

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Caprelsa 100 mg potahované tablety
Caprelsa 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Caprelsa 100 mg tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vandetanibum 100 mg.

Caprelsa 300 mg tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje vandetanibum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Caprelsa 100 mg tablety

Přípravek Caprelsa 100 mg je kulatá bikonvexní bílá potahovaná tableta s vyraženým „Z100“ na jedné straně.

Caprelsa 300 mg tablety

Přípravek Caprelsa 300 mg je oválná bikonvexní bílá potahovaná tableta s vyraženým „Z300“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Caprelsa je indikován k léčbě agresivního a symptomatického medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) s mutací RET (rearranged during transfection) u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím onemocněním.

Přípravek Caprelsa je indikován u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 5 let a starších.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a vést lékař, který má zkušenosti s léčbou MTC, s používáním protinádorových léčiv a s vyhodnocováním elektrokardiogramu (EKG).

RET (rearranged during transfection) status

Vzhledem k tomu, že účinnost přípravku Caprelsa je na základě dostupných údajů považována u pacientů bez identifikované mutace RET za nedostatečnou, musí být před zahájením léčby přípravkem Caprelsa přítomnost mutace RET stanovena validovaným testem. Pokud je to možné, mají být vzorky tkáně pro stanovení stavu mutace RET odebírány v době zahájení léčby, a nikoliv v době stanovení diagnózy.

Dávkování u dospělých pacientů s MTC

Doporučená dávka je 300 mg jednou denně, užívá se s jídlem, nebo bez jídla v přibližně stejnou denní dobu.

Pokud dojde k vynechání dávky, je třeba ji užít, jakmile si pacient vzpomene. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, pacient si vynechanou dávku nevezme. Pacient nemá užít dvojnásobnou dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), aby nahradil zapomenutou dávku.

Úprava dávky u dospělých pacientů s MTC

Před zahájením léčby je nutné pečlivě zhodnotit QTc interval. V případě toxicity stupně 3 nebo vyšší podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) nebo prodloužení intervalu QTc na EKG je třeba dávkování vandetanibu alespoň dočasně přerušit a znovu zahájit sníženou dávkou po odeznění toxických projevů nebo zlepšení toxicity na stupeň 1 podle CTCAE (viz bod 4.4). Denní dávku 300 mg lze snížit na 200 mg (dvě 100mg tablety) a dále na 100 mg, pokud je třeba. Pacienta je třeba vhodným způsobem monitorovat. Nežádoucí účinky včetně prodloužení intervalu QTc nemusí vzhledem k 19dennímu poločasů rychle odeznít (viz bod 4.4).

Dávkování u pediatrických pacientů s MTC

Dávkování u pediatrických pacientů má být založeno na BSA v mg/m². Pediatřiští pacienti léčení přípravkem Caprelsa a osoby pečující o tyto pacienty musí mít k dispozici průvodce dávkováním a musí být informováni o správném dávkování při úvodním předepsání léku a při každé následující úpravě dávkování. Doporučené režimy dávkování a informace o úpravách dávky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Dávkovací nomogram u pediatrických pacientů s MTC

BSA (m ²)	Počáteční dávka (mg) ^a	Zvýšení dávky (mg) ^b , pokud je dobře snášena po 8 týdnech po počáteční dávce	Snížení dávky (mg) ^c
0,7 - < 0,9	100 obden	100 denně	-
0,9 - < 1,2	100 denně	7denní schéma: 100-200-100-200-100- 200-100	100 obden
1,2 - < 1,6	7denní schéma: 100-200-100-200-100- 200-100	200 denně	100 denně
≥ 1,6	200 denně	300 denně	7denní schéma: 100-200-100-200-100- 200-100

^a počáteční dávka je dávka, kterou má být zahájena léčba

^b vyšší dávky vandetanibu než 150 mg/m² nebyly v klinických studiích u pediatrických pacientů použity

^c pacienti s nežádoucími účinky vyžadujícími snížení dávky mají přestat vandetanib užívat po dobu nejméně jednoho týdne. Dávkování může být obnoveno ve snížené dávce poté, kdy dojde k plnému zotavení z nežádoucích účinků.

Úprava dávky u pediatrických pacientů s MTC

- V případě toxicity stupně 3 nebo vyšší nebo prodloužení intervalu QTc na EKG je třeba dávkování vandetanibu alespoň dočasně přerušit a znovu zahájit sníženou dávkou po odeznění toxických projevů nebo zlepšení toxicity na stupeň 1 podle CTCAE.
- Pacienti užívající počáteční dávku (^a v tabulce 1) mají léčbu znovu zahájit sníženou dávkou (^c v tabulce 1).
- Pacienti užívající zvýšenou dávku (^b v tabulce 1) mají léčbu znovu zahájit počáteční dávkou (^a v tabulce 1). V případě další toxicity stupně 3 nebo vyšší podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) nebo prodloužení intervalu QTc na EKG, má být dávkování přípravkem Caprelsa alespoň dočasně přerušeno a znovu zahájeno sníženou dávkou (^c v tabulce 1), když toxicita odezní nebo selepší na CTCAE stupeň 1.
- Pokud dojde k další příhodě odpovídající toxicitě CTCAE stupně 3 nebo vyšší, nebo se prodlouží interval QTc na EKG, má být užívání vandetanibu trvale ukončeno.

Pacient musí být vhodným způsobem monitorován. Vzhledem k 19dennímu poločasů nemusí nežádoucí účinky včetně prodloužení QTc intervalu rychle odeznít (viz bod 4.4).

Trvání léčby

Vandetanib lze podávat až do doby progresu onemocnění nebo dokud přínos pokračování léčby již nepřevyšuje její rizika, tedy s ohledem na závažnost nežádoucích účinků (viz bod 4.8) v závislosti na stupni klinické stabilizace nádoru.

Zvláštní populace pacientů

Pediatrická populace

Přípravek Caprelsa nemá být podáván dětem mladším 5 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Caprelsa nebyla u dětí mladších 5 let stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Neexistují žádné zkušenosti s užíváním tohoto přípravku u pediatrických pacientů s dědičným MTC ve věku mladším 9 let (viz bod 5.1). Dávkování pro pacienty ve věku 5–18 let má probíhat v souladu s nomogramem v tabulce 1. Vyšší dávky než 150 mg/m² vandetanibu nebyly u pediatrických pacientů v klinických studiích použity.

Starší pacienti

U starších pacientů není třeba upravovat počáteční dávku. U pacientů s MTC starších než 75 let jsou pouze omezené klinické zkušenosti týkající se vandetanibu.

Porucha funkce ledvin u dospělých pacientů s MTC

Farmakokinetická studie u dobrovolníků s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin prokázala, že expozice vandetanibu po jednorázové dávce je zvýšena až 1,5krát; 1,6krát a 2krát u pacientů s výchozí lehkou, středně těžkou (clearance kreatininu ≥ 30 až < 50 ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) (viz bod 5.2). Podle klinických údajů není třeba měnit počáteční dávku u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin existují pouze omezené údaje s dávkou 300 mg: u 5 ze 6 pacientů bylo třeba v důsledku nežádoucího účinku prodloužení QT intervalu snížit dávku na 200 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba počáteční dávku snížit na 200 mg; bezpečnost a účinnost dávky 200 mg však nebyla stanovena (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje vandetanib podávat, neboť existují pouze omezené údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a v této skupině nebyla stanovena bezpečnost a účinnost.

Porucha funkce ledvin u pediatrických pacientů s MTC

Nejsou žádné zkušenosti s užíváním vandetanibu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k dostupným údajům u dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin:

- U pediatrických pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje změna úvodní dávky.
- U pediatrických pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba dávku snížit, jak je uvedeno v tabulce 1. Individuální režim dávkování vedený lékařem je zapotřebí zejména u pediatrických pacientů s nízkou BSA.
- Podávání vandetanibu se u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

Porucha funkce jater

Protože existují pouze omezené údaje u pacientů s poruchou funkce jater a bezpečnost a účinnost nebyla v této skupině stanovena, nedoporučuje se podávat vandetanib dospělým a pediatrickým pacientům s poruchou funkce jater [sérový bilirubin vyšší než 1,5násobek horní hranice referenčního rozmezí (ULRR)]. Toto kritérium se nevztahuje na pacienty s Gilbertovou chorobou a alaninaminotransferázou (ALT), aspartátaminotransferázou (AST) nebo alkalickou fosfatázou (ALP) vyššími než 2,5násobek ULRR, nebo vyššími než 5násobek ULRR, pokud je lékařem stanovena souvislost s metastázami v játrech (viz bod 4.4).

Farmakokinetické údaje u dobrovolníků naznačují, že u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater není třeba upravovat počáteční dávku (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Caprelsa je určen k perorálnímu podání. U pacientů, kteří mají potíže s polykáním, lze tablety s vandetanibem rozpustit v polovině sklenice nesycené pitné vody. Nemá se používat jiná

tekutina. Tableta se vhodí do vody a bez drcení se míchá, dokud se nerozpadne (asi 10 minut) a vzniklá disperze se ihned vypije. Ulpělé částice se znovu dispergují v polovině sklenky vody a vypijí. Tuto disperzi je možné podat též nazogastrickou sondou nebo přes gastrostomickou trubici.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Vrozený syndrom dlouhého QTc.
- Pacienti s intervalem QTc delším než 480 ms.
- Souběžné podávání vandetanibu a následujících léčivých přípravků známých tím, že prodlužují interval QTc a/nebo vyvolávají torsades de pointes: arsen, cisaprid, intravenózní erythromycin (i. v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiarytmika třídy IA a III (viz bod 4.5).
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Vzhledem k doprovodným rizikům je důležité, aby byla léčba vandetanibem omezena na pacienty, kteří tuto léčbu skutečně potřebují, tj. pacienty se symptomatickou agresivní formou nemoci. Samotná symptomatická nemoc nebo progresivní nemoc nejsou dostatečným důvodem pro potřebu zahájit léčbu vandetanibem. Výskyt změn biomarkerů, např. kalcitoninu (CTN) a/nebo karcinoembryonálního antigenu (CEA), stejně tak jako výskyt změn objemu nádoru v průběhu pečlivého sledování mohou pomoci identifikovat nejen pacienty, kteří potřebují léčbu, ale též vhodný okamžik k zahájení léčby vandetanibem.

Prodloužení intervalu QTc a torsades de pointes

Vandetanib v dávce 300 mg je spojen s podstatným a na koncentraci závislým prodloužením intervalu QTc (v průměru 28 ms, medián 35 ms). K prvnímu prodloužení intervalu QTc dochází nejčastěji v průběhu prvních 3 měsíců léčby, ale může se objevit i později. Prodloužení intervalu QTc je zvláště problematické s ohledem na poločas vandetanibu (19 dnů) (viz bod 4.8). Prodloužení intervalu QTc na EKG na 500 ms při dávkování 300 mg denně u pacientů s MTC ve studii fáze III bylo pozorováno u 11 % pacientů. Prodloužení intervalu QTc na EKG se zdá být závislé na dávce. Méně často byly hlášeny torsades de pointes a komorové tachykardie u pacientů, kterým byl podáván vandetanib v dávce 300 mg denně. Riziko torsades může být zvýšené u pacientů s elektrolytovou dysbalancí (viz bod 4.8).

Léčba vandetanibem se nesmí zahajovat u pacientů, kteří mají interval QTc na EKG delší než 480 ms. Vandetanib by se neměl podávat ani pacientům s anamnézou torsades de pointes. Vandetanib nebyl studován u pacientů s komorovými arytmiemi a recentním infarktem myokardu.

Před léčbou, 1, 3, 6 a 12 týdnů po zahájení léčby a každé 3 měsíce nejméně po dobu jednoho roku je třeba provádět vyšetření EKG a stanovení sérové koncentrace draslíku, vápníku a hořčíku a hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH). Toto časové schéma je třeba uplatnit i po snížení dávky v důsledku prodloužení intervalu QTc a po přerušení dávkování na dobu delší než 2 týdny. V průběhu léčby i po léčbě je třeba provádět monitorování EKG a krevní testy, pokud je to klinicky indikováno. V častém monitorování intervalu QTc na EKG je třeba pokračovat.

Sérové koncentrace draslíku, hořčíku a vápníku je třeba udržovat v rozmezí normálních koncentrací, aby se snížilo riziko prodloužení intervalu QTc na EKG. Další monitorování intervalu QTc, elektrolytů a funkce ledvin se požaduje zvláště v případě průjmu, zhoršení průjmu/dehydrataci, elektrolytové dysbalanci a/nebo zhoršené funkci ledvin. Pokud dojde ke značnému prodloužení intervalu QTc, ale interval je do 500 ms, měl by být konzultován kardiolog.

Souběžné podávání vandetanibu s látkami, které jsou známy tím, že prodlužují interval QTc na EKG, je kontraindikováno nebo se nedoporučuje (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné podávání vandetanibu a ondansetronu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pacienti, u kterých se vyvine jednotlivá hodnota intervalu QTc na EKG \geq 500 ms, musí přerušit užívání vandetanibu. V podávání snížené dávky lze pokračovat až po potvrzení návratu hodnoty intervalu QTc na EKG na hodnotu před léčbou a po korekci možné elektrolytové dysbalance.

Syndrom reverzibilní zadní encefalopatie, PRES (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome – RPLS)

PRES je syndrom subkortikálního vazogenního edému diagnostikovaný při MRI mozku, byl méně často pozorován při léčbě vandetanibem v kombinaci s chemoterapií. PRES byl též pozorován u pacientů léčených vandetanibem v monoterapii. Na tento syndrom je třeba myslet u všech pacientů, kteří mají epileptické záchvaty, bolest hlavy, poruchy vidění, jsou zmatení nebo jinak mentálně alterovaní. U každého pacienta, který má epileptické záchvaty, je zmatený nebo mentálně alterovaný, je třeba provést MRI mozku.

Závažné kožní nežádoucí reakce (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) a jiné kožní reakce

V souvislosti s léčbou vandetanibem byly hlášeny SCAR, včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování mají být pacienti informováni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt kožních reakcí. V případě podezření na SJS nebo TEN je třeba vandetanib vysadit a pacienta odeslat k vyšetření a léčbě na specializované oddělení. V případě, že se SJS nebo TEN potvrdí, musí být léčba vandetanibem trvale ukončena a zvážena alternativní léčba (podle potřeby).

U pacientů léčených vandetanibem byly pozorovány fotosenzitivní reakce. Vzhledem k možnému riziku výskytu fototoxických reakcí spojených s léčbou vandetanibem je třeba opatrnosti při vystavení se slunečnímu záření a doporučuje se použít ochranný oděv a/nebo opalovací krém.

Lehké až středně těžké kožní reakce lze zvládnout symptomatickou léčbou, snížením dávky nebo přerušением léčby.

Průjem

Průjem je příznakem souvisejícím s nemocí samotnou a dobře známým nežádoucím účinkem vandetanibu. K léčbě průjmu se doporučuje podávat obvyklé protiprůjmové prostředky. Častěji je nutné monitorovat QTc a hladiny sérových elektrolytů. Pokud se rozvine těžký průjem (CTCAE stupeň 3–4), je třeba léčbu vandetanibem přerušit, dokud průjem neustane. Po zlepšení stavu lze léčbu znovu zahájit se sníženou dávkou (viz body 4.2 a 4.8).

Krvácení

U pacientů s metastázami do mozku, kterým je podáván vandetanib, je třeba opatrnosti, neboť bylo hlášeno nitrolební krvácení.

Srdeční selhání

U pacientů léčených vandetanibem bylo pozorováno srdeční selhání. U pacientů se srdečním selháním může být nezbytné dočasné nebo i trvalé přerušení léčby. Přerušení léčby vandetanibem nemusí vést k reverzibilitě srdečního selhání. Některé případy byly smrtelné.

Hypertenze

U pacientů léčených vandetanibem byla pozorována hypertenze včetně hypertenzní krize. Pacienti mají být sledováni pro možný výskyt hypertenze a podle potřeby kontrolováni. Pokud nelze vysoký krevní tlak kontrolovat režimovými opatřeními, nelze znovu zahájit léčbu vandetanibem, dokud není krevní tlak pod farmakologickou kontrolou. Snížení dávky může být nezbytné (viz bod 4.8).

Komplikace při hojení ran

Nebyly provedeny žádné formální studie účinku vandetanibu na hojení ran. Zhoršené hojení ran se může objevit u pacientů léčených inhibitory signální dráhy VEGF a bylo hlášeno u pacientů užívajících vandetanib. Ačkoli důkazy o optimální délce přerušení léčby před plánovanou operací jsou velmi omezené, má být zváženo dočasné přerušení léčby vandetanibem po dobu nejméně 4 týdnů před

plánovaným chirurgickým zákrokem na základě individuálního přínosu a rizika. Rozhodnutí obnovit léčbu vandetanibem po velkém chirurgickém zákroku má být provedeno na základě klinického posouzení adekvátního hojení ran.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Caprelsa toto riziko pečlivě zvážit.

Selhání ledvin

U pacientů léčených vandetanibem bylo hlášeno selhání ledvin (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Může být nezbytné přerušení, úprava nebo vysazení dávky (viz bod 4.2).

Expozice vandetanibu je zvýšená u pacientů s poruchou funkce ledvin. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 až < 50 ml/min) má být snížena počáteční dávka vandetanibu na 200 mg a má být pečlivě sledován QT interval.

Vandetanib se nedoporučuje podávat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance pod 30 ml/min) (viz body 4.2, 5.1 a 5.2). Nejsou dostupné žádné informace o pacientech v terminálním stádiu onemocnění ledvin vyžadujícím dialýzu.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin vyšší než 1,5násobek horní hranice normy) se nedoporučuje podávat vandetanib, neboť existují pouze omezené údaje u pacientů s poruchou funkce jater a bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. Farmakokinetické údaje od dobrovolníků ukazují, že není potřebné upravovat počáteční dávku u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Vzestup koncentrací alaninaminotransferázy

U pacientů léčených vandetanibem často dochází k vzestupu koncentrací alaninaminotransferázy. S pokračováním léčby dojde ve většině případů k obnovení původního stavu, v ostatních případech pak po přerušení léčby na dobu 1–2 týdnů. Doporučuje se pravidelně sledovat koncentraci alaninaminotransferázy.

Intersticiální plicní nemoc

U pacientů léčených vandetanibem byla pozorována intersticiální plicní nemoc (ILD) a některé její případy byly smrtelné. Pokud dojde u pacienta k rozvoji dušnosti, kašle a horečky, je třeba léčbu vandetanibem přerušit a ihned provést vyšetření. Pokud je ILD potvrzena, je třeba léčbu vandetanibem trvale vysadit a pacienta adekvátně léčit.

Induktory CYP3A4

Je třeba vyloučit souběžné podávání vandetanibu a silných induktorů CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná, karbamazepin, fenobarbital) (viz bod 4.5).

Koncentrace CTN nižší než 500 pg/ml

Prospěch z léčby vandetanibem u pacientů s koncentrací CTN nižší než 500 pg/ml nebyl stanoven, a proto se doporučuje opatrnost u pacientů s hladinou CTN < 500 pg/ml vzhledem k rizikům spojeným s léčbou vandetanibem.

Pediatrická populace

Na základě měření výšky při všech návštěvách, byl u všech dětí a dospívajících v pediatrické studii užívajících vandetanib prokázán lineární růst. Nicméně, dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrických pacientů nejsou k dispozici.

Karta pacienta

Všichni, kdo předepisují přípravek Caprelsa, musí být seznámeni s informacemi určenými pro lékaře a doporučeními k léčbě. Lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Caprelsa a při každém předepsání přípravku vybavit pacienta kartou pacienta.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Vliv vandetanibu na jiné léčivé přípravky

Expozice midazolamu (substrát pro CYP3A4) u zdravých dobrovolníků nebyla ovlivněna současným podáním jednorázové dávky 800 mg vandetanibu.

Vandetanib je inhibítozem transportéru 2 organických kationtů (OCT-2). Při souběžném podávání vandetanibu a metforminu zdravým dobrovolníkům s divokým typem OCT2 se $AUC_{(0-t)}$ a C_{max} metforminu (substrát pro OCT2) zvýšila o 74 %, resp. 50 %, a Cl_r metforminu se snížila o 52 %. U pacientů, kterým je souběžně podáván vandetanib a metformin, se doporučuje vhodné klinické a/nebo laboratorní monitorování a u těchto pacientů může být potřebná nižší dávka metforminu.

Při souběžném podávání digoxinu (substrát pro P-gp) zdravým dobrovolníkům se hodnoty $AUC_{(0-t)}$ a C_{max} zvýšily o 23 %, resp. 29 %, v důsledku inhibice P-gp vandetanibem. Bradykardizující účinek digoxinu může dále zvyšovat riziko prodloužení intervalu QTc a torsades de pointes vandetanibem. U pacientů souběžně léčených digoxinem a vandetanibem se doporučuje vhodné klinické monitorování (např. EKG) a/nebo laboratorní monitorování a u těchto pacientů může být potřebná nižší dávka digoxinu. (K monitorování vandetanibu viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro podávání).

V případě kombinace s vandetanibem se doporučuje klinické monitorování u dalších substrátů pro P-gp, jako je např. dabigatran.

Vliv jiných léčivých přípravků na vandetanib

U zdravých dobrovolníků nebyla pozorována klinicky významná interakce mezi vandetanibem (jednorázová dávka 300 mg) a silným inhibítozem CYP3A4 itraconazolem (opakované dávky 200 mg jednou denně). U zdravých dobrovolníků mužů byla expozice vandetanibu snížena o 40 %, pokud byl podáván souběžně se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem. Podávání vandetanibu se silnými induktory CYP3A4 je třeba vyloučit.

Při souběžném podávání omeprazolu zdravým dobrovolníkům se C_{max} vandetanibu snížila o 15 % a hodnota $AUC_{(0-t)}$ vandetanibu se nezměnila. Při současném podávání s ranitidinem se hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-t)}$ vandetanibu nezměnily. Pokud je vandetanib podáván souběžně s omeprazolem nebo ranitidinem, není třeba upravovat dávkování vandetanibu.

Farmakodynamické interakce

Biliární exkrece nezměněného vandetanibu je jednou z vylučovacích cest pro vandetanib. Vandetanib není substrátem pro „multidrug resistance protein 2“ (MRP2), p-glykoprotein (P-gp) nebo „breast cancer resistance protein“ (BCRP).

Léčivé přípravky známé tím, že prodlužují QTc interval

Bylo prokázáno, že vandetanib prodlužuje QTc interval na EKG, méně často byly hlášeny torsades de pointes. Souběžné podávání vandetanibu s léčivými přípravky, které prodlužují QTc interval a/nebo indukují torsades de pointes, je buďto kontraindikováno nebo se nedoporučuje, a to v závislosti na dostupnosti jiné alternativní léčby.

- Kombinace kontraindikované (viz bod 4.3): cisaprid, intravenózní erythromycin (i. v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsen, antiarytmika třídy IA a III.
- Kombinace, které se nedoporučují: methadon, haloperidol, amisulprid, chlorpromazin, sulpirid, zyklopenthixol, halofantrin, pentamidin a lumefantrin.

Pokud neexistuje vhodná alternativní léčba, lze nedoporučované kombinace podávat souběžně s vandetanibem při dodatečném sledování QTc intervalu na EKG, hodnocení elektrolytů a další kontrole při nástupu nebo zhoršení průjmu.

Výsledky farmakodynamických a farmakokinetických interakčních studií ukazují, že souběžné podávání s ondansetronem zdravým pacientům má pouze malý vliv na farmakokinetiku vandetanibu, ale má malý aditivní vliv na prodloužení intervalu QTc o přibližně 10 ms. Z tohoto důvodu se nedoporučuje souběžné podávání ondansetronu a vandetanibu. Pokud je ondansetron podáván spolu s vandetanibem, je třeba pečlivě monitorovat hladiny elektrolytů v séru a EKG a důsledně korigovat jakékoliv abnormality.

Antagonisté vitamínu K

Vzhledem ke zvýšenému riziku trombotických příhod u pacientů s nádorovým onemocněním je použití antikoagulancií časté. Vzhledem k vysoké intraindividuální variabilitě odpovědi na podání antikoagulancia a možnosti interakce mezi antagonisty vitamínu K a chemoterapeutiky se doporučuje provádět častější hodnocení INR (International Normalised Ratio), pokud bylo rozhodnuto o léčbě antagonisty vitamínu K.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a alespoň 4 měsíce po podání poslední dávky vandetanibu.

Těhotenství

Existují pouze omezené údaje o použití vandetanibu v průběhu těhotenství. Vandetanib vykazuje významný vliv na všechna stadia samičí reprodukce u laboratorních potkanů (viz bod 5.3), což je v souladu s ohledem na farmakologický účinek vandetanibu.

Pokud je vandetanib podáván v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby vandetanibem, je třeba pacientku seznámit s možným nebezpečím vzniku vývojových vad plodu nebo rizikem potratu. V léčbě se má pokračovat pouze tehdy, pokud potenciální prospěch pro matku převáží nad rizikem pro plod.

Kojení

Neexistují údaje o použití vandetanibu u kojících žen. Vandetanib a/nebo jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka u laboratorních potkanů a byly nalezeny v plazmě mláďat, pokud byl vandetanib podáván v průběhu kojení (viz bod 5.3).

V průběhu léčby vandetanibem je kojení kontraindikováno.

Fertilita

Vandetanib nemá žádný vliv na samčí plodnost, ale zhoršuje samičí plodnost u laboratorních potkanů (viz bod 5.3).

Účinky na reprodukci u pediatrických pacientů léčených vandetanibem nejsou známy.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie, které by stanovily vliv vandetanibu na schopnost řídit a ovládat stroje. Byly však hlášeny případy únavy a rozmazaného vidění a pacienti, kteří mají tyto příznaky, mají být opatrní, pokud řídí či ovládají stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly průjem, vyrážka, nauzea, hypertenze a bolest hlavy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány v průběhu klinických studií u pacientů, kterým byl podáván vandetanib k léčbě MTC a po uvedení přípravku na trh. Frekvence nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulce 2, nežádoucí účinky podle Rady pro mezinárodní organizace lékařských věd (CIOMS III), jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) MedDRA a na podkladě preferenčních termínů a dále podle frekvence. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky a třídy orgánových systémů				
Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>	Nazofaryngitida, bronchitida, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest	Pneumonie, sepse, chřipka, cystitida, sinusitida, laryngitida, folikulitida, furunkl, plísňové infekce, pyelonefritida	Apendicitida, stafylokokové infekce, divertikulitida, celulitida, absces břišní stěny	
<i>Endokrinní poruchy</i>		Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Snížená chuť k jídlu, hypokalcemie	Hypokalemie, hyperkalcemie, hyperglykemie, dehydratace, hyponatremie	Malnutrice	
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Insomnie, deprese	Úzkost		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy, parestezie, dysestezie, závrať	Třes, letargie, ztráta vědomí, poruchy rovnováhy, dysgeuzie	Křeče, klonus, otok mozku	
<i>Poruchy oka</i>	Rozmazané vidění, strukturální změny rohovky (včetně depozit v rohovce a zákalu rohovky)	Poruchy vidění, vidění zářivého kruhu okolo předmětů/osob („halo vision“), fotopsie, glaukom, konjunktivitida, suché oko, keratopatie	Katarakta, poruchy akomodace	
<i>Srdeční poruchy</i>	Prodloužení intervalu QTc na EKG(*) (**)		Srdeční selhání, akutní srdeční selhání, poruchy srdečního rytmu, poruchy vedení srdce, komorové arytmie a srdeční zástava	
<i>Cévní poruchy</i>	Hypertenze	Hypertenzní krize, ischemické		Aneurysmata a arteriální disekce

		cerebrovaskulární stavy		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		Epistaxe, hemoptýza, pneumonitida	Respirační selhání, aspirační pneumonie	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení, dyspepsie	Kolitida, sucho v ústech, stomatitida, dysfagie, zácpa, gastritida, gastrointestinální krvácení	Pankreatitida, peritonitida, ileus, perforace střeva, inkontinence stolice	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		Cholelitiáza		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Fotosenzitivní reakce, vyrážka a jiné kožní reakce (včetně akné, suché kůže, dermatitidy a pruritu), poruchy nehtů	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie, alopecie	Bulózní dermatitida	Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (***), erythema multiforme
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Proteinurie, nefrolitiáza	Dysurie, hematurie, selhání ledvin, polakisurie, nucení na močení	Chromaturie, anurie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Astenie, únava, bolest, edém	Pyrexie	Porucha hojení	
<i>Vyšetření</i>	Prodloužení intervalu QTc na EKG	Zvýšení sérových koncentrací ALT a AST, pokles tělesné hmotnosti, zvýšení kreatininu v krvi	Zvýšené koncentrace hemoglobinu, zvýšené koncentrace sérové amylázy	

* 13,4 % pacientů léčených vandetanibem mělo QTc (podle Bazetta) ≥ 500 ms ve srovnání s 1,0 % u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. U více než 91 % pacientů bylo prodloužení QTcF o > 20 ms, u 35 % o > 60 ms a u 1,7 % o > 100 ms. U 8 % pacientů došlo ke snížení dávky v důsledku prodloužení QTc.

** včetně 2 úmrtí u pacientů s QTc > 550 ms (jedno v důsledku sepse a jedno v důsledku srdečního selhání).

*** Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů léčených vandetanibem v monoterapii byly pozorovány případy jako torsades de pointes, intersticiální plicní nemoc (někdy fatální) a PRES (RPLS). Předpokládá se, že jde o méně časté nežádoucí účinky u pacientů, kterým je podáván vandetanib k léčbě MTC.

U pacientů, kterým byl podáván vandetanib k léčbě MTC, se často vyskytovaly oční případy, jako je neostře vidění. Plánovaná vyšetření šterbinovou lampou odhalila u léčených pacientů zákal rohovky (keratopatie); ovšem pravidelná vyšetření šterbinovou lampou u pacientů léčených vandetanibem se nevyžadují.

Střední hodnoty koncentrací hemoglobinu při různých délkách expozice u pacientů léčených vandetanibem byly zvýšeny o 0,5–1,5 g/dl ve srovnání s výchozí hodnotou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Pediatrická populace

Údaje z klinických studií s vandetanibem u pediatrických pacientů s MTC (viz bod 5.1) získané v průběhu vývoje léčiva jsou omezené na 16 pacientů ve věku od 9 do 17 let s dědičným medulárním karcinomem štítné žlázy (Studie IRUSZACT0098). Ačkoli je studie malá, je z hlediska cílové populace vzhledem k vzácnosti MTC u dětí považována za reprezentativní.

Bezpečnostní nálezy v této studii jsou v souladu s bezpečnostním profilem vandetanibu u dospělých pacientů s MTC. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrických pacientů nejsou k dispozici.

4.9 Předávkování

V případě předávkování vandetanibem neexistuje specifická léčba a nebyly určeny ani možné příznaky předávkování. Ve studii u zdravých dobrovolníků a pacientů po opakovaných dávkách 300 mg a vyšších byla pozorována vyšší frekvence a závažnost některých nežádoucích účinků, jako je vyrážka, průjem a hypertenze. Je třeba uvažovat i o možnosti prodloužení intervalu QTc a torsades de pointes. Dávky vandetanibu > 150 mg/m² nebyly u pediatrických pacientů v klinických studiích podávány.

Nežádoucí účinky spojené s předávkováním je třeba léčit symptomaticky; zvláště správně musí být léčen těžký průjem. V případě předávkování je třeba přerušit podávání vandetanibu a je třeba přijmout opatření k vyloučení výskytu nežádoucích účinků, tj. monitorování EKG v průběhu 24 hodin ke stanovení prodloužení QTc intervalu. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním mohou být prodloužené vzhledem k dlouhému poločasu vandetanibu (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX04

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Vandetanib je silným inhibítozem receptoru-2 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR-2, též známého jako receptor s vazným místem pro kinázu [KDR]), receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR) a RET tyrosin kináz. Vandetanib je též sub-mikromolárním inhibítozem tyrosinkinázy pro vaskulární endoteliální receptor-3.

Vandetanib inhibuje VEGF stimulovanou migraci endoteliálních buněk, proliferaci, přežívání a tvorbu nových buněk krevních cév v *in vitro* modelech angiogeneze. Vandetanib dále inhibuje epidermálním růstovým faktorem (EGF) stimulovanou receptorovou tyrosin kinázu v nádorových a endoteliálních buňkách. Vandetanib inhibuje na EGFR závislou proliferaci a přežívání buněk *in vitro*. Vandetanib inhibuje jak divoký typ, tak většinu mutovaných aktivovaných forem RET a významně inhibuje proliferaci buněčných linií MTC *in vitro*.

Podávání vandetanibu v podmínkách *in vivo* snižuje angiogenezi indukovanou buňkami nádoru, permeabilitu nádorových cév, hustotu nádorových mikrokapiolár a inhibuje růst nádoru u celé řady lidských modelů štěpu u athymických myší. Vandetanib též inhibuje růst nádorového štěpu MTC *in vivo*.

Přesný mechanismus účinku vandetanibu u lokálně pokročilého nebo metastazujícího MTC není znám.

Klinická účinnost u dospělých

Klinická data u MTC

Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem (studie 58) byla provedena za účelem průkazu bezpečnosti a účinnosti vandetanibu 300 mg ve srovnání s placebem. Studie zahrnovala 331 pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC. Zařazení byli pouze pacienti s CTN ≥ 500 pg/ml (konvenční jednotky) nebo $\geq 146,3$ pmol/l (standardizované mezinárodní jednotky). Z pacientů zařazených do studie mělo 10 pacientů v rameni s vandetanibem a 4 pacienti v rameni s placebem (4 % všech pacientů) performance status podle Světové zdravotnické organizace (WHO PS) ≥ 2 a 28 pacientů (12,1 %) v rameni s vandetanibem a 10 (10,1 %) v rameni s placebem mělo srdeční poruchu. Srdeční porucha byla definována jako pacienti s anamnézou kardiovaskulární abnormality.

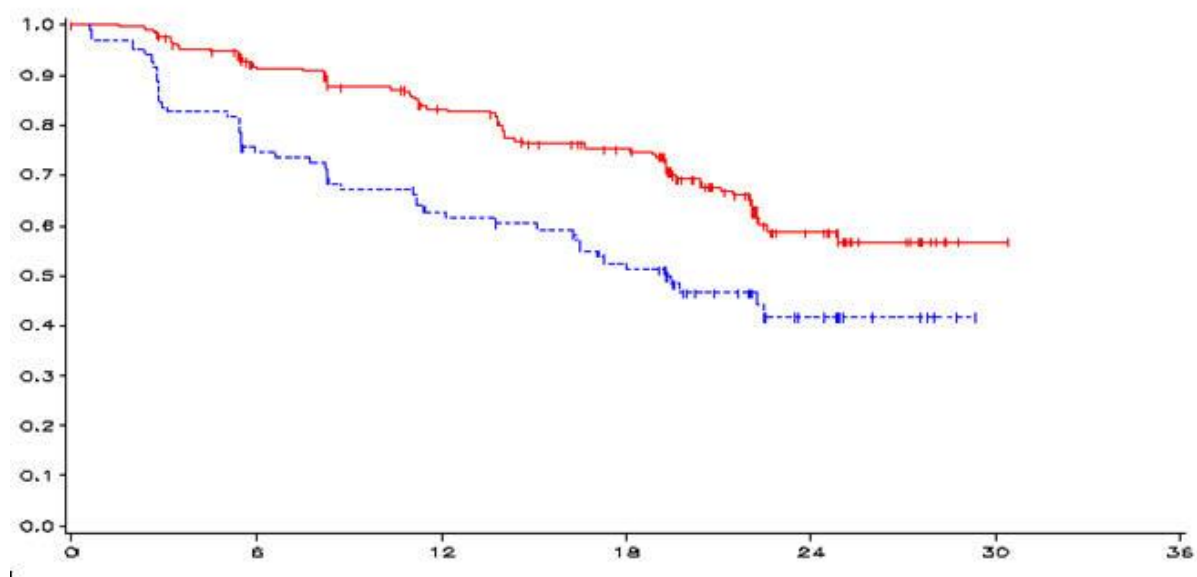
Primárním cílovým parametrem této studie bylo prokázat zlepšení v parametru přežití bez progresce (PFS) v rameni s vandetanibem ve srovnání s placebem. Sekundárním cílovým parametrem bylo hodnocení celkového výskytu objektivní odpovědi (ORR), výskytu kontroly nemoci (DCR) definované jako, částečná odpověď (PR) nebo kompletní odpověď (CR) nebo stabilní nemoc (SD) po dobu nejméně 24 týdnů, trvání odpovědi (DOR), čas do zhoršení bolesti na podkladě stručné příručky bolesti (BPI) ve škále nejhorší bolesti a celkové přežití (OS). Primární cílový parametr PFS, ORR a DCR byly vyhodnocovány centrálním nezávislým zaslepeným posouzením obrazových dat. Jako sekundární cílový parametr byla hodnocena i biochemická odpověď na vandetanib ve srovnání s placebem měřením CTN a CEA.

Pacienti byli léčeni vandetanibem nebo placebem až do doby, kdy došlo k objektivní progresi nemoci. Když došlo, podle posouzení řešitele, k objektivní progresi nemoci, pacient byl vyřazen ze zaslepené studijní léčby a byla mu nabídnuta možnost podávání vandetanibu v otevřené fázi studie. V důsledku nežádoucích účinků přerušilo léčbu 28 z 231 pacientů (12,1 %) v rameni s vandetanibem a 3 z 99 (3,0 %) v rameni s placebem. Čtrnáct z 28 pacientů (50 %), kteří ukončili léčbu vandetanibem pro nežádoucí účinek, přerušilo léčbu bez snížení dávky. Pět pacientů ze šesti (83 %) se středně těžkým selháním ledvin léčených vandetanibem mělo sníženou dávku na 200 mg v důsledku nežádoucího účinku; u jednoho pacienta bylo nutné snížit dávku na 100 mg.

Výsledky primární analýzy PFS prokázaly statisticky významné zlepšení PFS u pacientů randomizovaných do ramene s vandetanibem ve srovnání s placebem [poměr rizik (HR) = 0,46; 95% interval spolehlivosti (CI) = 0,31–0,69; $p=0,0001$].

Nebyl dosažen medián PFS u pacientů randomizovaných do ramene s vandetanibem; ovšem na podkladě statistického modelování dat pozorovaných až do 43. percentilu je predikovaná hodnota mediánu PFS 30,5 měsíce a při 95% intervalu spolehlivosti 25,5 až 36,5 měsíce. Medián PFS u pacientů randomizovaných do ramene s placebem byl 19,3 měsíce. U pacientů randomizovaných do ramene s vandetanibem byl po 12 měsících podíl pacientů žijících a bez progresce 192 (83 %) a v rameni s placebem 63 (63 %). V rameni s vandetanibem celkem progredovalo 73 (32 %) pacientů; 64 (28 %) progresí podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) a 9 (4 %) zemřelo bez známek progresce. Zbývajících 158 pacientů (68 %) bylo v analýze PFS cenzurováno. V rameni s placebem celkově progredovalo 51 (51 %) pacientů; 46 (46 %) progresí RECIST a 5 (5 %) zemřelo bez známek progresce. Zbývajících 49 pacientů (49 %) bylo v analýze PFS cenzurováno.

Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka PFS



měsíce	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

_____ vandetanib 300 mg, ----- placebo, osa-y = PFS, osa-x = čas v měsících, n-vandetanib = počet rizikových pacientů vandetanib, n-placebo = počet rizikových pacientů placebo

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

PFS	n	Medián PFS	HR	95% CI	hodnota p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	Nebylo dosaženo (předpověď 30,5 měsíce)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51 %)	19,3 měsíce			

Stav přežití a medián konečného celkového přežití (81,6 měsíců v rameni s vandetanibem a 80,4 měsíců v rameni s placebem) byly podobné v obou léčebných ramenech. Nebyl statisticky významný rozdíl v konečném parametru OS (HR 0,99; 95,002% CI 0,72, 1,38; p=0,9750). Výsledky mají být interpretovány s opatrností vzhledem k vysokému procentu pacientů v rameni s placebem převáděných do ramene s vandetanibem [79,0 % (79/100) pacientů].

Většina (95 % pacientů) mělo metastazující onemocnění. Čtrnáct pacientů léčených vandetanibem a tři pacienti, kterým bylo podáváno placebo, mělo pouze neresekovatelné lokálně pokročilé onemocnění. Existují pouze omezené údaje o použití vandetanibu u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým onemocněním bez metastáz.

Statisticky významná výhoda byla pozorována v rameni s vandetanibem v sekundárních cílových parametrech výskyt odpovědi, výskyt kontroly nemoci a biochemická odpověď.

Tabulka 3: Souhrn klíčových údajů účinnosti ve studii 58

ORR^a	n	Výskyt odpovědi	OR^b	95% CI	Hodnota p
Vandetanib 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13 %			
DCR^a	n	Výskyt odpovědi	OR^b	95% CI	Hodnota p
Vandetanib 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71 %			
CTN ODPOVĚĎ	n	Výskyt odpovědi	OR^b	95% CI	Hodnota p
Vandetanib 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3 %			
ODPOVĚĎ CEA	n	Výskyt odpovědi	OR^b	95% CI	Hodnota p
Vandetanib 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2 %			
CELKOVÉ PŘEŽITÍ	n	Medián OS	HR^c	95% CI	Hodnota p
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 měsíců	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 měsíců			

^a Celkový výskyt odpovědi = kompletní + nekompletní odpověď. Výskyt kontroly nemoci = výskyt odpovědi + stabilní nemoc po 24 týdnech. Intent-to-treat (ITT) analýza zahrnuje pacienty, kterým byl podáván vandetanib v otevřené fázi studie předtím, než byla progresse stanovena centrálním posouzením.

^b OR = poměr šancí. Hodnota > 1 upřednostňuje vandetanib. Analýza byla provedena za použití logistického regresního modelu s léčbou jako jediným faktorem.
n = počet příhod/počet randomizovaných pacientů.

^c HR = poměr rizik. Hodnota < 1 upřednostňuje vandetanib. Analýza byla provedena za použití log-rank testu s léčbou jako jediným faktorem.

Statisticky významná výhoda byla pozorována u vandetanibu v sekundárním cílovém parametru času do zhoršení bolesti (odvozen od složeného cílového parametru za použití nejhoršího skóre bolesti v BPI a použití opioidů k analgezii hlášených pacientem) (vandetanib 49 %, placebo 57 %, HR 0,61; 97,5% CI (0,43–0,87, p < 0,006: 8 proti 3 měsíce). Neexistují statisticky významné rozdíly pozorované v exploratorním cílovém parametru průjem (hlášen jako frekvence stolic).

Stav mutace RET

Reanalýza stavu mutace RET ve studii 58

Ve studii 58 byla mutace RET iniciálně určována za použití metody polymerázové řetězové reakce (PCR) založené na metodě amplifikace refraktorního mutačního systému (ARMS) mutace M918T a přímého sekvenování DNA pro mutace v exonech 10, 11, 13, 14, 15 a 16 (místo mutace M918T) u všech sporadických pacientů, kde byla dostupná DNA (297/298). Pro reanalýzu vzorků bez mutace M918T byly sekvence RET obohaceny pomocí vlastního činidla Agilent SureSelect a sekvenovány na sekvenátoru Illumina. Zpracování dat a automatizované stanovení RET variant byly prováděny pomocí série programů Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) s manuálním zajištěním všech problematických případů pomocí softwaru Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Původně nebyla u 79 pacientů identifikována žádná mutace M918T. Z těchto 79 pacientů mělo 69 pacientů dostatečný vzorek tkáně k provedení post-hoc reanalýzy stavu mutace RET na základě nových dostupných analýz. Většina pacientů byla reklasifikována jako pacienti s mutací RET (52/69) a u 17/69 pacientů nebyla zjištěna žádná mutace RET (M918T nebo jiná) (11 léčených vandetanibem a 6 placebem). Pacienti reklasifikováni jako pacienti s mutací RET (n=52) byli sdruženi se 187

pacienty, kteří byli původně identifikováni jako pacienti s mutací RET, což vedlo k celkovému počtu 239 pacientů s mutací RET (172 léčeno vandetanibem a 67 léčeno placebem). Výsledky byly založeny na zaslepené centrální kontrole obrazových dat.

Tabulka 4: Cílové parametry účinnosti u pacientů s mutací RET

Cílový parametr účinnosti (vandetanib vs. placebo)	Pacienti s mutací RET (n=239)
Objektivní výskyt odpovědi	51,7 % vs. 14,9 %
Cílový parametr účinnosti PFS HR (95%) interval spolehlivosti	0,46 (0,29; 0,74)
2letý výskyt PFS	55,7 % vs. 40,1 %

Klinická účinnost u pediatrických pacientů

Otevřená jednoramenná monocentrická studie fáze I/II (studie IRUSZACT0098) hodnotila aktivitu vandetanibu u 16 pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo dědičným metastazujícím MTC. Charakteristiky pacientů při vstupu do studie byly následující: průměrný věk 14,2 let (rozmezí 9–17 let); 50 % žen; 50 % mužů; 93,8 % běloši; 26,7 % Hispánci a 6,3 % černoši. Většina pacientů (81,3 %) podstoupila před vstupem do studie částečnou nebo úplnou tyroidektomií. Počáteční dávka vandetanibu byla 100 mg/m²/den u všech pacientů s výjimkou jednoho, u kterého byla počáteční dávka 150 mg/m²/den. Poté, co byl první nebo druhý cyklus léčby dobře snášen (1 cyklus = 28 dní), pokračovali zbývající pacienti s dávkou 100 mg/m². Primární kritérium účinnosti bylo ORR podle RESIST v 1,0. Výskyt objektivních léčebných odpovědí byl 43,8 %, z nich všechny byly odpověďmi částečnými. 31,3 % pacientů mělo onemocnění stabilní po dobu alespoň 8 týdnů. Výskyt kontroly onemocnění včetně nejlepší odpovědi nebo stabilního onemocnění > 24 týdnů byl 75,0 %. V této studii nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Caprelsa u pacientů ve věku 5–8 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání vandetanibu je absorpce pomalá a maximálních plazmatických koncentrací je typicky dosaženo s mediánem 6 hodin, rozmezí 4–10 hodin, po podání. Vandetanib se po opakovaném podání kumuluje přibližně 8násobně a rovnovážného stavu je dosaženo od přibližně 2 měsíců.

Distribuce

Vandetanib se váže na lidský sérový albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein s vazebností *in vitro* přibližně 90 %. V *ex vivo* vzorcích od pacientů s kolorektálním karcinomem po podávání 300 mg jednou denně v rovnovážném stavu, byla průměrná vazba na bílkoviny 93,7 % (rozmezí 92,2 až 95,7 %). Farmakokinetika vandetanibu při dávce 300 mg u pacientů s MTC je charakterizována distribučním objemem přibližně 7450 l.

Biotransformace

Po perorálním podání ¹⁴C-vandetanibu byl v plazmě, moči a stolici detekován nezměněný vandetanib a metabolity vandetanibu N-oxid a N-desmetyl-vandetanib. Konjugát glukuronid byl pozorován jako minoritní metabolit pouze v exkrettech. N-desmetyl-vandetanib se primárně vytváří CYP3A4 a vandetanib-N-oxid monooxygenázami (FMO1 a FMO3), které obsahují flavin. N-desmetyl-vandetanib a vandetanib-N-oxid cirkulují v koncentracích přibližně 11 % a 1,4 % koncentrací vandetanibu.

Eliminace

Farmakokinetika vandetanibu při dávce 300 mg u pacientů s MTC je charakterizována clearance přibližně 13,2 l/h a plazmatickým poločasem přibližně 19 dnů. V průběhu 21denního sběru po jednorázovém podání ¹⁴C-vandetanibu se vyloučí přibližně 69 %, z toho 44 % do stolice a 25 % do

moči. Vylučování dávky bylo pomalé a je třeba počítat s dalším vylučováním po 21 dnech s ohledem na plazmatický poločas.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetická studie po jednorázovém podání dávky dobrovolníkům ukázala, že expozice vandetanibu je u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin zvýšená (až 1,5krát; 1,6krát a 2krát) ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

Porucha funkce jater

Farmakokinetická studie po jednorázovém podání dávky dobrovolníkům ukázala, že porucha funkce jater neovlivňuje expozici vandetanibu. Existují pouze omezené údaje u pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin vyšší než 1,5násobek horní hranice normy) (viz body 4.2 a 4.4).

Vliv potravy

Potrava nemá vliv na expozici vandetanibu.

Farmakokinetika u pediatrické populace

Farmakokinetické parametry vandetanibu u pediatrických pacientů s MTC ve věku 9–17 let byly srovnatelné s dospělými. Expozice vandetanibu u pediatrických pacientů ve věku 5–8 let v indikacích souvisejících s přítomností gliomu byla srovnatelná s pacienty s MTC ve věku 9–18 let. Dávka 100 mg/m²/den v indikovaném dávkování (funkce BSA) u pediatrických pacientů přináší srovnatelnou expozici, jaké bylo dosaženo u dospělých s dávkou 300 mg denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vandetanib nemá mutagenní ani klastogenní potenciál.

V toxikologických studiích s opakovanými dávkami trvajících až 9 měsíců bylo zaznamenáno zvracení, ztráta tělesné hmotnosti a průjem u psů a porucha vývoje a růstu kostí u mladých psů a laboratorních potkanů s otevřenými růstovými ploténkami. U laboratorních potkanů byl zaznamenán vliv na zuby, ledviny a kůži. Tyto nálezy, které byly učiněny při klinicky relevantních plazmatických koncentracích, byly většinou reverzibilní v průběhu 4 týdnů po přerušení dávkování a byly důsledkem inhibice receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR) nebo EGFR.

Účinky pozorované v jiných studiích zahrnovaly inhibici hERG (ether-à-go-go gene) a prodloužení QTc intervalu u psů. U laboratorních potkanů a psů bylo pozorováno zvýšení systolického a diastolického krevního tlaku. U myši vandetanib zpomaloval, ale nevylučoval, hojení ran. Ve studii na cytotoxicitu byl prokázán fototoxický potenciál vandetanibu v podmínkách *in vitro*. Na zvířecím modelu hojení ran bylo zjištěno, že myši, kterým byl podáván vandetanib, mají sníženou pevnost kůže ve srovnání s kontrolami. Předpokládá se, že vandetanib zpomaluje, ale nevylučuje, hojení ran. Nebyl stanoven vhodný interval mezi přerušením léčby vandetanibem a elektivním chirurgickým zákrokem s ohledem na vyloučení rizika zhoršeného hojení ran. V klinických studiích podstoupil malý počet pacientů užívajících vandetanib chirurgický zákrok a nebyly hlášeny žádné komplikace při hojení ran.

Reprodukční toxikologie

Vandetanib nemá vliv na plodnost u samců laboratorních potkanů. Ve studii fertility u samic laboratorních potkanů byl zaznamenán trend ke zvýšené nepravidelnosti estrálního cyklu, mírné snížení výskytu březosti a zvýšení počtu implantačních ztrát. Ve studii s opakovaným podáním dávky u laboratorních potkanů byl zaznamenán snížený počet žlutých tělísek ve vaječnicích potkanů, kterým byl podáván vandetanib po dobu 1 měsíce.

U laboratorních potkanů byla pozorována embryofetální toxicita jako ztráta plodu, opožděný vývoj plodu, abnormality srdečních cév a předčasná osifikace lebečních kostí. Ve studii na prenatální a postnatální vývoj u laboratorních potkanů vandetanib v dávkách vyvolávajících toxické příznaky u matky v průběhu gestace a/nebo laktace zvyšoval počet potratů a zpomaloval postnatální růst

mláďat. Vandetanib se vylučoval do mateřského mléka u laboratorních potkanů a byl nalezen v plazmě mláďat při dávkování v průběhu laktace u laboratorních potkanů.

Kancerogenita

Vandetanib neprokázal kancerogenní potenciál v 6měsíční studii kancerogenity na rasH2 transgenních myších. Dvouletá studie kancerogenity u potkanů byla narušena nízkou mírou přežití ve skupině samic s vysokou dávkou a omezenou expozicí zvířat vandetanibu; u ostatních zvířat však nebyly pozorovány žádné kancerogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon (typ A)
Povidon (K 29-32)
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa
Makrogol (300)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Al blistry, uzavřené hliníkovou fólií, každý obsahuje 30 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/749/001
EU/1/11/749/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. února 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 15. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky na podávání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a veškerých následných aktualizacích zveřejněných na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Caprelsa na trh v každém členském státu, musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) odsouhlasit formát a obsah edukačního programu, včetně komunikačních médií, distribučních modalit a dalších aspektů programu s národní lékovou agenturou.

MAH musí zajistit, aby v každém členském státě, kde bude přípravek Caprelsa uveden na trh, všichni zdravotničtí pracovníci (HCP) a pacienti/osoby pečující o pacienta, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat a používat přípravek Caprelsa, budou mít přístup/obdrží **edukační balíček** obsahující:

Zdravotníčtí pracovníci (HCP)

- Souhrn údajů o přípravku (SmPC).
- Edukační materiál, který obsahuje:
 - Informace o závažných rizicích spojených s užíváním přípravku Caprelsa:
 - prodloužení intervalu QTc a torsades de pointes;
 - syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES);
 - zubní a kosterní vývojové abnormality u pediatrických pacientů;
 - chyby v medikaci u pediatrických pacientů.
 - Příručku o dávkování a monitorování pediatrických pacientů pro lékaře.
- Příručka o dávkování a monitorování pro pediatrické pacienty a osoby pečující o pacienta.
- Příbalová informace pro pacienta.
- Karta pacienta.

Pacienti/osoby pečující o pacienty

- Příručka o dávkování a monitorování pro pediatrické pacienty a osoby pečující o pacienta.
- Příbalová informace pro pacienta.
- Karta pacienta.

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové informace:

Prodloužení intervalu QTc a torsades de pointes

- Přípravek Caprelsa prodlužuje interval QTc a může vyvolat torsades de pointes a náhlé úmrtí.
- Léčba přípravkem Caprelsa se nesmí zahajovat u pacientů:
 - jejichž interval QTc na EKG je delší než 480 ms;
 - kteří mají vrozený syndrom dlouhého QTc;
 - kteří mají v anamnéze torsades de pointes, pokud nebyly všechny rizikové faktory přispívající k torsades de pointes korigovány.
- Nezbytnost monitorovat EKG, sérové koncentrace draslíku, vápníku a hořčičku a hormonu stimujícího štítnou žlázu (TSH) a časy a situace, kdy mají být prováděny.
- Pacienti, u kterých se vyvine jednotlivá korigovaná hodnota intervalu QTc na EKG alespoň 500 ms, musí přestat užívat přípravek Caprelsa. Podávání přípravku Caprelsa lze znovu zahájit s nižší dávkou teprve po potvrzení návratu intervalu QTc na EKG na hodnoty před léčbou a pokud byla provedena korekce možné elektrolytové dysbalance.
- Pokud se hodnota intervalu QTc zásadně prodlouží, ale zůstane pod hodnotou 500 ms, je třeba žádat o radu kardiologa.
- Detaily léčivých přípravků, u kterých je souběžné podávání s přípravkem Caprelsa buďto kontraindikováno nebo se nedoporučuje.
- Význam a použití karty pacienta.

Syndrom reverzibilní zadní encefalopatie (PRES) známý též jako syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie (PRLS)

- Na PRES je třeba myslet u každého pacienta, který si stěžuje na epileptické záchvaty, bolest hlavy, poruchy vidění, zmatenost nebo alteraci mentálních funkcí. U každého pacienta, který si stěžuje na epileptické záchvaty, zmatenost nebo alteraci mentálních funkcí, musí být provedeno MRI mozku.
- Nutnost informovat pacienty o riziku prodloužení intervalu QTc a PRES a informovat je o příznacích a známkách, kterých si mají všimnout, a jak se zachovat.
- Význam a použití karty pacienta.

Zubní a kosterní vývojové abnormality u pediatrických pacientů

- v klinických studiích bylo zjištěno, že vandetanib nenarušuje lineární růst u dětí a dospívajících;

- v neklinických studiích prokázal vandetanib nepříznivý vliv na rostoucí tkáň, která podporuje vaskularizaci zubů a růstových destiček;
- potřeba pečlivého sledování zubních a kosterních abnormalit u pediatrické populace.

Chyby v medikaci u pediatrických pacientů

Příručka o dávkování a monitorování pediatrických pacientů pro lékaře musí obsahovat následující klíčové informace:

- jaké se počítá dávka přípravku Caprelsa u dětí a dospívajících;
- dávkovací režimy podle plochy povrchu těla pacienta (BSA), včetně vizuální prezentace dvoutýdenního dávkovacího režimu podle BSA;
- jak se přípravek Caprelsa užívá/jak je podáván;
- pokyny pro použití příručky pro dávkování a monitorování a denní zápisová tabulka pro pediatrické pacienty a osoby pečující o pacienta.

Příručka o dávkování a monitorování pro pacienty a ošetřovatele pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:

- co je přípravek Caprelsa, co léčí a jak se podává;
- jak se vypočítá dávka přípravku Caprelsa;
- jaké jsou nežádoucí účinky spojené s přípravkem Caprelsa; a jaké sledování je požadováno;
- jak používat denní zápisovou tabulku (včetně příkladů vyplněné denní zápisové tabulky);
- všeobecná zápisová tabulka po dobu 14 dnů a prázdné kopie zápisové tabulky.

Karta pacienta musí zahrnovat následující klíčové informace:

- informace o rizicích spojených s prodloužení intervalu QTc, torsades de pointes a syndromu zadní reverzibilní encefalopatie (PRES);
- známky a příznaky bezpečnostních rizik a kdy vyžadují pozornost zdravotnického pracovníka;
- nepřestávat užívat přípravek Caprelsa nebo neměnit dávkování bez konzultace s lékařem, který přípravek předepsal;
- kontaktní údaje lékaře, který přípravek Caprelsa předepsal.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caprelsa 100 mg potahované tablety
vandetanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vandetanibum 100 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/749/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

caprelsa 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caprelsa 100 mg tablety
vandetanibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caprelsa 300 mg potahované tablety
vandetanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje vandetanibum 300 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/749/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

caprelsa 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Caprelsa 300 mg tablety
vandetanibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Genzyme Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta
Caprelsa 100 mg potahované tablety
Caprelsa 300 mg potahované tablety
vandetanibum

Kromě této příbalové informace obdržíte kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které byste měl(a) znát předtím, než začnete užívat přípravek Caprelsa a v průběhu léčby přípravkem Caprelsa.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci a kartu pacienta pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Ponechte kartu pacienta u sebe po celou dobu léčby, je to důležité.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Caprelsa a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Caprelsa užívat
3. Jak se přípravek Caprelsa užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Caprelsa uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Caprelsa a k čemu se používá

Přípravek Caprelsa je určen k léčbě dospělých a dětí ve věku 5 let a starších s:

typem medulárního karcinomu štítné žlázy s přítomností tzv. mutace RET, který nelze odstranit chirurgicky nebo se rozšířil do jiných částí těla.

Přípravek Caprelsa působí tak, že zpomaluje růst nových krevních cév v nádorech (karcinomech). Tím se přerušuje dodávka živin a kyslíku do nádoru. Přípravek Caprelsa působí také přímo na nádorové buňky tím, že je zabíjí nebo zpomaluje jejich růst.

2. Čemu musíme věnovat pozornost, než začnete přípravek Caprelsa užívat

Neužívejte přípravek Caprelsa

- Jestliže jste alergický(á) na vandetanib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte vrozené problémy se srdcem označované jako „vrozený syndrom dlouhého QTc“. To lze vidět na elektrokardiogramu (EKG).
- Jestliže kojíte.
- Jestliže užíváte následující léčivé přípravky: arsen, cisaprid (k léčbě pálení žáhy), nitrožilní erythromycin a moxifloxacin (k léčbě infekcí), toremifen (k léčbě nádoru prsu), mizolastin (k léčbě alergií), antiarytmika třídy IA a III (ke kontrole srdečního rytmu).

Neužívejte přípravek Caprelsa, pokud se Vás cokoli z výše zmíněného týká. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se svého lékaře.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Caprelsa se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- Jestliže jste citlivý(á) na slunce. Někteří lidé, kteří užívají přípravek Caprelsa, jsou citliví na slunce. Mohou vzniknout popáleniny po slunění. Když užíváte přípravek Caprelsa, chraňte se při pobytu venku před přímým sluncem a noste vhodné oblečení, abyste zabránil(a) vystavení slunci.
- Jestliže máte vysoký krevní tlak.
- Jestliže máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.
- Jestliže potřebujete chirurgický zákrok. Lékař může zvážit vysazení přípravku Caprelsa, pokud budete podstupovat velký chirurgický zákrok, protože přípravek Caprelsa může ovlivnit hojení ran. Léčba přípravkem Caprelsa může být znovu zahájena, jakmile je rána přiměřeně zahojena.
- Jestliže máte jakékoli problémy s ledvinami.

V souvislosti s léčbou vandetanibem byly hlášeny závažné kožní reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Přestaňte užívat přípravek Caprelsa a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud si všimnete jakýchkoli příznaků souvisejících s těmito závažnými kožními reakcemi, které jsou popsány v bodě 4.

Před zahájením léčby přípravkem Caprelsa bude nutné učít stav mutace RET Vašeho karcinomu.

Monitorování Vaší krve a srdce:

Váš lékař nebo zdravotní sestra by měli provádět kontrolní vyšetření hladin draslíku, vápníku, hořčíku a hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) v krvi a kontrolu elektrické aktivity Vašeho srdce vyšetřením elektrokardiogramu (EKG). Tato vyšetření byste měl(a) podstoupit:

- před zahájením léčby přípravkem Caprelsa;
- pravidelně v průběhu léčby přípravkem Caprelsa;
- 1, 3 a 6 týdnů po zahájení léčby přípravkem Caprelsa;
- 12 týdnů po zahájení léčby přípravkem Caprelsa;
- dále každé 3 měsíce;
- jestliže lékař nebo lékárník změní dávku přípravku Caprelsa;
- jestliže začnete užívat léky, které ovlivňují činnost srdce;
- podle pokynů Vašeho lékaře nebo lékárníka.

Děti

Přípravek Caprelsa se nemá podávat dětem mladším 5 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Caprelsa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu a lécích s obsahem rostlinných léčiv. Důvodem je okolnost, že přípravek Caprelsa může ovlivnit účinek jiných léků a jiné léky mohou mít vliv na účinek přípravku Caprelsa.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte následující léky:

- itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klarithromycin, rifampicin a moxifloxacin (léky k léčbě infekcí);
- karbamazepin a fenobarbital (k předcházení záchvatům křečí);
- ondansetron (k léčbě pocitu na zvracení a zvracení);
- cisaprid (k léčbě pálení žáhy), pimozid (k léčbě nekontrolovaných opakovaných pohybů těla a přehnaných slovních projevů) a halofantrin a lumefantrin (k léčbě malárie);
- methadon (k odvykací léčbě), haloperidol, chlorpromazin, sulpirid, amisulprid a zyklophenthol (k léčbě psychických onemocnění);
- pentamidin (k léčbě infekcí);

- antagonisty vitamínu K a dabigatran často označované jako léky „k ředění krve“;
- cyklosporin a takrolimus (k předcházení odhojování štěpu po transplantaci), digoxin (k léčbě nepravidelného srdečního rytmu) a metformin (ke kontrole hladiny cukru v krvi);
- inhibitory protonové pumpy (k léčbě pálení žáhy).

Tyto informace naleznete také na kartě pacienta, kterou jste obdržel(a) od lékaře. Tuto kartu si ponechte u sebe a ukažte ji i Vašemu partnerovi nebo opatrovníkovi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Důvodem je okolnost, že přípravek Caprelsa může mít škodlivý vliv na ještě nenarozené dítě. Lékař s Vámi bude diskutovat o prospěchu a rizicích užívání přípravku Caprelsa v tomto období.

- Pokud můžete otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem Caprelsa a ještě alespoň 4 měsíce po podání poslední dávky přípravku Caprelsa užívat účinnou antikoncepci.
- V průběhu léčby přípravkem Caprelsa nesmíte kojit s ohledem na bezpečnost Vašeho dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Buďte opatrní, než budete řídit nebo obsluhovat stroje. Mějte na paměti, že přípravek Caprelsa může vyvolat pocit únavy, slabost nebo neostré vidění.

3. Jak se přípravek Caprelsa užívá

Použití u dospělých

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku je 300 mg každý den.
- Užívejte přípravek Caprelsa ve stejnou denní dobu.
- Přípravek Caprelsa můžete užívat s jídlem nebo mimo jídlo.

Použití u dětí a dospívajících

Lékař Vás informuje, kolik tablet přípravku Caprelsa máte podat svému dítěti. Množství přípravku Caprelsa bude záviset na tělesné hmotnosti a výšce dítěte. Celková denní dávka u dětí nesmí přesáhnout 300 mg. Léčba může být Vašemu dítěti podávána v dávkování jednou denně, každý druhý den (obden), nebo podle opakujícího se 7denního dávkovacího schématu, jak je uvedeno v příručce pro dávkování, kterou jste obdržel(a) od svého lékaře. Je důležité, abyste si tuto příručku pro dávkování ponechal(a) a ukázal(a) ji osobě, která o Vás pečuje.

Pokud máte problémy s polykáním tablety

Pokud máte problémy s polykáním tablety, můžete ji rozmíchat ve vodě takto:

- Sklenku naplňte do poloviny vodou bez oxidu uhličitého (nesycená voda). Použijte pouze vodu, nepoužívejte jiné tekutiny.
- Vložte tabletu do vody.
- Míchejte, dokud se tableta nerozpadne. To může trvat asi 10 minut.
- Potom ihned vypijte.

Naplňte ještě jednu sklenku do poloviny vodou a obsah vypijte, abyste užil(a) veškerou léčivou látku.

Pokud se objeví nežádoucí účinky

Pokud se objeví nežádoucí účinky, vždy to řekněte svému lékaři. Lékař Vám může předepsat nižší nebo vyšší dávku přípravku Caprelsa (např. dvě 100 mg tablety nebo jednu 100 mg tabletu). Lékař Vám může předepsat i jiné léky ke kontrole nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky přípravku Caprelsa jsou uvedeny v bodě 4.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Caprelsa, než jste měl(a)

Pokud jste užil(a) více tablet přípravku Caprelsa, než Vám předepsal lékař, obraťte se na lékaře nebo jděte přímo do nemocnice.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Caprelsa

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku, záleží na tom, kolik času zbývá do další pravidelné dávky.

- **Pokud zbývá 12 hodin a více:** užijte vynechanou dávku ihned, jakmile si vzpomenete. Další dávku užijte v pravidelnou dobu.
- **Pokud zbývá méně než 12 hodin do další dávky:** vynechte zapomenutou dávku a pokračujte další dávkou v pravidelnou dobu.

Nezdvojnásobujte následující dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se objeví nežádoucí účinky, Váš lékař Vám může předepsat přípravek Caprelsa v nižší dávce. Váš lékař Vám může také předepsat jiné léky ke kontrole nežádoucích účinků.

Lékaře kontaktujte ihned, pokud se objeví některý z následujících nežádoucích účinků – je možné, že budete potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- Slabost, závrať nebo změny srdečního rytmu. Může jít o příznaky změněné elektrické aktivity Vašeho srdce. Jsou pozorovány u 8 % pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy, kteří užívají přípravek Caprelsa. Lékař může doporučit užívání přípravku Caprelsa v nižší dávce nebo ukončit užívání přípravku Caprelsa. Léčba přípravkem Caprelsa byla méně často spojena se změnami srdečního rytmu, které ohrožovaly život.
- Přestaňte užívat přípravek Caprelsa a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků: načervenalé nevyvýšené, terčovitě nebo kruhovitě skvrny na trupu, často s puchýři uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nose, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).
- Závažný průjem.
- Závažná dušnost, nebo náhlé zhoršení dušnosti, někdy doprovázené kašlem nebo vysokou teplotou (horečka). Důvodem může být zánět plic, který se nazývá „intersticiální plicní nemoc“. Tento zánět je méně častý (postihuje méně než 1 ze 100 pacientů), ale může ohrožovat život.
- Záchvaty křečí, bolest hlavy, zmatenost nebo potíže s koncentrací. Toto mohou být příznaky stavu, který se označuje jako RPLS (syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie). Obvykle vymizí po přerušení léčby přípravkem Caprelsa. RPLS je méně častý (postihuje méně než 1 ze 100 pacientů).

Pokud si všimnete kteréhokoliv nežádoucího účinku, který je uveden výše, kontaktujte ihned svého lékaře.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 pacientů)

- Průjem. Lékař Vám může předepsat jiný lék k léčbě průjmu. Pokud se průjem zhoršuje, informujte ihned svého lékaře.
- Bolest břicha.
- Kožní vyrážka nebo akné.
- Deprese.
- Únava.

- Pocit na zvracení.
- Podrážděný žaludek (porucha trávení).
- Poruchy nehtů.
- Zvracení.
- Ztráta chuti k jídlu (anorexie).
- Slabost.
- Vysoký krevní tlak. Lékař Vám může předepsat další lék k léčbě vysokého krevního tlaku.
- Bolest hlavy.
- Únava, vyčerpání.
- Potíže s usínáním (nespavost).
- Zánět nosních dutin.
- Zánět hlavních dýchacích cest vedoucích do plic.
- Infekce horních dýchacích cest.
- Infekce močových cest.
- Necitlivost nebo píchání v kůži.
- Abnormální citlivost pokožky.
- Závrať.
- Bolest.
- Otoky v důsledku nahromaděných tekutin.
- Kameny nebo ukládání vápníku v močových cestách (ledvinné kaménky).
- Rozmazané vidění včetně mírných změn oka, které mohou vést k rozmazanému vidění (zákal rohovky).
- Citlivost kůže na oslunění. Po dobu užívání přípravku Caprelsa chraňte svoji pokožku při pobytu venku opalovacím krémem a vhodným oblečením, abyste vyloučil(a) vystavení slunečnímu záření.

Časté (postihují méně než 1 pacienta z 10)

- Dehydratace (odvodnění organismu).
- Velmi vysoký krevní tlak.
- Ztráta tělesné hmotnosti.
- Cévní mozková příhoda nebo jiné příhody, kdy se mozku nedostává krve.
- Druh vyrážky, která postihuje ruce a chodidla (syndrom ruka noha).
- Zánět dutiny ústní.
- Sucho v ústech.
- Zánět plic.
- Toxiny v krvi jako komplikace probíhající infekce.
- Chřipka.
- Zánět močového měchýře.
- Zánět vedlejších nosních dutin.
- Zánět hlasivek (hrtanu).
- Zánět folikulů (cibulek), zvláště vlasových folikulů.
- Vřídek (furunkl).
- Plísňové infekce.
- Infekce ledvin.
- Ztráta tělesných tekutin (dehydratace).
- Úzkost.
- Třes.
- Ospalost.
- Slabost.
- Pocit nerovnováhy.
- Zvýšený nitrooční tlak (zelený zákal).
- Vykašlávání krve.
- Zánět plicní tkáně.
- Obtíže při polykání.

- Zácpa.
- Zánět sliznice žaludku (gastritida).
- Krvácení do zažívacího traktu.
- Žlučové kameny (cholelithiáza).
- Bolestivé močení.
- Selhání ledvin.
- Časté močení.
- Náhlá potřeba močení.
- Horečka.
- Krvácení z nosu (epistaxe).
- Sucho v očích.
- Podráždění očí (zánět spojivky).
- Zhoršené vidění.
- Vidění zářivého kruhu okolo předmětů/osob.
- Vidění záblesků světla (fotopsie).
- Poruchy oční rohovky (keratopatie).
- Určitý druh průjmu (kolitida).
- Ztráta vlasů na hlavě a chlupů na těle (plešatost).
- Změny vnímání chuti potravin.

Méně časté (postihují méně než 1 pacienta ze 100)

- Srdeční selhání.
- Zánět slepého střeva.
- Bakteriální infekce.
- Zánět divertiklů (malá vychlípenina, která se může vytvořit v trávicím traktu).
- Kožní bakteriální infekce.
- Absces (dutina) v břišní stěně.
- Zhoršený stav výživy.
- Mimovolní svalové stahy/záškuby.
- Rychlé se střídající stahy a uvolnění svalů (klonus).
- Otok mozku.
- Zákal oční čočky.
- Poruchy srdečního rytmu.
- Zástava srdce.
- Neschopnost plic pracovat normálně.
- Zánět plic po vdechnutí cizího tělesa do plic.
- Neprůchodnost střeva.
- Proděravění (perforace) střeva.
- Ztráta kontroly nad vylučováním stolice.
- Neobvyklá barva moče.
- Nedostatečná tvorba moče.
- Zpomalené hojení.
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida).
- Zpuchýřovatění kůže (bulózní dermatitida).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhлина ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).
- Načervenalé nevyvýšené, terčovitě nebo kruhovitě skvrny na trupu, často s puchýři uprostřed, olupování kůže, vředy v ústech, krku, nose, na genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).
- Kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme).

Následující nežádoucí účinky lze zjistit při kontrolních vyšetřeních prováděných lékařem:

- Bílkovina nebo krev ve Vaší moči (při kontrole moči).
- Změny srdečního rytmu (prokázané na EKG). Lékař může ukončit léčbu přípravkem Caprelsa nebo předepsat nižší dávku přípravku Caprelsa.
- Změny funkce Vašich jater nebo slinivky břišní (při kontrole krve). Obvykle se nijak neprojevují, ale lékař může chtít, aby se pravidelně kontrolovaly.
- Snížení hladiny vápníku ve Vaší krvi. Lékař může předepsat či změnit léčbu hormony štítné žlázy.
- Snížená hladina draslíku ve Vaší krvi.
- Zvýšená hladina vápníku ve Vaší krvi.
- Zvýšená hladina glukózy ve Vaší krvi.
- Snížená hladina sodíku ve Vaší krvi.
- Snížení funkce štítné žlázy.
- Zvýšená hodnota červených krvinek ve Vaší krvi.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, sdělte to **ihned** svému lékaři nebo lékárníkovi.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Caprelsa uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Caprelsa obsahuje

- Léčivou látkou je vandetanibum. Jedna tableta obsahuje 100 mg nebo 300 mg vandetanibu.
- Pomocnými látkami jsou dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, mikrokrytalická celulóza, krospovidon (typ A), povidon (K 29-32), magnesium-stearát, hypromelosa, makrogol (300), oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek Caprelsa vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Caprelsa 100 mg jsou bílé kulaté potahované tablety s vyraženým „Z100“ na jedné straně. Přípravek Caprelsa 300 mg jsou bílé oválné potahované tablety s vyraženým „Z300“ na jedné straně.

Přípravek Caprelsa se dodává v blistrech po 30 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nizozemsko

Výrobce

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Danmark
sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

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

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Suomi/Finland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: +800 536 389

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

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) vandetanibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o toxické epidermální nekrolýze (TEN) z klinických studií, literatury a spontánních hlášení, včetně 8 / 11 případů se zjevnou časovou souvislostí a jednomu pozitivnímu případu rechallenge a vzhledem k tomu, že Stevensův-Johnsonův syndrom je již uveden jako nežádoucí účinek pro vandetanib, zpravodaj výboru PRAC považuje kauzální vztah mezi vandetanibem a nežádoucím účinkem „TEN“ za přinejmenším možný. Zpravodaj výboru PRAC dospěl k závěru, že souhrn informací o přípravku pro léčivé přípravky obsahující vandetanib má být odpovídajícím způsobem upraven.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se vandetanibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího vandetanib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.