamiento debe interrumpirse hasta que se resuelva o mejore a grado 1 y luego retomarlo con una dosis reducida.

La dosis diaria puede ser reducida a 200 mg y luego a 100 mg, si fuera necesario.

Para la recurrencia de toxicidad CTCAE grado 3 o mayor, interrumpir la terapia hasta que se resuelva o mejore al grado 1 y retomar el tratamiento a una dosis reducida de 100 mg, si se justifica.

En los pacientes con intervalo QTc mayor a 500 milisegundos (mseg), se debe interrumpir el tratamiento hasta que el dicho intervalo se encuentre en valores menores a 450 mseg y luego continuar la terapia con una dosis reducida.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad sistémica no se afecta por la administración de *vandetanib* con los alimentos.

Distribución: unión a proteínas: 90% (glicoproteínas ácidas α 1 y albúmina). El volumen de distribución es de: 7.450 L.

Metabolismo: es metabolizado por el Cit P3A4 a vandetanib-N-desmetilado y por enzimas monooxigenasas que contienen flavina (FM01 y FM03) a vandetanib-N-óxido. Se desconoce la extensión del metabolismo.

El metabolito activo principal de *vandetanib* es el N-desmetil-vandetanib.

Excreción: luego de la administración de una dosis única de *vandetanib* radiomarcado se recuperó el 69%, 25% en la orina y 44% en las heces.

Tiempo de vida media: 19 días, luego de la administración de una dosis.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: insuficiencia cardíaca (0,9%); hipertensión (todos los grados, 33%; grado 3-4, 5%); prolongación del intervalo QTc (todos los grados, 14%; grado 3-4, 8%).

Efectos dermatológicos: anomalías en las uñas (9%); acné (todos los grados, 35%; grado 3-4, 1%); alopecia (8%); piel seca (15%), fotosensibilidad (todos los grados, 13%; grado 3-4, 2%); prurito (todos los grados, 11%; grado 3-4, 1%); rash (todos los grados, 53%; grado 3-4, 5%).

Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson, algunos fatales.

Efectos endócrinos/metabólicos: disminución de los niveles de calcio (todos los grados, 57%; grado 3-4, 6%); disminución de los niveles de glucosa (24%); hipocalcemia (todos los grados, 11%; grado 3-4, 2%); hipomagnesemia (todos los grados, 7%; grado 3-4, < 1%). Hipotiroidismo (6%); disminución del peso (todos los grados, 10%; grado 3-4, 1%).

Efectos gastrointestinales: dolor abdominal (todos los grados, 21%; grado 3-4, 3%); diarrea/colitis (todos los grados, 57%; grado 3-4, 11%); indigestión (11%); pérdida del apetito (todos los grados, 21%; grado 3-4, 4%); náuseas (todos los grados, 33%; grado 3-4, 1%). Pancreatitis, perforación intestinal (0,4%); alteración del sentido del gusto (8%), vómitos (todos los grados, 15%; grado 3-4, 1%), xerostomía (9%).

Efectos hematológicos: hemorragia (13-14 %); disminución del recuento de plaquetas (9%); neutropenia (10%).

Se reportaron casos fatales de hemorragia.

Efectos hepáticos: aumento de los niveles de las enzimas hepáticas ALT/SGPT (todos los grados, 51%; grado 3-4, 2%).

Efectos inmunológicos: se notificaron casos fatales de sepsis.

Efectos musculoesqueléticos: espasmos (6%).

Efectos neurológicos: astenia (todos los grados, 15%; grado 3-4, 3%); dolor de cabeza (todos los grados, 26%, grado 3-4, 1%); insomnio (13%); accidente cerebrovascular isquémico (1,3%).

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Efectos oftálmicos: visión borrosa (9%); trastorno de la córnea (13%).

Efectos psiquiátricos: depresión (todos los grados, 10%; grado 3-4, 2%).

Efectos renales: proteinuria (10%); aumento de la creatinina sérica (16%).

Efectos respiratorios: tos y nasofaringitis (11%); infecciones del tracto respiratorio superior (23%).

Se presentaron casos de neumonía por aspiración, insuficiencia y paro respiratorio, enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis; algunos resultaron en muerte.

Otros: fatiga (todos los grados, 24%; grado 3-4, 6%).

Embarazo

Vandetanib ha sido clasificado, según la **FDA**, como **categoría D** en el embarazo, **en todos los trimestres**. Hay evidencia de riesgo fetal en humanos, pero los beneficios del uso en la mujer embarazada podrían ser aceptable a pesar del riesgo (por ej. si el fármaco es necesario en una situación de riesgo de vida o por enfermedades serias en la cual otros fármacos más seguros no puedan ser usados o resultaron inefectivos).

Se desconoce si atraviesa la placenta.

No hay estudios controlados adecuados con el uso de *vandetanib* durante el embarazo. Estudios en animales mostraron efectos teratogénicos, fetotóxicos, embriotóxicos, luego de la administración de *vandetanib* durante el embarazo.

El laboratorio productor no recomienda su uso durante el embarazo; advierte a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo antes, durante y hasta 4 meses luego de haber realizado tratamiento con *vandetanib*.

Lactancia

No está determinado el riesgo en el bebé cuando el fármaco es usado por la madre durante la lactancia ya que no hay estudios realizados sobre el uso de *vandetanib* durante esta etapa.

Se desconoce si *vandetanib* se excreta en la leche materna humana.

Estudios realizados en ratas muestran que *vandetanib* es excretado en leche materna y se ha detectado en el plasma de la cría luego de la exposición relativamente constante, debido a su larga vida media.

Por

la falta de información de seguridad en mujeres lactantes, los fabricantes recomiendan suspender la lactancia o discontinuar la administración de *vandetanib* después de evaluar la importancia del medicamento para la madre.

Precauciones

Los pacientes sin mutación del RET pueden obtener un beneficio menor del tratamiento con vandetanib y el balance beneficio/riesgo para este grupo de pacientes puede por lo tanto diferir de aquel del grupo con mutaciones del RET. Para pacientes cuyo estado mutacional del RET pudiera ser negativo, antes de tomar decisiones individuales de tratamiento se debe tener en cuenta un posible beneficio menor y se debe considerar cuidadosamente el empleo de vandetanib debido a los riesgos relacionados con este tratamiento. Por ello se recomienda la determinación de mutación del RET. Al establecer el estado mutacional del RET, es mejor obtener las muestras

de tejido, si es posible, en el momento del inicio del tratamiento que en el momento del diagnóstico.

- Previo a la administración del fármaco deben corregirse la hipocalcemia, hipocalcemia y/o hipomagnesemia, para evitar los riesgos de prolongación del intervalo QTc, *torsade de pointes* y muerte súbita. Se recomienda monitorear estos valores al inicio del tratamiento y luego realizar el ajuste de dosis.
- No usar en pacientes con hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia; los niveles deben ser corregidos previo al tratamiento, y continuar el monitoreo.
- Si el intervalo QTc es mayor a 450 mseg, la administración no debe ser iniciada. Si el intervalo QTc es mayor a 500 mseg durante el tratamiento; se recomienda discontinuar temporariamente la administración y reanudar con dosis reducida.
- Se debería evitar el uso conjunto de *vandetanib* con:
 - fármacos antiarrítmicos y otros fármacos que prolongan el intervalo QTc (por ej.: claritromicina, cloroquina, ondasetron, haloperidol, metadona, moxifloxacina, pimozida). Si es necesario el uso concomitante, se recomienda el monitoreo frecuente de la función cardíaca.
 - inductores fuertes del Cit. P3A4 (por ej.: carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina, rifapentina, hipérico).
- No se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de *torsade de pointes*, bradiarritmias, falla cardíaca congestiva ya que se han notificado casos de *torsade de pointes*, taquicardia ventricular y muerte súbita.
- Se recomienda discontinuar temporariamente la administración y reanudar con dosis reducida, en casos de toxicidad severa grado 3 o mayor (según CTCAE).
- Se ha notificado diarrea, incluyendo casos severos, lo que puede ocasionar desequilibrios electrolíticos; se recomienda una estrecha vigilancia de estos parámetros. En dichos casos pueden estar justificadas la interrupción de la terapia y la reducción de la dosis.
- Su uso no está recomendado en casos de antecedentes de hemoptisis (media cucharadita de sangre roja o mayor), reciente.
- Discontinuar el tratamiento si se presenta hemorragia severa.
- No está recomendado el uso en la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) a severa (Child-Pugh C), dado que no existen estudios en estas condiciones.
- Se han presentado casos de hipertensión, incluyendo crisis hipertensiva; se recomienda el control de la presión arterial y está justificado la interrupción de su administración o reducción de la dosis, en estos casos.
- Se notificaron casos de hipotiroidismo, se recomienda el monitoreo de los valores hormonales.
- Se presentaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis) fatales; puede ser necesario interrumpir o discontinuar permanentemente el tratamiento en función de la gravedad de los síntomas.
- Se reportaron eventos cerebrovasculares isquémicos, incluyendo casos fatales, se debe interrumpir el tratamiento en casos severos.
- Se informaron reacciones de fotosensibilidad; se recomienda el uso de ropa protectora y filtro solar, durante el tratamiento y hasta 4 meses luego de su interrupción.
- En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr de 30 - <50 mL/min) y grave (ClCr < a 30 mL/min); se recomienda reducir la dosis inicial y realizar un estrecho seguimiento.
- Se informaron casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible; considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que presentan convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones visuales, confusión o alteración de la función mental.

- Se notificaron reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, algunas fatales. Las reacciones graves pueden requerir glucocorticoides sistémicos y la interrupción permanente de *vandetanib*. Las reacciones cutáneas leves a moderadas se pueden manejar con tratamiento sintomático o mediante reducción o interrupción de la dosis.
- Las mujeres en edad fértil; deben evitar el embarazo con un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y por al menos 4 meses después de la interrupción, debido al efecto teratogénico del *vandetanib*.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Síndrome de QT largo congénito.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT:

Para el tratamiento del Cáncer Medular de Tiroides sintomático o progresivo en pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable o metastásica.

El uso en paciente con **enfermedad indolente, asintomática o lentamente progresiva debe ser cuidadosamente considerado** debido a los riesgos relacionados al tratamiento con *vandetanib*.

Usos aprobadas por la FDA:

Para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer de Tiroides Medular progresivo o sintomático con enfermedad metastásica o localmente avanzada, inoperable. En pacientes con **enfermedad indolente, lentamente progresiva o asintomática**, el tratamiento con *vandetanib* **debería ser considerado cuidadosamente** debido a los riesgos del tratamiento.

Productos comercializados en Argentina que contienen *vandetanib*:

Producto comercial	Laboratorio
Caprelsa®	AztraZeneca

Acerca del Cáncer Medular Tiroideo y su patogénesis

El Cáncer Medular de Tiroides (CMT) se desarrolla a partir de las células C (células productoras de calcitonina) y puede extenderse a los nódulos linfáticos, pulmones o hígado antes de ser detectado en la glándula tiroides; también puede afectar al cerebro, huesos y médula adrenal. Este tipo de cáncer representa aproximadamente el 5-10% de todos los tumores malignos de tiroides. De los CMT identificados, alrededor del 75% son esporádicos y el 25% son hereditarios y se engloban bajo la denominación de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2, siglas en inglés).

El principal evento oncogénico en la mayoría de los CMT serían las **mutaciones del proto-oncogén RET**. También, podría contribuir a la patogénesis de esta enfermedad, la **angiogénesis sostenida** que involucra el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (FCEV). Además, el **receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico** (RFCE) se encuentra **sobreexpresado** específicamente en el CMT avanzado.

El proto-oncogén RET codifica una proteína de la familia de los receptores de membrana. Como la mayoría de estas proteínas, presenta tres dominios diferenciados, un dominio extracelular altamente conservado, rico en cisteínas (codificado en los exones 10 y 11), un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina quinasa (codificado en los exones 13, 14, 15 y 16). La proteína interacciona a través de su dominio extracelular con factores externos (ligandos) provocando la respuesta celular a dichos factores. Entre las respuestas celulares se encuentran la división celular, la diferenciación de las células para llevar a cabo funciones especializadas y la muerte celular programada.

Bibliografía

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés). Vandetanib (Caprelsa®). Ficha Técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002315/WC500123555.pdf
- ANMAT. Vademécum Nacional de Medicamentos. Vandetanib (Caprelsa®). Prospecto. Fecha última consulta: 26/11/2014
- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Vandetanib (Caprelsa®). Proyecto de prospecto. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ASTRAZENECA/DISPO_3825-13_C57173.PDF Fecha última consulta: 26/11/2014
- Degrauwe N., et al. Vandetanib for the Treatment of Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6: 243–252. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3379848/>
- Martínez Férez Isabel M. y col. Análisis de mutaciones en el gen RET para la realización de tiroidectomías profilácticas en individuos en riesgo de cáncer medular de tiroides. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2008. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/1337161221analisis_gen_ret.pdf
- Micromedex Inc-2014