

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Caprelsa 100 mg filmdrasjerte tabletter  
Caprelsa 300 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Caprelsa 100 mg tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg vandetanib.

### Caprelsa 300 mg tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg vandetanib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

### Caprelsa 100 mg tabletter

Caprelsa 100 mg tablett er en rund, bikonveks, hvit, filmdrasjert tablett med "Z100" inngravert på én side.

### Caprelsa 300 mg tabletter

Caprelsa 300 mg tablett er en oval, bikonveks, hvit, filmdrasjert tablett med "Z300" inngravert på én side.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Caprelsa er indisert for behandling av aggressiv og symptomatisk medullær tyroideakreft (MTC) hos pasienter med inoperabel, lokalavansert eller metastatisk sykdom.

Caprelsa er indisert hos voksne, ungdom og barn fra 5 år og oppover.

Hos pasienter der RET-mutasjonsstatus (Rearranged during Transfection) ikke er kjent eller er negativ, må en mulig mindre nytte tas med i betraktningen før en individuell avgjørelse om behandling tas (se viktig informasjon i pkt. 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal startes og følges opp av en lege som har erfaring med behandling av MTC (medullær tyroideakreft), bruk av kreftlegemidler og erfaring i vurdering av elektrokardiogram (EKG).

Kun én utlevering per resept er tillatt. Det er nødvendig med ny resept for ny utlevering.

Dersom en dose glemmes, bør den tas så snart pasienten husker det. Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose, bør pasienten ikke ta den glemte dosen. Pasienter skal ikke ta en dobbelt dose (to doser samtidig) som erstatning for en glemte dose.

Pasienter som får Caprelsa må få utdelt pasientkortet og bli informert om risikoene ved Caprelsa (se også pakningsvedlegget).

#### Dosering ved MTC hos voksne

Anbefalt dose er 300 mg én gang daglig, tatt med eller uten mat til omtrent samme tid hver dag.

#### Dosejusteringer hos voksne pasienter med MTC

QTc-intervallet bør vurderes nøye før start av behandlingen. Ved CTCAE ("common terminology criteria for adverse events") grad 3 eller høyere toksisitet eller forlengelse av EKG QTc-intervallet skal dosering med vandetanib i det minste stanses midlertidig, og fortsettes med redusert dose når toksisiteten er gått tilbake eller er redusert til CTCAE grad 1 (se pkt. 4.4). Daglig dose på 300 mg kan reduseres til 200 mg (to 100 mg tabletter) og deretter eventuelt til 100 mg. Pasienten må overvåkes etter behov. På grunn av halveringstiden på 19 dager kan det hende at bivirkninger, inkludert et forlenget QTc-intervall, ikke forbedres raskt (se pkt. 4.4).

#### Dosering hos pediatriske pasienter med MTC

Dosering hos pediatriske pasienter bør baseres på kroppsoverflateareal (BSA) i  $\text{mg}/\text{m}^2$ . Pediatriske pasienter som behandles med Caprelsa og deres omsorgspersoner må få doseringsveiledningen, og bli informert om korrekt dose som skal tas ved første forskrivning og ved hver dosejustering. Anbefalt doseringsregime og dosejusteringer er presentert i tabell 1.

**Tabell 1: Doseringsnomogram for pediatriske pasienter med MTC**

BSA ( $\text{m}^2$ )	Startdose (mg) <sup>a</sup>	Doseøkning (mg) <sup>b</sup> når behandlingen tolereres godt etter 8 uker på startdose	Dosereduksjon (mg) <sup>c</sup>
0,7 - < 0,9	100 annenhver dag	100 daglig	-
0,9 - < 1,2	100 daglig	7-dagersplan: 100-200-100-200-100- 200-100	100 annenhver dag
1,2 - < 1,6	7-dagersplan: 100-200-100-200-100- 200-100	200 daglig	100 daglig
$\geq 1,6$	200 daglig	300 daglig	7-dagersplan: 100-200-100-200-100- 200-100

<sup>a</sup> Startdose er den dosen som behandlingen bør innledes med.

<sup>b</sup> Høyere vandetanibdoser enn  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$  har ikke blitt brukt i kliniske studier hos pediatriske pasienter.

<sup>c</sup> Pasienter med en bivirkning som krever dosereduksjon skal slutte å ta vandetanib i minst en uke. Behandling kan gjenopptas med redusert dose etter at bivirkningen har gått helt over.

#### Dosejustering hos pediatriske pasienter med MTC

- Ved CTCAE grad 3 eller høyere toksisitet eller forlengelse av EKG QTc-intervallet skal dosering med vandetanib i det minste stanses midlertidig, og fortsettes med redusert dose når toksisiteten er gått tilbake eller er redusert til CTCAE grad 1.
- Pasienter på startdosen (<sup>a</sup> i tabell 1) bør starte opp igjen på den reduserte dosen (<sup>c</sup> i tabell 1).
- Pasienter som får den økte dosen (<sup>b</sup> i tabell 1) bør starte opp igjen på startdosen (<sup>a</sup> i tabell 1). Ved ytterligere CTCAE grad 3 eller høyere toksisitet eller forlengelse av EKG QTc-intervallet skal dosering med vandetanib i det minste stanses midlertidig, og fortsettes med redusert dose (<sup>c</sup> i tabell 1) når toksisiteten er gått tilbake eller er redusert til CTCAE grad 1.
- Hvis CTCAE grad 3 eller høyere toksisitet eller forlengelse av EKG QTc-intervallet inntreffer enda en gang, skal behandling med vandetanib avsluttes permanent.

Pasienten må overvåkes etter behov. På grunn av halveringstiden på 19 dager kan det hende at bivirkninger, inkludert et forlenget QTc-intervall, ikke forbedres raskt (se pkt. 4.4).

#### Varighet

Vandetanib kan gis til sykdomsprogresjon eller inntil nytten av videre behandling ikke lenger oppveier risikoen, herunder vurdering av alvorligheten av bivirkninger (se pkt. 4.8) i forhold til graden av klinisk stabilisering av tumorstatus.

#### Spesielle pasientpopulasjoner

##### Pediatrik populasjon

Caprelsa skal ikke gis til barn under 5 år. Sikkerhet og effekt av Caprelsa hos barn under 5 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ikke tilgjengelige data.

Det er ingen erfaring hos pediatrike pasienter under 9 år med arvelig MTC (se pkt. 5.1). Pasienter i alderen 5-18 år bør få doser i henhold til nomogrammet i tabell 1. Vandetanibdoser høyere enn 150 mg/m<sup>2</sup> er ikke brukt hos pediatrike pasienter i kliniske studier.

##### Eldre

Ingen justering av startdosen er nødvendig for eldre pasienter. Kliniske data for vandetanib hos pasienter over 75 år med MTC er begrenset.

##### Nedsatt nyrefunksjon hos voksne pasienter med MTC

En farmakokinetisk studie med frivillige med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon viser at eksponering for vandetanib etter en enkeltdose har økt hhv. 1,5, 1,6 og 2 ganger hos pasienter med lett, moderat (kreatininclearance  $\geq 30$  to  $< 50$  ml/min) og alvorlig (clearance under 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon ved utgangspunktet (se pkt 5.2). Kliniske data tyder på at det ikke er nødvendig å justere startdosen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon. Det finnes begrenset med data for 300 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon: det var nødvendig å redusere dosen til 200 mg hos 5 av 6 pasienter. Startdosen kan reduseres til 200 mg hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon: sikkerhet og effekt er imidlertid ikke blitt bestemt for 200 mg (se pkt. 4.4) Vandetanib anbefales ikke for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ettersom data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset, og sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått.

##### Nedsatt nyrefunksjon hos pediatrike pasienter med MTC

Det er ingen erfaring med bruk av vandetanib hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ut ifra tilgjengelige data for voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

- er ingen endring av startdosen anbefalt hos pediatrike pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.
- kan den reduserte dosen vist i tabell 1 brukes hos pediatrike pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Individuell pasientoppfølging er påkrevd av legen, særlig hos pediatrike pasienter med lav BSA.
- er vandetanib ikke anbefalt hos pediatrike pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

##### Nedsatt leverfunksjon

Vandetanib anbefales ikke til bruk hos voksne og pediatrike pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin 1,5 ganger høyere enn øvre grense for referanseområdet (ULRR), dette kriteriet gjelder ikke for pasienter med Gilberts syndrom og alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP) 2,5 ganger høyere enn ULRR, eller 5,0 ganger høyere enn ULRR dersom vurdert av legen som relatert til levermetastaser), ettersom kliniske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon er begrenset, og sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått (se pkt 4.4).

Farmakokinetiske data fra frivillige tyder på at det ikke er nødvendig å justere startdosen hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Pasienter som har besvær med å svelge kan ta tablettene oppløst i et halvt glass vann uten kullsyre. Ingen andre væsker skal brukes. Slipp tablettene i vannet uten å knuse den, rør rundt til tablettene har løst seg opp (ca. 10 minutter), og oppløsningen skal så svelges umiddelbart. Eventuelle rester i glasset

skal blandes med et halvt glass vann og svelges. Væsken kan også administreres via nasogastrisk sonde eller gastrostomisonde.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Medfødt lang QTc-syndrom.
- Pasienter med et QTc-intervall over 480 msek.
- Samtidig bruk av vandetanib og de følgende legemidlene som man vet også forlenger QTc-intervallet og/eller induserer Torsades de pointes: arsen, cisaprid, intravenøs (i.v.) erytromycin, toremifen, mizolastin, moksifloksacin, klasse IA og III antiarytmika (se pkt. 4.5).
- Amming (se pkt. 4.6).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Med henblikk på assosierte risikoer, er det viktig å begrense behandling med vandetanib til pasienter som har et reelt behov for behandling, f.eks. med symptomatisk-aggressiv utvikling av sykdommen. Enten symptomatisk sykdom eller progressiv sykdom alene er ikke nok til å berettige behandling med vandetanib. Endringshastigheten for biomarkørnivåer, som for eksempel for kalsitonin (CTN) og/eller karsinoembryonalt antigen (CEA), og endringshastigheten for tumorvolum ved observasjon av tumoren kan hjelpe til å identifisere ikke bare pasienter med behov for behandling, men også det optimale tidspunkt for å begynne behandlingen med vandetanib.

#### **QTc-forlengelse og Torsades de pointes**

Ved en dose på 300 mg er vandetanib forbundet med en betydelig og konsentrasjonsavhengig forlengelse av QTc (gjennomsnittlig 28 msek, median 35 msek). Første QT-forlengelse forekom oftest i de første 3 månedene av behandlingen, men fortsatte å forekomme for første gang også etter dette tidspunktet. Halveringstiden for vandetanib (19 dager) gjør denne forlengelsen i QTc-intervall spesielt problematisk (se pkt. 4.8). Ved en dose på 300 mg per dag ved MTC ble bekreftet QTc-forlengelse på EKG på over 500 ms observert hos 11 % av pasientene i en fase III-studie. QTc-forlengelse ser ut til å være doseavhengig. Torsades de pointes og ventrikkeltakykardi har sjelden blitt rapportert hos pasienter som har fått 300 mg vandetanib daglig. Det kan være økt risiko for Torsades de pointes hos pasienter med elektrolyttubalanse (se pkt. 4.8).

Behandling med vandetanib må ikke iverksettes hos pasienter der QTc-intervallet på EKG er større enn 480 msek. Vandetanib skal ikke gis til pasienter som tidligere har hatt Torsades de pointes. Det er ikke utført studier med vandetanib hos pasienter som har ventrikkelarytmi, eller som nylig har hatt hjerteinfarkt.

EKG og nivåene av kalium, kalsium og magnesium og tyroideastimulerende hormon (TSH) i serum skal innhentes ved behandlingsstart, samt 1, 3, 6 og 12 uker etter behandlingsstart, og deretter hver 3. måned i minst et år. Denne planen bør benyttes i perioden etter dosereduksjon på grunn av QTc-forlengelse og etter doseavbrudd i mer enn to uker. EKG og blodprøver skal også innhentes som klinisk indisert i denne perioden og etterpå. Det bør fortsettes med hyppig EKG-overvåking av QTc-intervallet.

Kalium, magnesium og kalsium i serum skal holdes innenfor normale verdier for å redusere risikoen for QTc-forlengelse på EKG. Ytterligere overvåking av QTc, elektrolytter og nyrefunksjon kreves spesielt ved tilfeller av diaré, forverret diaré/dehydrering, elektrolyttforstyrrelse og/eller nedsatt nyrefunksjon. Dersom QTc øker sterkt, men holder seg under 500 msek, bør det søkes kardiologisk veiledning.

Administrasjon av vandetanib med legemidler som er kjent for å forlenge EKG QTc-intervallet er kontraindisert eller ikke anbefalt (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av vandetanib og ondansetron er ikke anbefalt (se pkt 4.5).

**Pasienter som utvikler ett enkelt tilfelle av et QTc-intervall på EKG på  $\geq 500$  msek, må slutte å ta vandetanib. Dosering kan fortsette med redusert dose når det er bekreftet at QTc-intervallet på EKG har gått tilbake til samme status som før behandlingen startet, og når eventuell elektrolyttubalanse er korrigert.**

PRES (posterior reversibelt encefalopatisyndrom), også kalt RPLS (reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom)

PRES er et syndrom med subkortikalt vasogent ødem diagnostisert ved MRI av hjernen, som har blitt observert sjeldent ved vandetanib-behandling i kombinasjon med kjemoterapi. PRES har også blitt observert hos pasienter som har fått vandetanib som monoterapi. Dette syndromet bør vurderes hos enhver pasient som har anfall, hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller forandret mental funksjon. Hjerne-MRI bør utføres hos enhver pasient med anfall, forvirring eller forandret mental status.

**RET-status (Rearranged during transfection)**

**Pasienter uten RET-mutasjon kan ha redusert nytte av vandetanib-behandling og nytte/risiko forholdet for denne gruppen av pasienter kan derfor være annerledes enn for gruppen med RET-mutasjoner. For pasienter som kan ha negativ RET mutasjonstatus bør en mulig mindre nytte tas i betraktning før en individuell avgjørelse om behandling tas, og bruk av vandetanib bør vurderes nøye på grunn av behandlingsrelaterte risikoer. Derfor er RET-mutasjonstesting anbefalt. Når det etableres RET mutasjonstatus, bør om mulig vevsbiopsier tas ved oppstart av behandlingen i stedet for på diagnosetidspunktet (se pkt. 4.1 og 5.1).**

Hudreaksjoner

Utslett og andre hudreaksjoner, inkludert lysømfintlighetsreaksjoner og palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), er observert hos pasienter som har fått vandetanib. Milde til moderate hudreaksjoner kan håndteres ved symptomatisk behandling eller ved dosereduksjon eller behandlingsopphold. Ved mer alvorlige hudreaksjoner (for eksempel Stevens-Johnsons syndrom) anbefales det å henvise pasienten til øyeblikkelig å oppsøke medisinsk hjelp.

Forsiktighet bør vises ved soleksponering, ved å bruke beskyttende klær og/eller solkrem på grunn av potensiell risiko for lysfølsomhetsreaksjoner assosiert med vandetanib-behandling.

Diaré

Diaré er et sykdomsrelatert symptom og en kjent bivirkning av vandetanib. Det anbefales at diaré behandles med vanlige midler mot diaré. QTc og elektrolytter i serum skal overvåkes oftere. Dersom det utvikles alvorlig diaré (CTCAE grad 3–4), skal administrasjon av vandetanib avbrytes til diaréen forbedres. Ved forbedring skal behandlingen fortsette med redusert dose (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blødninger

Det må utvises forsiktighet når vandetanib administreres til pasienter med hjernemetastase da det er rapportert om intrakranielle blødninger.

Hjertesvikt

Hjertesvikt har blitt observert hos pasienter som har fått vandetanib. Forbigående eller permanent opphold i behandlingen kan være nødvendig hos pasienter med hjertesvikt. Det er ikke nødvendigvis reversibelt. Noen tilfeller har vært fatale.

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, er observert hos pasienter som ble behandlet med vandetanib. Pasienter skal monitoreres for hypertensjon og kontrolleres på egnet måte. Hvis høyt blodtrykk ikke kan reguleres ved behandling med legemidler, skal ikke behandling med vandetanib fortsette før blodtrykket er regulert medisinsk. Dosereduksjon kan være nødvendig (se pkt. 4.8).

Nedsatt nyrefunksjon

Vandetanib anbefales ikke hos voksne og pediatriske pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon ettersom data er begrenset og sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Vandetanib anbefales ikke til bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin 1,5 ganger høyere enn øvre grense for normalt nivå) ettersom kliniske data for pasienter med nedsatt leverfunksjon er begrenset, og sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått. Farmakokinetiske data fra frivillige tyder på at det ikke er nødvendig å justere startdosen hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Økninger i alaninaminotransferase

Økninger i alaninaminotransferase er vanlig hos pasienter som behandles med vandetanib. De fleste økninger går tilbake mens behandlingen fortsetter, andre går vanligvis tilbake etter 1-2 ukers behandlingsavbrudd. Periodisk overvåkning av alaninaminotransferase anbefales.

### Interstitiell lungesykdom

Interstitiell lungesykdom (ILS) har vært observert hos pasienter som får vandetanib og har i noen tilfeller har vært fatalt. Hvis en pasient viser respiratoriske symptomer som dyspné, hoste og feber, bør behandlingen med vandetanib avbrytes og undersøkelser raskt igangsettes. Hvis ILS bekreftes, skal vandetanib avbrytes permanent, og pasienten må gis egnet behandling.

### CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av vandetanib og sterke CYP3A4-induktorer (som rifampicin, johannesurt, karbamazepin, fenobarbital) bør unngås (se pkt. 4.5).

### CTN mindre enn 500 pg/ml

Fordelen med vandetanib hos pasienter med CTN mindre enn 500 pg/ml har ikke blitt fastslått og derfor bør bruk hos pasienter med CTN mindre enn 500 pg/ml vurderes nøye på grunn av de behandlingsrelaterte risikoene med vandetanib.

### Pasientkort

**Alle som foreskriver Caprelsa må være fortrolig med forskriverinformasjonen og behandlingsveiledningen. Forskriveren må diskutere fordeler og risikoer ved Caprelsa-behandling med pasienten og gi pasienten pasientkortet.**

### Pediatrik populasjon

Alle barn og ungdommer i en pediatrik studie viste lineær vekst mens de fikk vandetanib, ut ifra høydemålinger ved hver visitt. Langtids sikkerhetsdata hos pediatrike pasienter er imidlertid ikke tilgjengelig.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Farmakokinetiske interaksjoner

#### *Effekt av vandetanib på andre legemidler*

Hos friske frivillige ble eksponeringen for midazolam (CYP3A4-substrat) ikke påvirket når det ble gitt sammen med en enkeltdose på 800 mg vandetanib.

Vandetanib er en hemmer av organisk kationtransportør 2 (OCT2). Hos friske frivillige, med villtype av OCT2, ble  $AUC_{(0-t)}$  og  $C_{maks}$  for metformin (OCT2-substrat) økt med henholdsvis 74 % og 50 %, og renal clearance av metformin ble redusert med 52 % når det ble gitt sammen med vandetanib. Egnert klinisk og/eller laboratoriemonitorering er anbefalt for pasienter som får samtidig behandling med metformin og vandetanib, og lavere dose av metformin kan være nødvendig hos disse pasientene.

Hos friske frivillige ble  $AUC_{(0-t)}$  og  $C_{maks}$  for digoksin (P-glykoprotein P-gp substrat) økt med henholdsvis 23 % og 29 %, når det ble gitt sammen med vandetanib. Bradykardi-effekten av digoksin kan også, sammen med vandetanib, øke risikoen for vandetanibs forlengelse av QTc-intervallet og Torsades de Pointes. Egnert klinisk (f.eks. EKG) og/eller laboratoriemonitorering er derfor anbefalt for pasienter som får samtidig behandling med digoksin og vandetanib, og lavere dose av digoksin kan

være nødvendig hos disse pasientene. (For vandetanib-monitorering, se pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte og pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Når det gjelder andre P-gp-substrater, som dabigatran, er klinisk monitorering anbefalt når det gis sammen med vandetanib.

#### *Effekt av andre legemidler på vandetanib*

Hos friske frivillige ble ingen klinisk signifikant interaksjon vist mellom vandetanib (én enkeltdose på 300 mg) og den potente CYP3A4-inhibitoren itraconazol (gjentatte doser på 200 mg én gang daglig). Hos friske menn ble eksponeringen for vandetanib redusert med 40 % når det ble gitt sammen med den potente CYP3A4-induktoren rifampicin. Administrering av vandetanib samtidig med potente CYP3A4-induktoren bør unngås.

Hos friske frivillige ble  $C_{maks}$  for vandetanib redusert med 15 %, mens  $AUC_{(0-t)}$  for vandetanib ikke ble påvirket når det ble gitt sammen med omeprazol. Hverken  $C_{maks}$  eller  $AUC_{(0-t)}$  for vandetanib ble påvirket når det ble gitt sammen med ranitidin. Derfor er dosejustering av vandetanib ikke nødvendig når vandetanib gis samtidig med enten omeprazol eller ranitidin.

#### Farmakodynamiske interaksjoner

Galleekskresjon av uforandret vandetanib er en av utskillelsesveiene for vandetanib. Vandetanib er ikke et substrat for MRP2 (multidrug resistance protein 2), P-gp (P-glykoprotein) eller BCRP (breast cancer resistance protein).

#### *Legemidler kjent for å forlenge QTc-intervallet*

Vandetanib har vist seg å forlenge QTc-intervallet på EKG. Torsades de pointes har i sjeldne tilfeller blitt rapportert. Samtidig bruk av vandetanib og legemidler som også er kjent for å forlenge QTc-intervallet og/eller indusere Torsades de pointes, er derfor enten kontraindisert eller ikke anbefalt, avhengig av tilgjengelige alternative behandlingsmåter.

- Kombinasjoner som er kontraindisert (se pkt. 4.3): cisaprid, intravenøs (i.v.) erytromycin, toremifen, mizolastin, moksifloksacin, arsen, klasse IA og III antiarytmika.
- Kombinasjoner som ikke er anbefalt: metadon, haloperidol, amisulprid, klorpromazin, sulpirid, zuklopentiksol, halofantrin, pentamidin og lumefantrin.

Dersom det ikke finnes noen passende alternativ behandling, kan kombinasjoner som ikke er anbefalt med vandetanib benyttes i tillegg til EKG-overvåking av QTc-intervallet, vurdering av elektrolytter og ytterligere kontroll ved nyoppstått eller forverret diaré.

Resultatene fra en farmakodynamisk og farmakokinetisk interaksjonsstudie indikerte at administrasjon sammen med ondansetron hos friske pasienter hadde liten effekt på vandetanibs farmakokinetiske egenskaper, men at det førte til en liten additiv effekt på forlengelse av QTc-intervallet på ca. 10 ms. Derfor er samtidig bruk av ondansetron med vandetanib ikke anbefalt. Dersom ondansetron blir administrert sammen med vandetanib er det nødvendig med nøye overvåking av elektrolytter i serum og EKG, og en aggressiv behandling av alle abnormaliteter.

#### Vitamin K-antagonister

På grunn av økt risiko for trombose hos kreftpasienter brukes antikoagulasjonsmidler hyppig. På grunn av de store intraindividuelle variasjonene i responsen på antikoagulasjonsmidler, og muligheten for interaksjon mellom vitamin K-antagonister og kjemoterapi, anbefales økt frekvens av INR-overvåking (blodfortynningsgrad) hvis det blir besluttet at pasienten skal behandles med vitamin K-antagonister.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**



### Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose.

### Graviditet

Det finnes begrensede data på bruk av vandetanib under graviditet. Som ventet av de farmakologiske mekanismene har vandetanib vist signifikante effekter på alle stadier av reproduksjon hos hunnrotter (se pkt. 5.3).

Hvis vandetanib brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun får vandetanib, skal hun informeres om muligheten for føtale abnormaliteter eller spontanabort. Behandling av gravide skal bare fortsettes dersom den potensielle fordelen for moren oppveier risikoen for fosteret.

### Amming

Det er ingen data på bruk av vandetanib hos ammende kvinner. Vandetanib og/eller metabolitter skilles ut i melken hos rotter og er funnet i plasma hos rotteunger etter dosering til diegivende rotter (se pkt. 5.3).

Amming er kontraindisert under behandling med vandetanib.

### Fertilitet

Hos rotter hadde vandetanib ingen effekt på fertilitet hos hannrotter, mens fertilitet hos hunnrotter ble nedsatt (se pkt. 5.3).

Påvirkning på reproduksjon hos pediatriske pasienter er ikke kjent.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjennomført noen studier som fastslår hvorvidt vandetanib påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er imidlertid rapportert om fatigue (tretthet) og tåkesyn, og pasienter som opplever disse symptomene bør utvise forsiktighet når de kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oppsummering av bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene har vært diaré, utslett, kvalme, høyt blodtrykk og hodepine.

### Bivirkninger under kliniske studier

Følgende bivirkninger har blitt observert i kliniske studier med pasienter som fikk vandetanib som behandling mot MTC. Frekvensen er presentert i tabell 2, Bivirkninger i samsvar med CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) oppført etter MedDRAs organklasser (SOC) og på foretrukket begrepsnivå og deretter etter frekvensklassifisering. Frekvenser av bivirkninger er definert som følger: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Dette punktet inkluderer kun data som er hentet fra fullførte studier der pasienteksponeering er kjent.

<b>Organklasser</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Nasofaryngitt, bronkitt, øvre luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner	Pneumoni, sepsis, influensa, cystitt, sinusitt, laryngitt, follikulitt, furunkel, soppinfeksjon, pyelonefritt	Appendisitt, stafylokokkinfeksjon, divertikulitt, cellulitt, abscess i abdominalveggen
<i>Endokrine sykdommer</i>		Hypotyroidisme	
<i>Stoffskifte- og</i>	Redusert appetitt,	Hypokalemi,	Feilernæring

<i>ernæringsbetingede sykdommer</i>	hypokalsemi	hyperkalsemi, hyperglykemi, dehydrering, hyponatremi	
<i>Psykiatriske lidelser</i>	Søvnløshet, depresjon	Angst	
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine, parestesi, dysestesi, svimmelhet	Skjelving, letargi, bevissthetstap, balanseforstyrrelser, dysgeusi	Krampeanfoll, klonus, hjerneødem
<i>Øyesykdommer</i>	Tåkesyn, strukturforandring i hornhinne (inkludert hornhinneavsetninger og opasitet i hornhinne)	Nedsatt syn, ser fargeringer rundt lyspunkter (halo), fotopsi, glaukom, konjunktivitt, tørre øyne, keratopati	Katarakt, akkomodasjonsforstyrrelser
<i>Hjertesykdommer</i>	Forlengelse av QTc-intervallet på EKG (*) (**)		Hjertesvikt, akutt hjertesvikt, frekvens- og rytmeforstyrrelser, hjerteledningsforstyrrelser, ventrikkelarytmi og hjertestans
<i>Karsykdommer</i>	Høyt blodtrykk	Hypertensiv krise, iskemiske cerebrovaskulære tilstander	
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>		Epistakse, hemoptyse, pneumonitt	Respirasjonssvikt, pneumoniaspirasjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Magesmerter, diaré, kvalme, oppkast, dyspepsi	Kolitt, munntørrehet, stomatitt, dysfagi, forstoppelse, gastritt, gastrointestinal blødning	Pankreatitt, peritonitt, ileus, intestinal perforering, fekal inkontinens
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Kolelitiasis	
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Lysømfintlighetsreaksjon, utslett og andre hudreaksjoner (inkludert akne, tørr hud, dermatitt, pruritus), neglesykdommer	Palmar-plantar erytrodysestesi (håndfot-syndrom), alopeci	Bulløs dermatitt
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Proteinuri, nefrolitiasis	Dysuri, hematuri, nyresvikt, pollakisuri, vannlating med urgepreg	Kromaturi, anuri
<i>Generelle lidelser og lokale reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Asteni, fatigue (tretthet), smerter, ødem	Feber	Nedsatt tilheling
<i>Undersøkelser</i>	Forlenget QTc-intervall på EKG	Økning av ALT og AST i serum, vektreduksjon, økning av kreatinin i blod	Hemoglobinøkning, økt serumamylase

\* 13,4 % av pasientene som fikk vandetanib hadde QTc (Bazett's)  $\geq$  500 msek sammenliknet med 1,0 % av pasientene som fikk placebo. QTcF-forlengelsen var  $>$  20 msek hos over 91 % av pasientene,  $>$  60 msek hos 35 %,  $>$  100 msek hos 1,7 %. Åtte prosent av pasientene fikk dosen redusert pga. QTc-forlengelse.

\*\* inkludert to dødsfall hos pasienter med QTc > 550 msek (ett pga. sepsis og ett pga. hjertesvikt)

Hendelser som Torsades de pointes, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, interstitiell lungesykdom og PRES (RPLS) har forekommet hos pasienter som har fått vandetanib som monoterapi. Det forventes at disse vil være mindre vanlige bivirkninger hos pasienter som får vandetanib for MTC.

Okulære hendelser som tåkesyn er vanlig hos pasienter som får vandetanib for MTC. Planlagte undersøkelser med spaltelampe har påvist opasiteter i hornhinne (vortex keratopatii) hos behandlede pasienter. Rutinemessig undersøkelse med spaltelampe er imidlertid ikke nødvendig for pasienter som får vandetanib.

Ved ulike eksponeringsvarigheter økte median hemoglobinnivå hos pasienter behandlet med vandetanib med 0,5-1,5 g/dl sammenlignet med utgangsverdien.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

#### Pediatrik populasjon

Pediatrik data fra kliniske studier med vandetanib ved MTC (se pkt. 5.1) samlet inn under utviklingen av legemidlet er begrenset til 16 pasienter i alderen 9 til 17 år med arvelig medullær tyroideakreft (studien IRUSZACT0098). Selv om studien er liten pga. sjeldenheten av MTC hos barn, er den ansett for å være representativ for målpopulasjonen. Sikkerhetsfunnene i denne studien er i samsvar med sikkerhetsprofilen til vandetanib hos voksne pasienter med MTC. Langtids sikkerhetsdata hos pediatrik pasienter er ikke tilgjengelig.

### **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering med vandetanib, og mulige symptomer på overdosering er ikke fastslått. En økning i frekvensen og alvorlighetsgraden av enkelte bivirkninger, som utslett, diaré og høyt blodtrykk, er observert ved flere doser (fra 300 mg og oppover) i studier med friske frivillige og hos pasienter. Dessuten bør muligheten for QTc-forlengelse og Torsades de pointes vurderes. Vandetanibdoser høyere enn 150 mg/m<sup>2</sup> er ikke brukt i kliniske studier hos pediatrik pasienter.

Bivirkninger knyttet til overdosering skal behandles symptomatisk, og særlig må alvorlig diaré behandles på egnet måte. Ved overdosering skal videre dosering avbrytes og hensiktsmessige tiltak iverksettes for å sikre at bivirkninger ikke har inntruffet, som EKG i løpet av 24 timer for å fastslå QTc-forlengelse. Bivirkninger knyttet til overdosering kan forlenges på grunn av den lange halveringstiden til vandetanib (se pkt. 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01X E12

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Vandetanib er en potent hemmer av vaskulær endotel vekstfaktorreseptor 2 (VEGF2, også kalt KDR (kinase insert domain containing receptor)), epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) og RET (rearranged during transfection) tyrosinkinaser. Vandetanib er også en submikromolær hemmer av vaskulær endotel reseptor-3-tyrosinkinase.

Vandetanib hemmer VEGF-stimulert endotelcellemigrasjon, -proliferasjon og -overlevelse, og nydannelse av blodkar i *in vitro*-modeller av angiogenese. I tillegg hemmer vandetanib epidermal vekstfaktor (EGF)-stimulert EGF-reseptor-tyrosinkinase i tumorceller og endotelceller. Vandetanib hemmer EGFR-avhengig celleproliferasjon og celleoverlevelse *in vitro*. Vandetanib hemmer også både villtype og de fleste muterte, aktiverte former av RET og hemmer signifikant proliferasjonen i MTC-cellelinjer *in vitro*.

*In vivo*-administrasjon av vandetanib reduserte kreftcelleindusert angiogenese, karpermeabilitet i tumor og mikrovaskulær tetthet i tumor, og hemmet tumorvekst i en rekke humane xenograft-tumormodeller hos atymiske mus. I tillegg hemmer vandetanib vekst av MTC-xenografttumorer *in vivo*.

Den nøyaktige virkningsmekanismen til vandetanib ved lokalavansert eller metastatisk MTC er ukjent.

### Klinisk effekt hos voksne

#### Kliniske data for MTC

En randomisert, dobbelt-blind placebokontrollert studie (studie 58) ble gjennomført for å vise sikkerhet og effekt av vandetanib 300 mg versus placebo. Denne studien omfattet 331 pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk MTC. Bare pasienter med CTN  $\geq 500$  pg/ml (konvensjonelle enheter) eller  $\geq 146,3$  pmol/l (internasjonale standardenheter) ble tatt med. Av pasientene som var inkludert i studien, hadde 10 pasienter som fikk vandetanib og 4 som fikk placebo (4 % av alle pasientene) en WHO PS (world health organization performance status) score på  $\geq 2$ , og 28 (12,1 %) pasienter som fikk vandetanib og 10 (10,1 %) som fikk placebo, hadde nedsatt hjertefunksjon. Nedsatt hjertefunksjon var definert som pasienter med tidligere kardiovaskulær anomali.

Det primære målet med denne studien var å vise en forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) med vandetanib sammenlignet med placebo. De sekundære endepunktene var evaluering av total objektiv responsrate (ORR), sykdomskontrollrate (DCR), definert som PR (delvis respons) eller CR (fullstendig respons) eller SD (stabil sykdom) som varer i minst 24 uker, responsvarighet (DOR), tid til forverring av smerte basert på verste smerte på BPI-skalaen (Brief Pain Inventory) og total overlevelse (OS). Det primære endepunktet PFS, samt ORR og DCR, var basert på sentralisert, uavhengig blindet gjennomgang av billedata. Biokjemisk respons med vandetanib sammenlignet med placebo gjennom måling av kalsitonin (CTN) og karsinoembryonisk antigen (CEA) ble også evaluert som sekundære endepunkter.

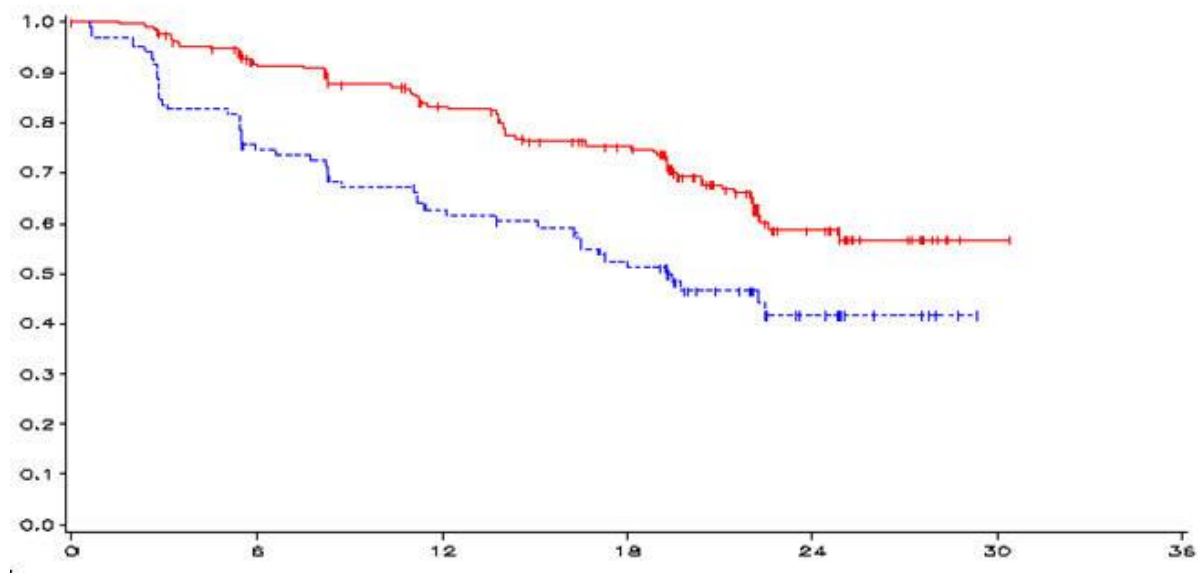
Pasienter ble behandlet med vandetanib eller placebo til de nådde objektiv sykdomsprogresjon. Da objektiv sykdomsprogresjon var nådd, basert på utprøverens vurdering, ble pasientene ekskludert fra blindet studie-behandling og gitt muligheten til å fortsette å få vandetanib åpent. 28 av de 231 pasientene (12,1 %) som fikk vandetanib, og 3 av de 99 (3,0 %) som fikk placebo, avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. 14 av de 28 pasientene (50 %) som sluttet å ta vandetanib på grunn av bivirkninger, avbrøt behandlingen uten dosereduksjon. 5 av 6 pasienter (83 %) med moderat nyresvikt som ble behandlet med vandetanib, fikk en dosereduksjon til 200 mg på grunn av bivirkning. 1 pasient måtte ha en ytterligere reduksjon til 100 mg.

Resultatet av primæranalysen av PFS viste en statistisk signifikant forbedring av PFS hos pasienter randomisert til vandetanib sammenlignet med placebo (Hazard Ratio (HR) = 0,46; 95 % konfidensintervall (KI) = 0,31–0,69,  $p = 0,0001$ ).

Median PFS for pasienter randomisert til vandetanib er ikke nådd. Basert på statistisk modellering av data observert opptil 43-persentilen, er imidlertid PFS predikert til å være 30,5 måneder med 95 % konfidensintervall på 25,5 til 36,5 måneder. Median PFS for pasienter randomisert til placebo var 19,3 måneder. Ved 12 måneder var andelen levende og progresjonsfrie pasienter 192 (83 %) for pasienter randomisert til vandetanib og 63 (63 %) for pasienter randomisert til placebo. I vandetanib-armen hadde totalt 73 pasienter (32 %) progresjon: 64 (28 %) hadde progresjon i henhold til RECIST

(Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), og 9 (4 %) døde uten progresjon. De gjenværende 158 pasientene (68 %) ble utelatt fra analysen av PFS. I placebo-armen hadde totalt 51 pasienter (51 %) progresjon: 46 (46 %) hadde progresjon i henhold til RECIST, og 5 (5 %) døde uten progresjon. De gjenværende 49 pasientene (49 %) ble utelatt fra analysen av PFS.

**Figur 1: Kaplan Meier-plot av PFS**



måneder	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	210	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

— vandetanib 300 mg, - - - - placebo, y-akse=PFS, x-akse=tiden i måneder, n-vandetanib=antall av pasienter i risikosonen - vandetanib, n-placebo=antall pasienter i risikosonen - placebo

HR = 0,46, 95 % KI (0,36-0,69), p = 0,0001

PFS	N	Median PFS	HR	95 % KI	p-verdi
Vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	Ikke oppnådd (predikert 30,5 måneder)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51 %)	19,3 måneder			

Da primæranalysen av PFS ble utført var 48 pasienter (15 %) døde, og det var ingen signifikant forskjell i total overlevelse mellom behandlingsgruppene (HR = 0,89, 99, 98 % KI = 0,28–2,85, p = 0,712). Da denne analysen ble utført, var 32 pasienter (14 %) i vandetanib-armen og 16 pasienter (16 %) i placebo-armen døde.

De fleste (95 % av pasientene) hadde metastatisk sykdom. 14 pasienter behandlet med vandetanib og 3 med placebo hadde bare inoperabel lokalavansert sykdom. Det er begrenset klinisk erfaring med vandetanib hos pasienter med inoperabel lokalavansert sykdom uten metastase.

Statistisk signifikante fordeler ble observert for vandetanib for de sekundære endepunktene for responsrate, sykdomskontrollrate og biokjemisk respons.

**Tabell 3: Oppsummering av viktige effektfunn i studie 58**

ORR <sup>a</sup>	N	Responsrate	OR <sup>b</sup>	95 % KI	p-verdi
Vandetanib 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13 %			

<b>DCR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Responstrate</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi</b>
Vandetanib 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71 %			
<b>CTN RESPONS</b>	<b>N</b>	<b>Responstrate</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi</b>
Vandetanib 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3 %			
<b>CEA RESPONS</b>	<b>N</b>	<b>Responstrate</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % KI</b>	<b>p-verdi</b>
Vandetanib 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2 %			

a Total responstrate = fullstendige + delvise responser. Sykdomskontrollrate = responstrate + stabil sykdom ved 24 uker. ITT-analyse (intent-to-treat) omfatter pasienter som fikk vandetanib åpent før progresjon ifølge den sentrale gjennomgangen.

b OR = Odds-ratio. Verdi > 1 favoriserer vandetanib. Analysen ble utført ved å bruke en logistisk regresjonsmodell med behandling som eneste faktor.

N = antall hendelser / antall pasienter randomisert

Det ble observert en statistisk signifikant fordel for vandetanib for sekundære endepunkter for tid til en forverring av smerte (sammensatt endepunkt ved å bruke den sterkeste smertescore fra BPI og pasientrapportert bruk av opioid analgetika) (vandetanib 49 %, placebo 57 % HR 0,61, KI 0,43-0,87,  $p < 0,006$ : 8 vs. 3 måneder). Det ble ikke observert noen statistisk signifikante forskjeller for det eksplorative endepunktet for diaré (rapportert som avføringsfrekvens).

#### RET-mutasjonsstatus i studie 58

I studie 58 ble RET-mutasjonstesting utført ved å bruke PCR (polymerase-kjedereaksjon)-basert "Amplification Refractory Mutation System" (ARMS)-test for M918T-mutasjon og direkte sekvensering av DNA for mutasjoner i eksoner 10, 11, 13, 14, 15 og 16 (sted for M918T-mutasjon) hos alle sporadiske pasienter der DNA var tilgjengelig (297/298).

RET-status kunne imidlertid ikke bli testet i en stor gruppe av pasienter (hovedsakelig på grunn av utilgjengelige resultater for direkte sekvensering av DNA), og responsraten var noe lavere hos pasienter med ukjent RET-status sammenliknet med RET-mutasjonspositiv status: hhv. 51,8 % og 35,9 %. I en blindet sammenlikning av vandetanib versus placebo, fikk bare 2 pasienter som var kjent RET-negative i alle 6 eksoner vandetanib, og ingen viste respons.

Det ble utført en post hoc undergruppeanalyse av RET-negativ status basert på fravær av M918T-mutasjon i pivotalstudien 58. En pasient ble vurdert til å ha en RET-mutasjon hvis enten en M918T-mutasjon ved ARMS-testen eller en RET-mutasjon i noen sekvenserte eksoner var tilstede i tumoren. 79 pasienter var definert og identifisert ved fravær av en M918T-mutasjon og ingen RET-mutasjon identifisert i noen av de andre 6 eksoner som ble testet, men hos 71 av disse pasientene var sekvensering av de 6 eksonene ufullstendig. M918T-mutasjoner er den mutasjon som blir hyppigst observert hos pasienter med sporadisk MTC. Det kan imidlertid ikke utelukkes at noen pasienter som testet RET-negativt for M918T-mutasjon kunne være positive for mutasjon i andre eksoner.

Resultater i henhold til RET-status (positiv, ukjent og RET M918T-mutasjonsnegativ definisjon) er vist i tabell 4.

**Tabell 4: Oppsummering av effektfunn i et segment av pasienter fordelt på RET-mutasjonsstatus**

Pasienter med dokumentert RET-mutasjon (n=187)	Pasienter med ingen M918T-mutasjon og andre mutasjoner ikke testet eller negative (n=79)*
--	---

Objektiv responsrate (vandetanib-arm)	52 %	35 %
Effektendepunkt PFS HR (95 %) konfidensintervall	0,45 (0,26, 0,78)	0,57 (0,29, 1,13)

\*RET-mutasjonstatus ble bestemt på diagnosetidspunktet hos de fleste pasientene og kunne ha forandret seg senere.

### Klinisk effekt hos pediatriske pasienter

En åpen fase I/II studie fra ett enkelt senter med én studiearm (studien IRUSZACT0098) vurderte virkningen av vandetanib hos 16 pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk arvelig MTC. Pasientkarakteristika ved studiestart var følgende: gjennomsnittsalder 14,2 år (i området 9-17 år), 50 % kvinner, 50 % menn, 93,8 % hvite, hvorav 26,7 % latinamerikanere, og 6,3 % svarte. De fleste pasientene (81,3 %) hadde gjennomgått delvis eller total tyreoidektomi før inklusjon i studien. Startdosen av vandetanib var 100 mg/m<sup>2</sup>/dag for alle pasienter unntatt for én pasient som startet på 150 mg/m<sup>2</sup>/dag. Etter å ha tolerert de første 1 eller 2 behandlingssyklusene godt (1 syklus = 28 dager), fortsatte de gjenværende pasientene med behandling med 100 mg/m<sup>2</sup>. Det primære effektendepunktet var ORR i henhold til RECIST v 1.0. Den observerte objektive responsraten var 43,8 %, hvorav alle var delvise responser. 31,3 % av pasientene hadde stabil sykdom i minst 8 uker. Sykdomskontrollfrekvens inkludert beste respons eller stabil sykdom  $\geq$  24 uker var 75,0 %. Det er ingen erfaring med Caprelsa hos pasienter i alderen 5-8 år i denne studien.

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon av vandetanib er absorpsjonen langsom, og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås vanligvis etter median tid på 6 timer, med et spenn på 4-10 timer, etter dosering. Vandetanib akkumuleres ca. 8 ganger ved gjentatt dosering, og steady state oppnås fra ca. 2 måneder.

### Distribusjon

Vandetanib bindes til humant serumalbumin og alfa-1-syre-glykoprotein med *in vitro*-proteinbinding på ca. 90 %. I *ex vivo*-plasmaprøver fra pasienter med kolorektalkreft ved steady state-eksponering etter 300 mg daglig var gjennomsnittlig proteinbinding 93,7 % (spenn på 92,2 til 95,7 %). Vandetanibs farmakokinetiske egenskaper ved en dose på 300 mg hos pasienter med medullær tyreoidkreft kjennetegnes ved et distribusjonsvolum på ca. 7450 l.

### Biotransformasjon

Etter oral dosering av <sup>14</sup>C-vandetanib ble uforandret vandetanib og metabolittene vandetanib-N-oksidi og N-desmetyl-vandetanib funnet i plasma, urin og avføring. Et glukoronidkonjugat ble funnet som en mindre metabolitt, kun i ekskretorer. N-desmetyl-vandetanib produseres primært av CYP3A4, og vandetanib-N-oksidi produseres av de flavinholdige monooksygenase-enzymene (FM01 og FM03). N-desmetyl-vandetanib og vandetanib-N-oksidi sirkulerer i konsentrasjoner på ca. 11 % og 1,4 % av vandetanibkonsentrasjonen.

### Eliminasjon

Vandetanibs farmakokinetiske egenskaper ved en dose på 300 mg hos pasienter med medullær tyreoidkreft kjennetegnes ved en clearance på ca. 13,2 l/t og en halveringstid i plasma på ca. 19 dager.

I løpet av en innsamlingsperiode på 21 dager etter én dose med <sup>14</sup>C-vandetanib ble ca. 69 % funnet fordelt på 44 % i avføring og 25 % i urin. Dosen ble langsomt utskilt og ytterligere utskillelse etter 21 dager forventes ut fra plasmahalveringstiden.

### Spesielle populasjoner

#### Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk studie av en enkeltdose hos frivillige indikerte at eksponering for vandetanib er økt (opptil 1,5, 1,6 og 2-ganger) hos personer med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

#### Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk studie etter en enkeltdose hos frivillige indikerte at nedsatt leverfunksjon ikke påvirket eksponeringen for vandetanib. Data om pasienter med nedsatt leverfunksjon (bilirubin i serum 1,5 ganger høyere enn øvre normale grense) er begrenset (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Påvirkning av mat

Eksponering for vandetanib blir ikke påvirket av matinntak.

#### Farmakokinetikk hos pediatrikisk populasjon

De farmakokinetiske parametrene for vandetanib hos pediatrikiske pasienter med MTC i alderen 9-17 år var sammenlignbare med de for voksne. Vandetanib-eksponering hos barn i alderen 5-8 år med glioma-relaterte indikasjoner var sammenlignbar med MTC-pasienter i alderen 9-18 år. Dosering med 100 mg/m<sup>2</sup>/dag som indisert dosering (funksjon av BSA) hos pediatrikiske pasienter gir sammenlignbar eksponering som den som oppnås hos voksne med 300 mg daglig.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Vandetanib har ikke vist noe mutagent eller klastogent potensial.

I toksisitetstudier med gjentatt dosering med varighet på opptil 9 måneder inkluderte virkningene oppkast, vekttap og diaré hos hunder og fyseal dysplasi hos unge hunder og rotter med åpne vekstplater. Hos rotter ble det registrert virkninger på tenner, nyrer og hud. Disse funnene ble observert ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner, var i hovedsak reversible innen 4 uker etter opphør av dosering, og skyldtes hemming av VEGFR (vaskulær endotel vekstfaktorreseptor) eller EGFR.

Virkinger som er registrert i andre studier er hemming av hERG (*human ether-a-go-go related gene*) og forlengelse av QTc-intervallet hos hunder. Økning i systolisk og diastolisk blodtrykk ble observert hos rotter og hunder. Hos mus ble det vist at vandetanib forsinket, men ikke hindrer tilheling av sår. Vandetanib har også vist fototoksisk potensiale i en *in vitro* cytotoxisk analyse. En dyremodell av tilheling av sår viste svekket hudstyrke hos mus dosert med vandetanib sammenlignet med kontroller. Dette tyder på at vandetanib forsinket, men ikke hindrer tilheling av sår. Det er ikke fastslått hva som er tilstrekkelig intervall mellom seponering av vandetanib og påfølgende elektiv kirurgi for å unngå risiko for forsinket tilheling av sår. I kliniske studier gjennomgikk et lite antall pasienter kirurgi mens de fikk vandetanib, og det ble ikke rapportert om noen komplikasjoner med tilheling av sår.

#### Reproduksjonstoksikologi

Vandetanib hadde ingen effekt på fertiliteten hos hannrotter. I en studie av fertilitet hos hunner var det en trend til økt irregularitet i brunstsyklusen, en liten reduksjon i drektighetsinsidens og en økning i implantasjonstap. I en toksisitetstudie med gjentatt dosering hos rotter var det en nedgang i antall *corpora lutea* i eggstokkene hos rotter som hadde fått vandetanib i 1 måned.

Hos rotter viste embryoføtal toksisitet seg gjennom fostertap, forsinket fosterutvikling, anomalier i hjerte-kar og for tidlig ossifikasjon av enkelte skallebein. I en studie av pre- og postnatal utvikling hos rotter ga vandetanib en økning i fostertap og redusert postnatal vekst hos unger ved doser som frembrakte maternal toksisitet under gestasjon og/eller diegiving. Vandetanib ble skilt ut i melken hos rottene og funnet i plasma hos ungene etter dosering til diegivende rotter.



## Karsinogenitet

Vandetanib har ikke vist karsinogent potensiale i en karsinogenitetsstudie hos transgene mus.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysspovidon (type A)

Povidon (K 29-32)

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol (300)

Titandioksid (E171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PVC/PVDC/Alu-blisterbrett forseglet med aluminiumsfolie. Hvert brett inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. februar 2012

Dato for siste fornyelse: 16. desember 2015

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca UK Ltd  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA  
Storbritannia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

En oppdatert RMP skal sendes inn årlig inntil fornyelse.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av CAPRELSA i medlemsstatene skal innehaver av markedsføringstillatelsen (MAH) oppnå enighet om innholdet og formatet av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmåte, distribusjonsmåte, og andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

MAH skal sikre at alt helsepersonell (HCP) og pasienter/omsorgspersoner i alle medlemsland der CAPRELSA markedsføres som forventes å forskrive, dispensere og bruke CAPRELSA, har tilgang

til/har mottatt en **opplæringspakke** som inneholder:

## **HCP**

- Preparatomtale (SmPC)
- Opplæringsmaterieell inludert:
  - Informasjon om risiko forbundet med CAPRELSA:
    - QTc-forlengelse og Torsades de pointes
    - Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
    - Unormal utvikling av tenner og bein hos pediatrike pasienter
    - Medisineringsfeil i den pediatrike populasjonen
  - Legens doserings- og monitoreringsveiledning for pediatrike pasienter
- Doserings- og monitoreringsveiledning for pediatrike pasienter og pasientens omsorgspersoner
- Pakningsvedlegg
- Pasientkort

## **Pasienter/omsorgspersoner**

- Doserings- og monitoreringsveiledning for pediatrike pasienter og pasientens omsorgspersoner
- Pakningsvedlegg
- Pasientkort

**Opplæringsmaterieell for HCP** bør inkludere følgende hovedelementer:

### **QTc-forlengelse og Torsades de pointes**

- CAPRELSA forlenger QTc-intervallet og kan forårsake Torsades de pointes og plutselig død
- CAPRELSA-behandling må ikke startes hos pasienter:
  - Med EKG QTc-intervall større enn 480 msek
  - Som har medfødt lang QTc-syndrom
  - Som har en historie med Torsades de pointes dersom ikke alle risikofaktorene som bidrar til Torsades de pointes er blitt korrigert.
- Behovet for EKG og måling av serumnivåer av kalium, kalsium og magnesium, og tyrodistimulerende hormon (TSH) og tidspunktene og situasjonene når de bør bli utført.
- Pasienter som utvikler en enkelt verdi av korrigert EKG QTc-intervall på minst 500 msek bør slutte å ta CAPRELSA. Dosering kan gjenopptas med en redusert dose når det er bekreftet at EKG QTc-intervallet er blitt slik det var før behandlingstart, og når korreksjon av mulig elektrolyttforstyrrelse er utført.
- Dersom QTc øker markant, men forblir under 500 msek, bør det søkes veiledning av en kardiolog.
- Detaljert informasjon om legemidler der samtidig administrasjon med CAPRELSA er enten kontraindisert eller ikke anbefalt.
- Funksjonen til og bruken av pasientkortet.

### **Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), også kjent som reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS)**

- PRES bør vurderes hos enhver pasient som har epileptiske anfall, hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller endret mental funksjon. MRI av hjernen bør utføres hos enhver pasient med anfall, forvirring og endret mental status.
- Nødvendigheten av å veilede pasientene om risikoen av forlenget QTc og PRES, og å informere dem om symptomer og tegn som en må være oppmerksom på samt tiltak som må gjøres.
- Funksjonen til og bruken av pasientkortet.

### **Unormal utvikling av tenner og bein hos pediatrike pasienter**

- Vandetanib forstyrret ikke lineær vekst i kliniske studier med barn og ungdom.
- Det er vist i ikke-kliniske studier at vandetanib påvirker voksende vev som er avhengig av vaskularisering, som f.eks. tenner og vekstplater, negativt.
- Unormal utvikling av tenner og bein hos pediatrike pasienter må følges nøye opp.

## **Medisineringsfeil i den pediatrike populasjonen**

**Legens doserings- og monitoreringsveiledning for pediatrike pasienter** bør inkludere følgende hovedelementer:

- Hvordan doseringen av CAPRELSA beregnes hos barn og ungdom.
- Doseringsregimene i forhold til pasientens kroppsoverflateareal (BSA), inkludert en visuell fremstilling av 2-ukers doseringsregime pr. BSA.
- Hvordan CAPRELSA brukes/administreres.
- Instruksjoner for bruk av doserings- og monitoreringsveiledningen og skjema for daglig oppfølging for pediatrike pasienter og omsorgspersoner.

**Doserings- og monitoreringsveiledningen for pediatrike pasienter og pasientens omsorgspersoner** bør inkludere følgende hovedelementer:

- Hva CAPRELSA er, hva det brukes mot, hvordan behandlingen gis.
- Hvordan dosen av CAPRELSA beregnes.
- Bivirkningene til CAPRELSA og hvilken oppfølging som er nødvendig.
- Hvordan skjema for daglig oppfølging brukes (inkludert eksempler på et ferdig utfylt skjema).
- Det generelle skjemaet for daglig oppfølging for 14 dager og ikke utfylte kopier av skjema for daglig oppfølging.

**Pasientkortet** bør inkludere følgende hovedelementer:

- Informasjon om risikoen for QTc-forlengelse og Torsades de pointes, og posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).
- Tegn og symptomer på uønskede hendelser og når man skal oppsøke lege.
- Behandlingen med CAPRELSA må ikke avsluttes og dosen må ikke endres uten å rådføre seg med lege først.
- Kontaktinformasjonen til forskriveren av CAPRELSA.

## **E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å bekrefte sikkerhet og effekt av CAPRELSA skal MAH sende inn den kliniske studierapporten til studie D4200C00104, en observasjonsstudie som evaluerer nytte/risikoforholdet av vandetanib (CAPRELSA) 300 mg hos RET-mutasjonnegative og RET-mutasjonpositive pasienter med symptomatisk, aggressiv, sporadisk, inoperabel, lokalavansert/metastatisk tyroideakreft (MTC).	3Q 2020

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG MED CAPRELSA 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 100 mg filmdrasjerte tabletter  
vandetanib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 100 mg vandetanib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/749/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Caprelsa 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**BLISTERPAKNING MED CAPRELSA 100 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 100 mg tabletter  
vandetanib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG MED CAPRELSA 300 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 300 mg filmdrasjerte tabletter  
vandetanib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 300 mg vandetanib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/749/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Caprelsa 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**BLISTERPAKNING MED CAPRELSA 300 mg**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 300 mg tabletter  
vandetanib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Genzyme Europe B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Caprelsa 100 mg filmdrasjerte tabletter**

**Caprelsa 300 mg filmdrasjerte tabletter**

vandetanib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil du få et pasientkort. Pasientkortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til før du får Caprelsa og ved behandling med Caprelsa.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget og pasientkortet. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Det er viktig at du har pasientkortet med deg under behandlingen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Caprelsa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Caprelsa
3. Hvordan du bruker Caprelsa
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Caprelsa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Caprelsa er og hva det brukes mot**

**Caprelsa er en behandling for voksne og barn over 5 år som har:**

Medullær skjoldbruskkjertelkreft som ikke kan fjernes ved kirurgi, eller som har spredd seg til andre deler av kroppen.

Caprelsa virker ved at det hemmer veksten av nye blodkar i svulster (kreft). Dette stanser tilførselen av næring og oksygen til svulsten. Caprelsa kan også virke direkte på kreftceller for å drepe dem eller hemme veksten deres.

### **2. Hva du må vite før du bruker Caprelsa**

**Bruk ikke Caprelsa:**

- dersom du er allergisk (overfølsom) overfor vandetanib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har et medfødt hjerteproblem som heter "medfødt lang QTc-syndrom". Dette vises på et elektrokardiogram (EKG).
- dersom du ammer.
- dersom du tar noen av de følgende legemidlene: arsen, cisaprid (brukes til å behandle halsbrann), intravenøs erytromycin og moksifloksacin (brukes til å behandle infeksjoner), toremifen (brukes til å behandle brystkreft), mizolastin (brukes til å behandle allergi), klasse IA og III antiarytmika (brukes til å kontrollere hjerterytmien).



Ikke ta Caprelsa dersom noen av punktene over gjelder deg. Rådfør deg med lege hvis du ikke er sikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Caprelsa dersom du er ømfintlig for sollys. Enkelte som bruker Caprelsa blir mer ømfintlige for sol. Dette kan forårsake solbrenthet. Når du bruker Caprelsa, bør du alltid beskytte deg mot solen ved å bruke solkrem og ha på deg klær når du oppholder deg utendørs.

Overvåking av blod og hjerte:

Lege eller sykepleier skal ta tester for å kontrollere nivået av kalium, kalsium, magnesium og skjoldbruskkjertelstimulerende hormon (TSH) i blodet, samt måle den elektriske aktiviteten i hjertet med en test som heter elektrokardiogram (EKG). Du skal ta disse testene:

- Før du begynner å bruke Caprelsa
- Jevnlig under behandling med Caprelsa
- 1, 3 og 6 uker etter at du har begynt å bruke Caprelsa
- 12 uker etter at du har begynt å bruke Caprelsa
- Deretter hver 3. måned
- Hvis lege eller apotek endrer doseringen av Caprelsa
- Hvis du begynner å ta legemidler som påvirker hjertet
- Etter instruks fra lege eller apotek

### **Barn**

Caprelsa skal ikke gis til barn under 5 år.

### **Andre legemidler og Caprelsa**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og naturlegemidler. Grunnen er at Caprelsa kan påvirke effekten av noen legemidler, og noen legemidler kan ha en effekt på Caprelsa.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du tar noen av følgende legemidler:

- itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin, rifampicin og moksifloksacin (legemidler til behandling av infeksjoner)
- karbamazepin og fenobarbital (brukes til å kontrollere epileptiske anfall)
- ondansetron (brukes til å behandle kvalme og oppkast)
- cisaprid (brukes til å behandle halsbrann), pimozid (brukes til å behandle ukontrollerte gjentatte kroppsbevegelser og verbale utbrudd) og halofantrin og lumefantrin (brukes til å behandle malaria)
- metadon (brukes til behandling av stoffavhengighet), haloperidol, klorpromazin, sulpirid, amisulprid, og zuclopentiksol (brukes til å behandle mentale sykdommer)
- pentamidin (brukes til å behandle infeksjoner)
- vitamin K-antagonister og dabigatran, ofte kalt "blodfortynnere"
- ciklosporin og takrolimus (brukes til å behandle transplantatavvisning), digoksin (brukes til å behandle uregelmessig hjerterytme) og metformin (brukes til å kontrollere blodsukkeret)
- protonpumpehemmere (brukes til å behandle halsbrann)

Du finner også denne informasjonen i pasientkortet som du har fått av legen. Det er viktig at du beholder pasientkortet, og viser det til partneren din eller omsorgspersoner.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege før du tar Caprelsa dersom du er gravid eller forsøker å bli gravid. Grunnen er at Caprelsa kan være skadelig for fosteret. Legen vil forklare deg fordelene og risikoene ved å ta Caprelsa i løpet av denne tiden.

- Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du bruker Caprelsa, og i minst fire måneder etter siste dose med Caprelsa.

Av hensyn til barnets sikkerhet må du ikke amme under behandling med Caprelsa.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vis forsiktighet før du kjører bil eller bruker maskiner. Husk at Caprelsa kan gjøre deg uvanlig trett og svak og gi tåkesyn.

## **3. Hvordan du bruker Caprelsa**

### **Bruk hos voksne**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den anbefalte dosen er 300 mg hver dag.
- Ta Caprelsa til omtrent samme tid hver dag.
- Caprelsa kan tas sammen med eller uten mat.

### **Bruk hos barn**

Legen vil fortelle deg hvor mange Caprelsa-tabletter du skal gi til barnet. Mengden av Caprelsa er avhengig av barnets kroppsvekt og høyde. Total daglig dose må ikke være større enn 300 mg hos barn. Behandlingen kan enten gis til barnet som én daglig dose, én dose annenhver dag eller etter en gjentakende 7-dagers plan. Dette er oppgitt i doseringsveiledningen som du har fått av legen. Det er viktig at du tar vare på doseringsveiledningen og viser den til alle omsorgspersoner.

### **Dersom du har problemer med å svelge tablett**

Dersom du har problemer med å svelge tablett, kan du blande den med vann på følgende måte:

- Ta et halvt glass vann (uten kullsyre). Bruk kun vann – ingen andre væsker.
- Legg tablett i vannet.
- Rør rundt til tablett har løst seg opp. Dette kan ta ca. 10 minutter.
- Drikk med en gang.

Fyll glasset halvfullt med vann en gang til og drikk dette for å være sikker på at det ikke er medisin igjen i glasset.

### **Dersom du får bivirkninger**

Si alltid fra til legen din hvis du får bivirkninger. Det kan hende legen forteller deg at du må ta en høyere eller lavere dose av Caprelsa (for eksempel to 100 mg tabletter eller én 100 mg tablett). Det kan også hende at legen foreskriver andre legemidler som kan dempe bivirkningene. Bivirkningene av Caprelsa er nevnt under avsnitt 4.

### **Dersom du tar for mye av Caprelsa**

Hvis du tar mer Caprelsa enn det legen har foreskrevet, må du rådføre deg med lege eller kontakte sykehus umiddelbart.

### **Dersom du har glemt å ta Caprelsa**

Hva du skal gjøre dersom du glemmer en tablett, avhenger av hvor lenge det er til din neste dose.

- **Hvis det er 12 timer eller mer til neste dose:** ta tablett så snart du husker den. Ta neste tablett som normalt.
- **Hvis det er mindre enn 12 timer til neste dose:** hopp over tablett du glemte. Ta neste tablett som normalt.

Du må ikke ta en dobbelt dose (to doser på en gang) som erstatning for en glemt tablett.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Dersom du får bivirkninger, kan det hende legen din forteller deg at du må redusere dosen av Caprelsa. Legen kan også foreskrive andre legemidler som kan kontrollere bivirkningene.

#### **Kontakt lege med en gang hvis du merker noen av følgende bivirkninger – du kan trenge umiddelbar medisinsk behandling:**

- Besvimelse, svimmelhet eller endringer i hjerterytme. Dette kan være tegn på en endring i hjertets elektriske aktivitet. Dette observeres hos 8 % av de som tar Caprelsa mot medullær skjoldbruskkjertelkreft. Det kan hende legen anbefaler at du reduserer Caprelsa-dosen eller slutter å bruke Caprelsa. Det er mindre vanlig at Caprelsa forbindes med livstruende endringer i hjerterytme.
- Alvorlige hudreaksjoner som omfatter store deler av kroppen. Tegnene kan være rødhet, smerter, sår, blommer og avskalling/flassing av huden. Lepper, nese, øyne og kjønnsorganer kan også rammes. Disse reaksjonene kan være vanlige (rammer færre enn 1 av 10 brukere) eller mindre vanlige (rammer færre enn 1 av 100 brukere) avhengig av typen hudreaksjon.
- Alvorlig diaré.
- Alvorlig kortpustethet eller plutselig forverring av kortpustethet, eventuelt samtidig med hoste eller høy temperatur (feber). Dette kan tyde på at du har en betennelse i lungene som heter "interstitiell lungesykdom". Dette er mindre vanlig (rammer færre enn 1 av 100 brukere), men kan være livstruende.
- Epileptisk anfall, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsvansker. Dette kan være tegn på en tilstand som heter RPLS (reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom). Det forsvinner vanligvis når behandlingen med Caprelsa stoppes. RPLS er mindre vanlig (rammer færre enn 1 av 100 brukere).

Si fra til legen din med en gang hvis du merker noen av bivirkningene som er nevnt ovenfor.

#### **Andre bivirkninger er:**

##### **Svært vanlig (rammer flere enn 1 av 10 brukere):**

- Diaré. Det kan hende legen din vil foreskrive et legemiddel for å behandle dette. Si fra til legen din med en gang hvis det blir alvorlig.
- Magesmerter.
- Utslett eller akne.
- Depresjon.
- Tretthet.
- Kvalme.
- Magebesvær (dyspepsi).
- Neglesykdom.
- Oppkast.
- Tap av appetitt (anoreksi).
- Svakhet (asteni).
- Høyt blodtrykk. Det kan hende legen din kan foreskrive et legemiddel for å behandle dette.
- Hodepine.
- Utmattelse (fatigue).
- Søvnløshet.
- Inflammasjon (betennelse) i nesegangene.
- Inflammasjon i hovedluftveiene til lungene.
- Øvre luftveisinfectionsjoner.
- Urinveisinfectionsjoner.
- Nummenhet eller kribling i huden.
- Unormal følelse i huden.
- Svimmelhet.
- Smerter.
- Hevelse på grunn av opphopning av væske (ødem).

- Steiner eller kalsiumutfelling i urinveiene (nyrestein).
- Tåkesyn, inkludert svake øyeforandringer som kan føre til tåkesyn (hornhinneopasitet).
- Hudømfintliget for sollys. Når du bruker Caprelsa, bør du alltid beskytte deg mot solen ved å bruke solkrem og ha på deg klær når du oppholder deg utendørs.

#### **Vanlige (rammer færre enn 1 av 10 brukere)**

- Dehydrering (uttørring).
- Kraftig forhøyet blodtrykk.
- Vekttap.
- Slag eller andre tilstander der hjernen kanskje ikke får nok blod.
- En type utslett som rammer hender og føtter (hånd-fot-syndrom).
- Betennelse i munnslimhinnen (stomatitt).
- Munntørhet.
- Lungebetennelse.
- Giftstoffer (toksiner) i blodet som en komplikasjon av infeksjon.
- Influensa.
- Inflammasjon i urinblæren.
- Inflammasjon i bihulene.
- Inflammasjon i strupehodet (larynx).
- Inflammasjon i en follikkel, spesielt en hårfollikkel.
- Byll.
- Soppinfeksjon.
- Nyreinfeksjon.
- Tap av kroppsvæske (dehydrering).
- Engstelse.
- Skjelving.
- Døsighet.
- Besvimelse.
- Ustøhet.
- Økt trykk i øyet (glaukom).
- Opphosting av blod.
- Inflammasjon i lungevevet.
- Problemer med å svelge.
- Forstoppelse.
- Inflammasjon i magesekken (gastritt).
- Blødning i mage/tarm.
- Gallestein (kolelitiase).
- Smerter ved vannlating.
- Nyresvikt.
- Hyppig vannlating.
- Sterkt behov for øyeblikkelig vannlating.
- Feber.
- Neseblødning.
- Tørre øyne.
- Irriterte øyne (konjunktivitt).
- Nedsatt syn.
- Ser fargeringer rundt lyspunkter (halo).
- Ser lysglimt (fotopsi).
- Sykdom i hornhinnen i øyet (keratopati).
- En type diaré (kolitt).
- Hårtap på hodet eller kroppen (alopesi).
- Smaksforstyrrelser (dysgeusi).

### **Mindre vanlige (rammer færre enn 1 av 100 brukere)**

- Hjertesvikt.
- Blindtarmbetennelse (appendisitt).
- Bakterieinfeksjon.
- Inflammasjon i divertikler (liten utposning som kan dannes i fordøyelsessystemet).
- Bakteriell hudinfeksjon.
- Byll i bukveggen.
- Feilernæring.
- Ufrivillige muskelsammentrekninger (kramper).
- Rask svingning mellom muskulær sammentrekning og avslapping (klonus).
- Hevelse i hjernen.
- Uklar øyelinse.
- Forstyrret hjerterefrekvens og hjerterytme.
- Tap av hjertefunksjon.
- Lungesvikt.
- Lungebetennelse som oppstår når du puster inn fremmedlegemer i lungene.
- Hindret tarmpassasje.
- Hull i tarmen.
- Manglende evne til å kunne kontrollere avføringen.
- Unormal farge på urinen.
- Mangel på urin.
- Dårlig tilhelingssevne.
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- Blemmedannelse på huden (bulløs dermatitt).

### **Følgende bivirkninger kan påvises i tester som legen din kan utføre:**

- Protein eller blod i urinen (påvist ved urintest).
- Endringer i hjerterytme (påvist ved EKG). Det kan hende legen din forteller deg at du må slutte å bruke Caprelsa eller redusere Caprelsa-dosen.
- Unormal lever- eller bukspyttkjertelfunksjon (påvist ved blodprøve). Dette gir vanligvis ikke symptomer, men det kan hende legen vil følge med på dette.
- Redusert nivå av kalsium i blodet. Det kan hende legen din foreskriver eller endrer hormonbehandling av skjoldbruskkjertelen.
- Redusert nivå av kalium i blodet.
- Økt nivå av kalsium i blodet.
- Økt nivå av glukose i blodet.
- Redusert nivå av natrium i blodet.
- Nedsatt skjoldbruskkjertelfunksjon.
- Økt nivå av røde blodceller i blodet.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Caprelsa**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet eller esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Caprelsa

- Virkestoffet er vandetanib. Hver tablett inneholder 100 mg eller 300 mg vandetanib.
- Andre innholdsstoffer er kalsiumhydrogenfosfatdihydrat, mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon (type A), povidon (K29-32), magnesiumstearat, hypromellose, makrogol og titandioksid (E171).

### Hvordan Caprelsa ser ut og innholdet i pakningen

Caprelsa 100 mg er en hvit, rund, filmdrasjert tablett med "Z100" trykket på én side.

Caprelsa 300 mg er en hvit, oval, filmdrasjert tablett med "Z300" trykket på én side.

Hvert blisterbrett med Caprelsa inneholder 30 tabletter.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD, Naarden, Nederland

### Tilvirker

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0) 2 970 53 00

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Nederland**  
Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 35 699 1200

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Deutschland**  
Genzyme GmbH  
Tel: +49 (0)6102 3674 0

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Ελλάδα/Κύπρος**  
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)  
Τηλ: +30 210 900 1600

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351  
21 422 0100

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

Genzyme S.A.S.  
Information médicale: tél:+33(0) 800 100 499

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Genzyme Srl  
Tel: +39 059 349 811

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom/Ireland**

Genzyme Therapeutics Ltd. (United Kingdom)  
Tel: +44 (0) 1865 405200

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

#### **Vedlegg IV**

**Konklusjoner vedrørende anmodning om markedsføringsbeskyttelse i ett år fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency)**



**Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:**

- **markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).