

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caprelsa 100 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Caprelsa 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Caprelsa 100 mg tabletti

Yksi kalvopäällystetty tabletti sisältää 100 mg vandetanibia.

Caprelsa 300 mg tabletti

Yksi kalvopäällystetty tabletti sisältää 300 mg vandetanibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Caprelsa 100 mg tabletti

Caprelsa 100 mg tabletti on pyöreä, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus ”Z100”.

Caprelsa 300 mg tabletti

Caprelsa 300 mg tabletti on soikean muotoinen, kaksoiskupera, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus ”Z300”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Caprelsa on tarkoitettu aggressiivista ja oireista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille, joiden paikallisesti edennyttä tai metastoivaa sairautta ei voi hoitaa leikkauksella.

Caprelsa on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 5-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Niillä potilailla, joiden RET-mutaatiota (Rearranged during Transfection) ei tiedetä tai joilla se on negatiivinen, on otettava huomioon mahdollinen pienempi hyöty ennen yksilöllistä hoitopäätöstä (katso tärkeää tietoa kohdista 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa ja hoitoa tulee jatkaa medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon ja syövän lääkehoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa, jolla on kokemusta EKG:n arvioinnista.

Yhdellä lääkemääräyksellä saa toimittaa vain kerran. Seuraavaa toimitusta varten vaaditaan uusi lääkemääräys.

Jos annos unohtuu, se tulee ottaa heti muistettaessa. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia, annos jätetään väliin. Potilaiden ei tule ottaa kaksinkertaista annosta (kahta annosta samalla kertaa) unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Caprelsa-valmisteella hoidettaville potilaille on annettava potilaskortti ja kerrottava Caprelsa-hoidon riskeistä (lue myös pakkausseloste).

Annostus medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville aikuispotilaille

Suositteltu annos on 300 mg kerran päivässä otettuna ruoan kanssa tai ilman ruokaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Annoksen muuttaminen aikuispotilaiden medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoidossa

Korjattu QT-aika on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista. Jos haittavaikutukset ovat CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaan 3 astetta tai korkeampaa toksisuutta tai EKG:n QT-aika on pidentynyt, vandetanibin anto on keskeytettävä ainakin tilapäisesti ja jatkettava pienemmällä annoksella, kun toksisuus on hävinnyt tai lieventynyt 1 CTCAE-asteeseen (ks. kohta 4.4). 300 mg vuorokausiannos voidaan pienentää 200 mg:aan (kahteen 100 mg:n tablettiin) ja sen jälkeen tarvittaessa 100 mg:aan. Potilasta on seurattava asianmukaisesti. Koska puoliintumisaika on 19 vuorokautta, haittavaikutukset, mm. pidentynyt QT-aika, eivät välttämättä korjaannu nopeasti (ks. kohta 4.4).

Annostus medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville pediatriksille potilaille

Valmisteen annostus pediatriksille potilaille perustuu kehon pinta-alaan ja ilmoitetaan yksikkönä mg/m². Caprelsa-hoitoa saaville pediatriksille potilaille ja heidän huoltajilleen on hoidon määräämisen yhteydessä ja jatkossa jokaisen annosmuutoksen yhteydessä annettava annostusohje sekä tietoa oikeasta annoksesta. Suositellut annokset ja annosmuutokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annostusohje medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville pediatriksille potilaille

Kehon pinta-ala (m ²)	Aloituserä (mg) ^a	Annoksen suurentaminen (mg) ^b , jos potilas on sietänyt aloituserästä hyvin 8 viikon ajan	Annoksen pienentäminen (mg) ^c
0,7 - < 0,9	100 joka toinen päivä	100 vuorokaudessa	-
0,9 - < 1,2	100 vuorokaudessa	7 päivän jakso: 100-200-100-200-100- 200-100	100 joka toinen päivä
1,2 - < 1,6	7 päivän jakso: 100-200-100-200- 100-200-100	200 vuorokaudessa	100 vuorokaudessa
≥ 1,6	200 vuorokaudessa	300 vuorokaudessa	7 päivän jakso: 100-200-100-200-100- 200-100

a Aloituserä on annos, jolla hoito aloitetaan

b Pediatriksilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole käytetty yli 150 mg/m²:n vandetanibiannoksia

c Jos potilaalla todetaan annoksen pienentämistä edellyttävä haittavaikutus, vandetanibin ottaminen on lopetettava vähintään viikon ajaksi. Valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen pienennetyllä annoksella, kun haittavaikutukset ovat täysin hävinneet.

Annoksen muuttaminen medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville pediatriksille potilaille

- Jos potilaalla ilmenee 3 CTCAE-asteen tai sitä korkeampaa toksisuutta tai EKG:n QT-aika on pidentynyt, vandetanibin anto on ainakin tilapäisesti keskeytettävä ja jatkettava pienemmällä annoksella, kun toksisuus on hävinnyt tai lieventynyt 1 CTCAE-asteeseen.
- Aloitusannosta saaville potilaille (^a taulukossa 1) hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (^c taulukossa 1).
- Suurennettua annosta saavien potilaiden (^b taulukossa 1) hoito aloitetaan uudelleen aloitusannoksella (^a taulukossa 1). Jos CTCAE-luokituksen (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaan 3 asteen tai korkeampaa toksisuutta tai EKG:n QT-ajan pidentymistä ilmenee toisen kerran, Caprelsa-valmisteen anto on keskeytettävä ainakin tilapäisesti ja jatkettava pienemmällä annoksella (^c taulukossa 1), kun toksisuus on hävinnyt tai lieventynyt 1 CTCAE-asteeseen.
- Jos CTCAE-luokituksen mukaan 3 asteen tai korkeampaa toksisuutta tai EKG:n QT-ajan pidentymistä ilmenee vielä uudelleen, vandetanibin käyttö on lopetettava pysyvästi.

Potilasta on seurattava asianmukaisesti. Koska puoliintumisaika on 19 vuorokautta, haittavaikutukset, mukaan lukien pidentynyt QT-aika, eivät välttämättä korjaannu nopeasti (ks. kohta 4.4).

Kesto

Vandetanibia voidaan antaa taudin etenemiseen saakka tai kunnes hoidon jatkamisen hyödyt eivät enää ole suuremmat kuin siitä aiheutuvat riskit, jolloin on otettava huomioon haittavaikutusten vakavuus (ks. kohta 4.8) suhteessa kasvaimen statuksen kliinisen vakauttamisen asteeseen.

Erityispotilasryhmät

Pediatriksiset potilaat

Caprelsa-valmistetta ei pidä antaa alle 5-vuotiaille lapsille. Caprelsa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 5-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Käytöstä alle 9-vuotiaille perinnöllistä medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville lapsipotilaille ei ole kokemusta (ks. kohta 5.1). 5–18-vuotiaiden potilaiden annokset määräytyvät taulukon 1 mukaisesti. Pediatriksilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole käytetty yli 150 mg/m²:n vandetanibiannoksia.

Iäkkäät potilaat

Aloitusannosta ei ole tarpeen muuttaa iäkkäille potilaille. Vandetanibin käytöstä yli 75-vuotiaille medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille on rajallisesti kliinistä tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla aikuispotilailla

Farmakokineettinen tutkimus lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkittavilla osoitti että kerta-annoksen jälkeinen vandetanibialtistus kasvoi 1,5-, 1,6- ja 2-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma välillä ≥ 30 ja < 50 ml/min) tai vaikea (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa (ks. kohta 5.2). Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden aloitusannosta ei tarvitse muuttaa. On vain vähän tietoa 300 mg:n annoksesta potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta: Annosta oli pienennettävä 200 mg:aan viidellä potilaalla kuudesta. Aloitusannos voidaan pienentää 200 mg:aan potilaille, jotka sairastavat keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa; tehoa ja turvallisuutta ei ole kuitenkaan varmistettu 200 mg:n annoksella (ks. kohta 4.4). Vandetanibia ei suositella potilaille, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain vähän tietoa eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoiminta medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla pediatriksilla potilailla

Vandetanibin käytöstä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatriksille potilaille ei ole kokemusta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista aikuispotilaista saatavilla olevan tiedon perusteella:

- Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien pediatriksien potilaiden aloitusannoksen muuttamista ei suositella.
- Taulukon 1 mukaista pienennettyä annosta voidaan käyttää keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatriksille potilaille. Hoito edellyttää yksilöllistä seurantaa

lääkärin valvonnassa. Tämä koskee erityisesti sellaisia pediatria potilaita, joiden kehon pinta-ala on pieni.

- Vandetanibia ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatrialle potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Vandetanibin käyttöä ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville aikuisille tai pediatrialle potilaille (seerumin bilirubiini yli 1,5-kertainen viitealueen ylärajaan nähden; tämä kriteeri ei koske potilaita, joilla on Gilbertin oireyhtymä, tai potilaita, joiden alaniiniaminotransferaasin (ALAT), aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) tai alkalisen fosfaatin (AFOS) arvot ovat yli 2,5-kertaisia viitealueen ylärajaan nähden tai jos ne ovat yli 5,0-kertaisia viitealueen ylärajaan nähden ja lääkäri on katsonut arvojen kohoamisen liittyvän maksaetäpesäkkeisiin), koska tietoja maksan vajaatoimintapotilaista on vähän eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Vapaaehtoisilla tehtyjen farmakokineettisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, vandetanibitabletit voidaan liuottaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää. Tabletti pudotetaan veteen murskaamatta, ja nestettä sekoitetaan, kunnes tabletti on hajonnut (kestää noin 10 minuuttia). Dispersioliuos juodaan välittömästi. Lasiin jääneet lääkejäännökset sekoitetaan puoleen lasiin vettä ja neste juodaan. Liuos voidaan antaa myös nenä-mahaletkun tai mahalaukkuavanneletkun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä
- Potilaat, joiden korjattu QT-aika on yli 480 ms
- Vandetanibin samanaikainen käyttö seuraavien lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään myös pidentävän QT-aikaa ja/tai aiheuttavan kääntyvien kärkien takykardiaa: arseeni, sisapridi, laskimoon annettava (i.v.) erytromysiini, toremifeeni, mitsolastiini, moksifloksasiini, luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 4.5)
- Imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vandetanibin käyttöön liittyvien riskien vuoksi on tärkeää rajoittaa vandetanibihoito potilaisiin, jotka todella tarvitsevat hoitoa ja joilla on symptomaattinen aggressiivinen sairaudenkulku. Joko oireinen tai aggressiivinen sairaus ei ole yksinään riittävä syy vandetanibihoidon aloitukseen. Muutosnopeus biomarkeritasoissa kuten kalsitoniinissa ja/tai karsinoembryonaalisessa antigenissa kuten myös muutosnopeus kasvaimen tilavuudessa odottavan seurannan aikana, voi auttaa tunnistamaan sekä potilaat, jotka tarvitsevat hoitoa, että myös optimaalisen hetken vandetanibihoidon aloittamiseen.

Pidentynyt QT-aika ja kääntyvien kärkien takykardia

Vandetanibiin liittyy 300 mg annoksella huomattava ja pitoisuudesta riippuvainen QT-ajan pidentyminen (keskiarvo 28 ms, mediaani 35 ms). Useimmiten ensimmäinen QT:n pidentyminen ilmeni kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana, mutta saattoi ilmetä ensimmäistä kertaa myös tämän ajanjakson jälkeen. Vandetanibin puoliintumisaika (19 vuorokautta) tekee tämän QT-ajan pidentymisen erityisen ongelmalliseksi (ks. kohta 4.8). Medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon 300 mg:n vuorokausiannosta saavilla potilailla EKG:n QT-ajan pidentyminen yli 500 ms:iin todettiin vaiheen III tutkimuksessa 11 %:lla potilaista. EKG:n QT-ajan pidentyminen vaikuttaa olevan annosriippuvaista. Kääntyvien kärkien takykardiaa ja kammiotakykardiaa on raportoitu melko harvoin 300 mg:n päivittäistä vandetanibiannosta käyttävillä potilailla. Kääntyvien kärkien takykardian riski saattaa lisääntyä potilailla, joilla on elektrolyyttihäiriö (ks. kohta 4.8).

Vandetanibihoitoa ei saa aloittaa potilailla, joiden EKG:n QT-aika on pidempi kuin 480 ms. Vandetanibia ei pidä antaa potilaille, joille on aiemmin ilmennyt kääntyvien kärkien takykardiaa. Vandetanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla ilmenee kammioarytmioita tai joilla on hiljattain ollut sydäninfarkti.

EKG, seerumin kalium-, kalsium- ja magnesiumtasot sekä kilpirauhasta säätelevän hormonin (TSH) tasot on mitattava lähtötilanteessa, hoidon aloittamisen jälkeen viikoilla 1, 3, 6 ja 12 ja tämän jälkeen 3 kuukauden välein vähintään vuoden ajan. Vastaavaat mittaukset on tehtävä, kun annosta on pienennetty pidentyneen QT-ajan takia tai lääkkeen antamisessa on ollut yli kahden viikon tauko. EKG-tutkimukset on tehtävä ja verikokeet on otettava myös kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana ja hoidon lopettamisen jälkeen. Säännöllistä QT-ajan EKG-seurantaa on jatkettava.

Seerumin kalium-, magnesium- ja kalsiumtason on pidettävä normaalialueella, jotta EKG:n QT-ajan pidentymisen riskiä voidaan vähentää. QT-ajan, elektrolyyttipitoisuuden ja munuaistoiminnan lisäseuranta tarvitaan varsinkin ripulin alkamisen, pahenemisen/nestevajauksen, elektrolyyttitasapainon häiriön ja/tai munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Jos korjattu QT-aika pitenee merkittävästi mutta pysyy 500 ms:n alapuolella, on konsultoitava kardiologia.

Vandetanibin annostelu on vasta-aiheista tai sitä ei suositella valmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän EKG:n QT-aikaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Vandetanibin samanaikaista käyttöä ei suositella ondansetronin kanssa (ks. kohta 4.5).

Vandetanibin käyttö on lopetettava potilailla, joilla todetaan yksittäinen korjattu QT-aika \geq 500 ms. Annostusta voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella sen jälkeen, kun korjattu QT-aika on laskenut hoitoa edeltävälle tasolle ja mahdollinen elektrolyyttitasapainon häiriö on korjattu.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, PRES (reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä, RPLS)

PRES:ia, joka on aivojen magneettikuvauksella diagnosoitu subkortikaalinen verisuoniperäinen turvotus, on todettu harvoissa tapauksissa potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti vandetanibilla ja kemoterapialla. PRES:iä on todettu myös vandetanibia monoterapiana saaneilla potilailla. Oireyhtymän mahdollisuutta on harkittava potilailla, joilla ilmenee kouristuksia, päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai henkisen toimintakyvyn muutosta. Aivojen magneettikuvaus on tehtävä potilaalle, jolla ilmenee kouristuksia, sekavuutta tai henkisen toimintakyvyn muutosta.

Rearranged during Transfection (RET)-mutaatiostatus

Potilaat, joilla ei ole RET-mutaatiota, saattavat hyötyä vandetanibi-hoidosta vähemmän ja sen vuoksi hyöty/haittasuhde näille potilaille voi erota RET-mutaatioryhmästä. Niiden potilaiden kohdalla, joiden RET-mutaatiostatus saattaisi olla negatiivinen, on otettava huomioon mahdollinen pienempi hyöty ennen yksilöllistä hoitopäätöstä ja vandetanibin käyttöä on huolellisesti harkittava hoitoon liittyvien riskien vuoksi. Siksi RET-mutaation testaamista suositellaan. RET-mutaatiostatusta määritettäessä kudoksenäytteet on mahdollisuuksien mukaan otettava hoidon aloittamishetkellä diagnoosihetken sijasta (ks. kohdat 4.1 ja 5.1).

Ihoreaktiot

Ihottumaa ja muita ihoreaktioita, kuten valoyliherkkyyttä sekä palmoplantaarista erytrodysestesiaa, on havaittu vandetanibia saavilla potilailla.

Lievistä keskivaikeisiin vaihtelevia ihoreaktioita voidaan hoitaa oireenmukaisesti tai pienentämällä annosta tai lopettamalla lääkkeen anto. Potilasta, jolla on vaikea ihoreaktio (kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä), suositellaan välittömästi ottamaan yhteyttä lääkäriin.

Auringonvaloaltistukselta on suojauduttava käyttämällä suojaavia vaatteita ja/tai käyttämällä aurinkovoiteita vandetanibihoitoon liittyvän mahdollisen fototoksisen reaktion riskin vuoksi.

Ripuli

Ripuli on sekä sairauteen liittyvä oire että vandetanibin tunnettu haittavaikutus. Ripulin hoitoon suositellaan tavanomaisia ripulilääkkeitä. QT-aikaa ja seerumin elektrolyyttejä on seurattava säännöllisemmin. Jos vaikeaa (3-4 CTCAE-asteen) ripulia ilmenee, vandetanibihoito on keskeytettävä, kunnes ripuli lievittyy. Kun ripuli on parantunut, hoitoa on jatkettava pienennetyllä annoksella (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Verenvuoto

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa vandetanibia potilaille, joilla on aivojen etäpesäkkeitä, koska kallonsisäisiä verenvuotoja on raportoitu.

Sydämen vajaatoiminta

Vandetanibia saavilla potilailla on havaittu sydämen vajaatoimintaa. Sydämen vajaatoimintapotilailla hoito saatetaan joutua keskeyttämään tilapäisesti tai lopullisesti. Sydämen vajaatoiminta ei ehkä korjaannu lopettamalla vandetanibihoito. Muutama tapaus on johtanut kuolemaan.

Kohonnut verenpaine

Kohonnutta verenpainetta, mukaan lukien hypertensiivistä kriisiä, on todettu vandetanibilla hoidetuilla potilailla. Potilaita on seurattava kohonneen verenpaineen varalta ja tilaa on hoidettava tarvittaessa. Vandetanibihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, ennen kuin verenpaine on saatu hoidolla hallintaan. Annosta voidaan joutua pienentämään (ks. kohta 4.8).

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen vandetanibihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vandetanibin käyttöä ei suositella keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuisille tai pediatriisille potilaille, koska lääkkeestä on vähän tietoa eikä sen turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu (ks. kohta 4.2, 5.1 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Vandetanibin käyttöä ei suositella maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (seerumin bilirubiini yli 1,5 kertaa normaaliin ylärajaan nähden), koska tietoja maksan vajaatoimintapotilaista on vähän eikä turvallisuutta ja tehoa ole varmistettu. Vapaaehtoisilla saadut farmakokineettiset tulokset viittaavat siihen, että aloitusannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden nousu

Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden nousua ilmenee yleisesti vandetanibihoitoa saavilla potilailla. Useimmissa tapauksissa nousu korjaantuu hoidon jatkuessa. Muissa tapauksissa tila korjaantuu tavallisesti 1-2 viikkoa hoidon keskeyttämisen jälkeen. Alaniiniaminotransferaasin pitoisuuden ajoittainen seuranta on suositeltavaa.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Vandetanibihoitoa saavilla potilailla on todettu interstitiaalista keuhkosairautta (ILD), joka on muutamissa tapauksissa johtanut kuolemaan. Jos potilaalle ilmaantuu hengitystieoireita, kuten hengenahdistusta, yskää ja kuumetta, vandetanibihoito on keskeytettävä ja potilas on tutkittava viipymättä. Jos ILD-diagnoosi on vahvistettu, vandetanibihoito on lopetettava lopullisesti ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

CYP3A4-indusorit

Vandetanibin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-indusorien (kuten rifampisiinin, mäkikuisman, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Kalsitoniinipitoisuus alle 500 pg/ml

Vandetanibista saatavaa hyötyä potilaille, joiden kalsitoniinipitoisuus on alle 500 pg/ml, ei ole määritetty. Käyttöä on sen vuoksi harkittava huolellisesti vandetanibihoidosta aiheutuvien riskien takia, jos potilaan kalsitoniinipitoisuus on < 500 pg/ml.

Potilaskortti

Kaikkien Caprelsa-valmistetta määrävien lääkäreiden on tunnettava lääkäreille tarkoitettu informaatio ja toimintaohjeet. Lääkärin on keskusteltava Caprelsa-hoidon riskeistä potilaan kanssa. Potilaalle on annettava potilaskortti jokaisen lääkemääräyksen yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa kaikkien lasten ja nuorten todettiin kasvavan lineaarisesti vandetanibihoidon aikana kaikkien vastaanottokäyntien pituusmittausten perusteella. Tietoja ei kuitenkaan ole saatavilla pitkän aikavälin turvallisuudesta pediatrisilla potilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Vandetanibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Terveillä tutkittavilla altistus midatsolaamille (CYP3A4:n substraatti) ei muuttunut, kun sitä annettiin vandetanibin 800 mg:n kerta-annoksen kanssa.

Vandetanibi on orgaanisten kationien kuljettaja 2:n (OCT2) estäjä. Terveillä tutkittavilla, joilla oli villin tyyppin OCT2, metformiinin (OCT2:n substraatti) $AUC_{(0-t)}$ suureni 74 % ja C_{max} suureni 50 % ja metformiinin CL_R munuaispuhdistuma pieneni 52 %, kun sitä annettiin yhdessä vandetanibin kanssa. Samanaikaisesti metformiinia ja vandetanibia saaville potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä ja/tai laboratorioseurantaa ja tällaisten potilaiden metformiiniannosta on mahdollisesti pienennettävä.

Terveillä tutkittavilla digoksiinin (-P-glykoproteiininP-gp:n substraatti) $AUC_{(0-t)}$ suureni 23 % ja C_{max} suureni 29 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti vandetanibin kanssa, koska vandetanibi estää P-glykoproteiinia. Lisäksi digoksiinin bradykardinen vaikutus saattaa suurentaa riskiä, että vandetanibi pidentää QT-aikaa ja aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa. Sen vuoksi samanaikaisesti digoksiinia ja vandetanibia saaville potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä (esim. EKG) ja/tai laboratorioseurantaa ja tällaisten potilaiden digoksiiniannosta on mahdollisesti pienennettävä. (Ks. vandetanibiseuranta kohdasta 4.2 Annostus ja antotapa ja kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Muiden P-glykoproteiinin substraattien, kuten dabigatraanin, suhteen suositellaan kliinistä seurantaa, jos niitä annetaan yhdessä vandetanibin kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus vandetanibiin

Terveillä tutkittavilla vandetanibin (300 mg:n kerta-annos) ja voimakkaan CYP3A4:n estäjän, itrakonatsolin (toistuvat 200 mg:n annokset kerran vuorokaudessa), välillä ei todettu kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta. Terveillä miespuolisilla tutkittavilla altistus vandetanibille pieneni 40 %, kun sitä annettiin yhdessä rifampisiinin kanssa, joka on tehokas CYP3A4:n indusoija. Vandetanibin antamista voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden kanssa on vältettävä.

Terveillä tutkittavilla vandetanibin C_{max} pieneni 15 %, kun taas vandetanibin $AUC_{(0-t)}$ ei muuttunut, kun sitä annettiin samanaikaisesti omepratsolin kanssa. Sekä vandetanibin C_{max} että $AUC_{(0-t)}$ pysyivät muuttumattomina, kun vandetanibia annettiin samanaikaisesti ranitidiinin kanssa. Sen vuoksi vandetanibin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan samanaikaisesti joko omepratsolin tai ranitidiinin kanssa.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Vandetanibia erittyy muuttumattomana sappinesteeseen, mikä on yksi vandetanibin erittymisreiteistä. Vandetanibi ei ole monilääkeresistentin proteiini 2:n (MRP2:n), P-glykoproteiinin (P-gp:n) tai BCRP-kuljetusproteiinin substraatti.

Tunnetusti QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Vandetanibin on osoitettu pidentävän EKG:n QT-aikaa; kääntyvien kärkien takykardiaa on raportoitu melko harvoin. Siksi vandetanibin käyttö samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien ja/tai kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa on joko vasta-aiheista tai sitä ei suositella riippuen olemassa olevista korvaavista hoidoista.

- Vasta-aiheiset yhdistelmät (ks. kohta 4.3): sisapridi, laskimoon annettava (i.v.) erytromysiini, toremifeeni, mitsolastiini, moksifloksasiini, arseeni, luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet
- Yhdistelmät, joita ei suositella: metadoni, haloperidoli, amisulpiridi, klooripromatsiini, sulpiridi, tsuklopentiksoli, halofantriini, pentamidiini ja lumefantriini.

Jos soveltuvaa korvaavaa hoitoa ei ole, vandetanibin kanssa voidaan käyttää ei-suositeltuja yhdistelmiä lisättäessä EKG:n QT-ajan seurantaa ja elektrolyyttitasojen arviointia ja jatkettaessa kontrollia ripulin ilmetessä tai sen pahentuessa.

Farmakodynaamisen ja farmakokineettisen yhteisvaikutustutkimuksen tulokset osoittivat, että samanaikainen ondansetronin käyttö terveillä potilailla vaikutti vain vähän vandetanibin farmakokinetiikkaan. Sillä oli kuitenkin pieni, noin 10 millisekunnin, lisäävä vaikutus QT-ajan pidentymiseen. Siksi vandetanibin ja ondansetronin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Jos ondansetronia annetaan samanaikaisesti vandetanibin kanssa, seerumin elektrolyyttejä ja EKG:tä on seurattava huolellisesti ja mahdollista poikkeavuutta hoidettava aggressiivisesti.

K-vitamiinin antagonistit

Syöpäpotilaiden kohonneen verisuonitukosriskin vuoksi käytössä on usein antikoagulantteja. Koska vaste antikoagulanttihoitoon vaihtelee yksilöllisesti ja koska K-vitamiinin antagonisteilla ja kemoterapia-aineilla saattaa olla yhteisvaikutuksia, INR (International Normalised Ratio) -seurantavälejä on suositeltavaa lyhentää, jos potilaalle päätetään antaa K-vitamiinin antagonisteja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Vandetanibin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa. Kuten farmakologisten vaikutusten perusteella on oletettu, vandetanibilla on osoitettu olevan merkittäviä vaikutuksia naarasrottien lisääntymiseen sen kaikissa vaiheissa (ks. kohta 5.3).

Jos vandetanibia käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi vandetanibihoidon aikana, on potilaalle kerrottava mahdollisesta sikiön epämuodostumien tai raskauden keskeytymisen riskistä. Raskaana olevan naisen hoitoa voi jatkaa vain, jos äidille koitua hyöty arvioidaan sikiölle koituvaa riskiä suuremmaksi.

Imetys

Tietoa vandetanibin käytöstä imetyksen aikana ei ole saatavilla. Vandetanibi ja/tai sen metaboliitit erittyvät rotilla maitoon, ja sitä on löytynyt lääkeainetta saaneiden imettävien rottien poikasten plasmasta (ks. kohta 5.3).

Imetys on lopetettava vandetanibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Vandetanibilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen, mutta se heikensi naarasrottien hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

Vaikutuksista vandetanibihoitoa saaneiden pediatrien potilaiden hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vandetanibin vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Väsymystä ja näön hämärtymistä on kuitenkin raportoitu. Tällaisista oireista kärsivien potilaiden on noudatettava varovaisuutta autoa ajaessaan tai koneita käyttäessään.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli, ihottuma, pahoinvointi, kohonnut verenpaine ja päänsärky.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat haittavaikutukset on havaittu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, jotka saivat vandetanibia medullaarisen kilpirauhaskarsinoman hoitoon. Haittavaikutusten yleisyys on esitetty taulukossa 2 luokiteltuna Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III) -yleisyysluokituksen mukaan luettuna MedDRA-elinjärjestelmän ja Preferred Term -luokituksen mukaisesti ja yleisyysluokituksen perusteella. Haittavaikutusten esiintymistiheys on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Tämän kohdan tiedot ovat peräisin vain valmistuneista tutkimuksista, joissa potilaan altistus on tunnettu.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
<i>Infektiot</i>	Nenänielun tulehdus, keuhkoputkentulehdus, ylähengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot	Keuhkokuume, sepsis, influenssa, rakkotulehdus, sivuontelotulehdus, kurkunpääntulehdus, karvatupen tulehdus, paise, sieni-infektio, munuaisaltaan tulehdus	Umpilisäkkeen tulehdus, stafylokokki-infektio, umpipussitulehdus, selluliitti, vatsapeitteen märkäpesäke	
<i>Umpieritys</i>		Kilpirauhasen vajaatoiminta		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Vähentynyt ruokahalu, hypokalsemia	Hypokalemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, kuivuminen, hyponatremia	Aliravitsemus	
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	Unettomuus, masennus	Ahdistuneisuus		
<i>Hermosto</i>	Päänsärky, tuntoharha, tuntohäiriö, huimaus	Vapina, letargia, tajunnan menetys, tasapainohäiriöt, makuhäiriö	Kouristus, klonus, aivoedeema	

<i>Silmät</i>	Näön hämärtyminen, sarveiskalvon rakenteellinen muutos mukaan lukien sarveiskalvon kertymät ja samentumat)	Näön heikkeneminen, valorenkaiden näkeminen, fotopsia, glaukooma, sidekalvotulehdus, kuivasilmäisyys, keratopatia	Kaihi, silmän akkommodaatiohäiriöt	
<i>Sydän</i>	EKG:n QT-ajan pidentyminen (*)(**)		Sydämen vajaatoiminta, akuutti sydämen vajaatoiminta, syke- ja rytmihäiriöt, sydämen johtumishäiriöt, kammion arytmia ja sydämenpysähdys	
<i>Verisuonisto</i>	Kohonnut verenpaine	Hypertensiivinen kriisi, iskeemiset aivoverisuonitapahtumat		Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Nenäverenvuoto, veriyskös, keuhkotulehdus	Hengitysvajaus, aspiraatiokeuhkokuume	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ylävatsavaivat	Koliitti, suun kuivuminen, suutulehdus, nielemishäiriöt, ummetus, mahatulehdus, ruoansulatuskanavan verenvuoto	Haimatulehdus, vatsakalvotulehdus, ileus, suolen puhkeama, ulosteinkontinenssi	
<i>Maksa ja sappi</i>		Sappikivitauti		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	Valoherkistyneisyysreaktio, ihottuma ja muut ihoreaktiot (mukaan lukien akne, ihon kuivuminen, ihotulehdus, kutina), kynsisairaus	Palmoplantaarinen erytrodysestesia, hiustenlähtö	Rakkulainen ihotulehdus	
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	Valkuaisvirtsaisuus, munuaiskivitauti	Dysuria, verivirtsaisuus, munuaisten vajaatoiminta, tihentynyt virtsaamistarve, virtsaamispakko	Kromaturia, anuria	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Voimattomuus, väsymys, kipu, edeema	Pyreksia	Heikentynyt paraneminen	
<i>Tutkimukset</i>	EKG:n pidentynyt QT-aika	Seerumin ALAT- tai ASAT-arvon nousu, painon lasku, veren kreatiniiniarvon nousu	Hemoglobiiniarvon nousu, seerumin amylaasiarvon nousu	

* vandetanibipotilaista 13,4 %:lla ilmeni vähintään 500 ms:n korjattu QT-aika (Bazett) verrattuna 1,0 %:iin lumelääkettä saaneista. Korjattu QT-aika (F) pidentyi > 20 ms:a yli 91 %:lla potilaista, > 60 ms:a 35 %:lla, > 100 ms:a 1,7 %:lla. Kahdeksalla prosentilla potilaista annosta pienennettiin QT-ajan pidentymisen vuoksi.
** mukaan lukien kaksi kuolemantapausta potilailla, joilla korjattu QT-aika oli > 550 ms:ia (toinen sepsiksen vuoksi ja toinen sydämen vajaatoiminnan vuoksi)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kääntyvien kärkien takykardiaa, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, monimuotoista punavihoittumaa, interstitiaalista keuhkosairautta (joskus kuolemaan johtavaa) ja PRES:iä (RPLS) on ilmennyt potilailla, jotka ovat saaneet vandetanibia monoterapiana. Näiden haittavaikutusten voidaan olettaa olevan melko harvinaisia potilailla, jotka saavat vandetanibia medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon.

Silmätahtumat, kuten näön hämärtyminen, olivat yleisiä potilailla, jotka saivat vandetanibia medullaariseen kilpirauhaskarsinooman hoitoon. Hoidettujen potilaiden suunnitellut rakovalotutkimukset ovat paljastaneet sarveiskalvon samentumaa (vortex keratopatia). Rutiinomainen rakovalotutkimukset eivät kuitenkaan ole pakollisia vandetanibia saaville potilaille.

Vandetanibilla hoidettujen potilaiden hemoglobiinitasojen mediaanit nousivat eripituisilla lääkealtistusjaksoilla 0,5-1,5 g/dl perustasoon verrattuna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Pediatriset potilaat

Lääkekehityksen aikana saadut pediatrisen kliinisen tutkimuksen tulokset vandetanibin käytöstä medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastaville potilaille rajoittuvat 16 potilaaseen, jotka olivat iältään 9–17-vuotiaita ja jotka sairastivat perinnöllistä medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa (IRUSZACT0098-tutkimus). Vaikka tutkimus oli kooltaan suppea lapsilla ilmenevän medullaarisen kilpirauhaskarsinooman harvinaisuuden vuoksi, sitä pidetään kohdepopulaatiota edustavana. Tutkimuksessa tehdyt turvallisuutta koskevat havainnot ovat yhdenmukaiset medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavien aikuisten hoidossa käytetyn vandetanibin turvallisuusprofiilin kanssa. Tietoja ei ole saatavilla pitkän aikavälin turvallisuudesta pediatrisilla potilailla.

4.9 Yliannostus

Vandetanibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen mahdollisia oireita ole määritetty. Joidenkin haittavaikutusten, kuten ihottuman, ripulin ja verenpaineen nousun, yleisyyden ja vaikeusasteen havaittiin nousseen lukuisten 300 mg ja sitä suurempien annosten jälkeen terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ja potilailla. Lisäksi QT-ajan pitenemisen ja kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus on otettava huomioon. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole käytetty yli 150 mg/m²:n vandetanibiannoksia pediatrisilla potilailla.

Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti, ja erityisesti vaikeaa ripulia on hoidettava asianmukaisesti. Yliannostustapauksessa uusien annosten ottaminen keskeytetään ja tarvittaviin toimiin on ryhdyttävä sen varmistamiseksi, ettei haittavaikutuksia ole ilmennyt esimerkiksi EKG on mitattava 24 tunnin kuluessa QT-ajan pitenemisen määrittämiseksi. Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset voivat pitkittyä vandetanibin pitkän puoliintumisajan takia (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE12

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Vandetanibi on voimakas verisuonten endoteelikasvutekijän reseptori-2:n (VEGFR-2, joka tunnetaan myös reseptorin [KDR] sisältävänä kinaasin I-domeenina), epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) ja RET (Rearranged during Transfection) -tyrosiinikinaasien inhibiittori. Vandetanibi on myös verisuonten endoteelisen reseptori 3:n tyrosiinikinaasin submikromolaarinen inhibiittori.

Vandetanibi estää VEGF:n stimuloiman endoteelisolun migraatiota, proliferaatiota, eloonjäämistä ja uuden verisuonen muodostumista angiogeneesin *in vitro* -malleissa. Lisäksi vandetanibi estää epidermaalisen kasvutekijän (EGF) stimuloiman EGF-reseptorin tyrosiinikinaasia kasvain- ja endoteelisoluisissa. Vandetanibi estää EGFR-riippuvaista soluproliferaatiota ja solun eloonjäämistä *in vitro* -tutkimuksissa. Vandetanibi estää myös sekä RET:in villityyppejä että suurinta osaa sen mutatoituneista, aktiivisista muodoista ja se estää merkittävästi medullaarisen kilpirauhaskarsinooman solulinjojen proliferaatiota *in vitro*.

Vandetanibin antaminen *in vivo* vähensi kasvainsolun aiheuttamaa angiogeneesia, kasvaimen verisuonten läpäisevyyttä ja kasvaimen mikroverisuonitiheyttä sekä esti kasvaimen kasvua atyymisiin hiiriin siirretyissä ihmisen kasvaimen ksenograftimalleissa. Vandetanibi esti myös medullaarisen kilpirauhaskarsinooman ksenograftikasvainten kasvun *in vivo*.

Vandetanibin tarkkaa vaikutusmekanismia paikallisesti edenneessä tai etäpesäkkeisessä medullaarisessa kilpirauhaskarsinoomassa ei tunneta.

Kliininen teho aikuisilla

Medullaarisen kilpirauhaskarsinooman tutkimuksen kliiniset tiedot

Satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla lumekontrolloidulla tutkimuksella (tutkimus 58) pyrittiin osoittamaan vandetanibin 300 mg:n annoksen turvallisuus ja teho lumelääkkeeseen verrattuna. Tutkimukseen osallistui 331 potilasta, joilla oli paikallisesti edennyt tai metastoittanut medullaarinen kilpirauhaskarsinooma, jota ei voitu hoitaa leikkauksella. Vain potilaat, joiden kalsitoniiniarvo oli ≥ 500 pg/ml (konventionaalinen yksikkö) tai $\geq 146,3$ pmol/l (kansainvälistä yksikköä) otettiin tutkimukseen. Tutkimukseen osallistuneista vandetanibia saaneista potilaista 10:n ja lumelääkettä saaneista 4:n (4 % kaikista potilaista) WHO PS (World Health Organization Performance Status) -pisteytys oli ≥ 2 ja vandetanibia saaneista 28:lla (12,1 %) ja lumelääkettä saaneista 10:llä (10,1 %) ilmeni sydämen toimintakyvyn heikkenemistä. Sydämen toimintakyvyn heikkenemiseksi katsottiin potilaalla aiemmin ilmennyt sydän- ja verenkiertoelimistön poikkeava toiminta.

Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa etenemisvapaan elinajan piteneminen vandetanibihoidolla lumelääkkeeseen verrattuna. Toissijaisina päätetapahtumina arvioitiin yleinen hoitovaste (ORR), taudin hallinta (DCR) määritettynä osittaisena vasteena (PR) tai täydellisenä vasteena (CR) tai stabiilina sairautena (SD) vähintään viikolle 24, vasteen kesto (DOR), aika kivun pahenemiseen perustuen Brief Pain Inventory (BPI)-pahimman kivun asteikkoon ja kokonaiseloonjääminen (OS). Ensisijainen päätetapahtuma eli etenemisvapaa elin aika, yleinen hoitovaste ja taudin hallinta perustuivat keskitettyyn, riippumattomaan kuvantamistietojen sokkoarviointiin. Toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin myös vandetanibin biokemiallista vastetta lumelääkkeeseen verrattuna mittaamalla kalsitoniinin (CTN) ja karsinoembryonaalisen antigeenin (CEA) pitoisuuksia.

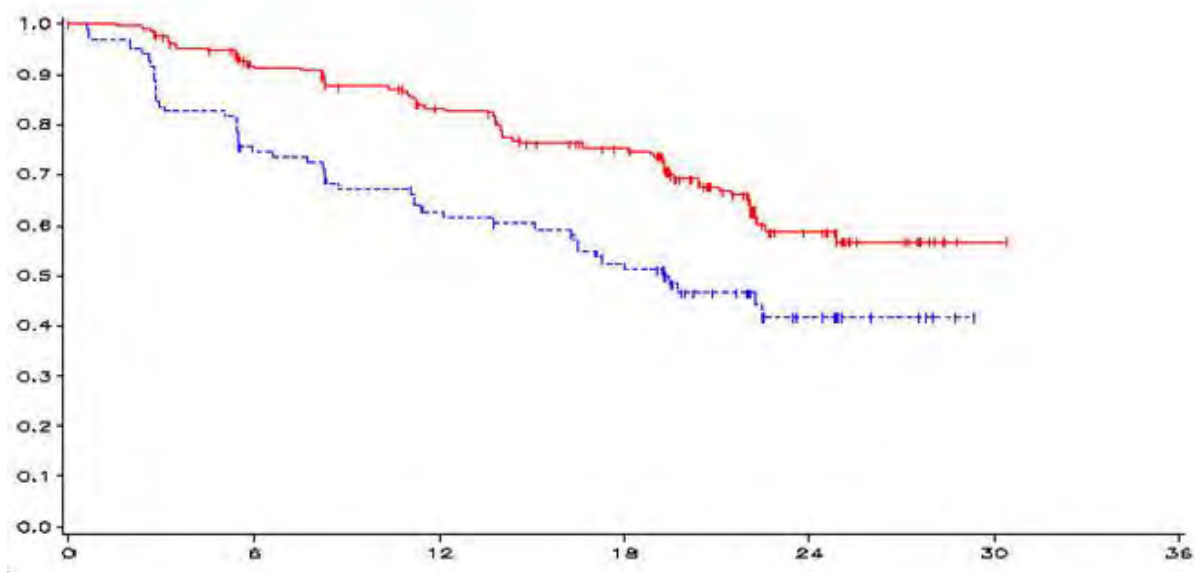
Potilaita hoidettiin vandetanibilla tai lumelääkkeellä taudin objektiiviseen etenemiseen saakka. Kun tutkijan arviointiin perustuva taudin objektiivinen eteneminen alkoi, potilaat keskeyttivät sokkoutetun tutkimuksen ja heille tarjottiin mahdollisuutta osallistua avoimeen vandetanibitutkimukseen. Kaksikymmentäkahdeksan 231:stä vandetanibia saaneesta potilaasta (12,1 %) ja kolme 99:stä lumelääkettä saaneesta (3,0 %) keskeytti hoidon haittatapahtuman vuoksi. Haittatapahtuman vuoksi

vandetanibin keskeyttäneistä 28:sta potilaasta 14 (50 %) keskeytti hoidon ilman annoksen pienentämistä. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla vandetanibia saaneilla potilailla annos pienennettiin 200 mg:aan viidellä potilaalla kuudesta (83 %); yhdellä potilaalla annosta tarvitsi pienentää vielä 100 mg:aan.

Ensisijainen etenemisvapaan elinajan analyysi osoitti lumelääkkeeseen verrattaessa tilastollisesti merkitsevää etenemisvapaan elinajan pitenemistä potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan vandetanibia (riskisuhde(HR) = 0,46; 95 %:n luottamusväli (CI)= 0,31-0,69; p = 0,0001).

Vandetanibihoitoon satunnaistettujen potilaiden etenemisvapaan elinajan mediaania ei saavutettu, mutta tilastollisen mallin mukaan 43 prosenttipisteeseen asti saatavilla olevien havaintojen avulla etenemisvapaan elinajan mediaaniksi voidaan ennustaa 30,5 kuukautta ja 95 %:n luottamusvälillä 25,5-36,5 kuukautta. Lumelääkeryhmään satunnaistettujen potilaiden etenemisvapaan elinajan mediaani oli 19,3 kuukautta. Tutkimuksen kuukauden 12 kohdalla elossa olevien etenemisvapaiden potilaiden osuus oli 192 (83 %) vandetanibiryhmään satunnaistetuilla ja 63 (63 %) lumelääkeryhmään satunnaistetuilla. Vandetanibiryhmässä tauti eteni kaikkiaan 73:lla potilaalla (32 %): 64:llä (28 %) ilmeni kiinteän kasvaimen etenemiskriteerin (RECIST) täyttävä vaste ja 9 (4 %) kuoli ilman taudin etenemistä. Jäljellä olevat 158 potilasta (68 %) otettiin mukaan etenemisvapaan elinajan analyysiin. Taudin etenemistä ilmeni lumelääkeryhmässä 51:llä potilaalla (51 %): 46:lla (46 %) ilmeni RECIST-kriteeristön mukainen eteneminen ja 5 potilasta (5 %) kuoli ilman taudin etenemistä. Jäljellä olevat 49 potilasta (49 %) otettiin mukaan etenemisvapaan elinajan analyysiin.

Kuva 1: Kaplan-Meier-käyrä (PFS)



kuukaudet	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanibi	231	196	169	140	40	1	0
n-lumelääke	100	71	57	45	13	0	0

— vandetanibi 300 mg, - - - - - lumelääke, Y-akseli=PFS, X-akseli=aika kuukausina,
n-vandetanibi=riskipotilaiden määrä-vandetanibi, n-lumelääke=riskipotilaiden määrä-lumelääke

HR = 0,46; 95 % CI (0,36-0,69), p = 0.0001

PFS	N	Mediaani PFS	HR	95 % CI	p-arvo
Vandetanibi 300 mg	73/231 (32 %)	Ei saavutettu (oletettu 30,5 kuukautta)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Lumelääke	51/100 (51 %)	19,3 kuukautta			

Elossaolo ja lopullisen kokonaiseloonjäämisen mediaani (81,6 kuukautta vandetanibiryhmässä ja 80,4 kuukautta lumelääkeryhmässä) olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä. Lopullisessa kokonaiseloonjäämisessä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (riskisuhde (HR) 0,99, 95,002 %:n luottamusväli 0,72; 1,38, $p = 0,9750$). Tulosten tulkinnassa on noudatettava varovaisuutta lumelääkeryhmästä avoimeen vandetanibitutkimukseen siirtyneiden potilaiden suuren osuuden vuoksi (79,0 % [79/100] potilaista).

Useimmilla (95 %:lla potilaista) oli etäpesäkkeinen sairaus. Neljällätoista vandetanibilla hoidetuista potilaista ja 3:lla lumelääkepotilaista oli vain paikallisesti edennyt sairaus, jota ei voitu hoitaa leikkauksella. Kliinistä kokemusta on vähän vandetanibia saaneista potilaista, joiden paikallisesti edennyttä sairautta ei voi leikata ja joilla ei ole etäpesäkkeitä.

Vandetanibilla todettiin tilastollisesti merkitseviä etuja toissijaisten päätetapahtumien osalta hoitovasteessa, taudin hallinnassa ja biokemiallisessa vasteessa.

Taulukko 3: Yhteenveto tutkimuksen 58 muista tehoa koskevista löydöksistä

YLEINEN HOITOVASTE^a	N	Hoitovaste	OR^b	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Vandetanibi 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Lumelääke	13/100	13 %			
TAUDIN HALLINTA^a	N	Hoitovaste	OR^b	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Vandetanibi 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48; 4,69	0,001
Lumelääke	71/100	71 %			
CTN-vaste	N	Hoitovaste	OR^b	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Vandetanibi 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Lumelääke	3/100	3 %			
CEA-vaste	N	Hoitovaste	OR^b	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Vandetanibi 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Lumelääke	2/100	2 %			
KOKONAISELOONJÄÄMINEN	N	Kokonaiseloonjäämisen mediaani	HR^c	95 %:n luottamusväli	p-arvo
Vandetanibi 300 mg	116/231	81,6 kuukautta	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Lumelääke	52/100	80,4 kuukautta			

^a Yleinen hoitovaste = täydelliset + osittaiset vasteet. Taudin hallinta = hoitovaste + stabiili tauti viikolla 24. Intent to treat (ITT)-analyysissä olivat mukana potilaat, jotka osallistuivat avoimeen vandetanibitutkimukseen ennen keskitettyä, riippumatonta etenemisen toteamista.

^b OR = Odds Ratio, todennäköisyysuhde. Arvo > 1 suosii vandetanibia. Analyysissä käytettiin logistista regressiomallia, jossa hoito oli ainoana tekijänä.

^c HR = Riskisuhde. Arvo < 1 suosii vandetanibia. Analyysissä käytettiin log rank -testiä, jossa hoito oli ainoana tekijänä.

N = tapahtumien / satunnaistettujen potilaiden määrä

Vandetanibilla todettiin tilastollisesti merkitsevä etu toissijaisessa päätetapahtumassa, joka oli kivun pahenemiseen kulunut aika (yhdistelmäpäätetapahtuma, joka on johdettu pahimman kivun BPI-asteikosta ja potilaan ilmoittamasta opioidianalgeettien käytöstä) (vandetanibi 49 %, lumelääke 57 %, HR 0,61, 97,5 % CI: 0,43–0,87, $p < 0.006$: 8 vs. 3 kuukautta). Tilastollisesti merkitseviä eroja ei havaittu ripulin eksploratiivisissa päätepisteissä (raportoitiin ulostustiheytenä).

RET-mutaatiostatus tutkimuksessa 58

Tutkimuksessa 58 kaikilta satunnaistetuilta potilailta, joiden DNA:ta oli saatavilla (297/298) testattiin RET-mutaatio käyttäen polymeerasiketjureaktioon (PCR) perustuvaa Amplification Refractory Mutation System (ARMS) -menetelmää M918T-mutaatioon ja suoraa DNA:n sekvensointimenetelmää mutaatioille eksoneissa 10, 11, 13, 14, 15 ja 16 (M918T-mutaation kohta).

RET-statusta ei kuitenkaan voitu testata suurella osalla potilaista (pääasiassa, koska suoran DNA:n sekvensointimenetelmän tuloksia ei ollut saatavilla) ja vasteprosentti oli hieman pienempi potilailla, joiden RET-tila oli tuntematon verrattuna RET-mutaatioposiitivisiin: 51,8 % vs. 35,9 %. Vandetanibin ja lumelääkkeen sokkoutetussa vertailussa, vain 2 potilasta, jotka tiedettiin RET-negatiivisiksi kaikkien kuuden eksonin osalta, sai vandetanibia ja yksikään ei osoittanut vastetta.

M918T-mutaation puuttumiseen perustuvan RET-negatiivisen tilan omaavien alaryhmän post-hoc analyysi tehtiin tutkimuksesta 58. Potilaalla katsottiin olevan RET-mutaatio mikäli kasvaimessa oli joko M918T-mutaatio ARMS-menetelmällä määritettynä tai RET-mutaatio missä tahansa sekventoidussa eksonissa. 79:llä potilaalla todettiin M918T-mutaation puuttuminen ja RET-mutaatiota ei todettu missään muussakaan kuudessa testatussa eksonissa, mutta 71:llä näistä potilaista kuuden eksonin sekvensointi oli puutteellinen. M918T-mutaatio on yleisin todettu mutaatio sporadista medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla. Ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että jotkut M918T-mutaation osalta RET-negatiivisiksi todetuilla potilaat saattavat olla positiivisia mutaatioille muissa eksoneissa.

RET-statuksen (positiivinen, tuntematon ja RET M918T-mutaationegatiivinen määrittäminen) mukaiset tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Yhteenveto tehoa koskevista löydöksistä osalla potilaista RET-mutaatiostatuksen mukaisesti

	Potilaat, joilla RET-mutaatio on todettu (n = 187)	Potilaat, joilla ei ole todettu M918T-mutaatiota ja muita mutaatioita ei ole testattu tai ne ovat negatiivisia (n = 79)*
Objektiivinen hoitovaste (vandetanibiryhmä)	52 %	35 %
Tehon päätetapahtuma PFS HR (95 %:n luottamusväli)	0,45 (0,26; 0,78)	0,57 (0,29; 1,13)

*Suurimmalla osalla potilaista RET-mutaatiotila määritettiin diagnoosihetkellä ja se on saattanut muuttua määrittämisen jälkeen.

Kliininen teho pediatriisilla potilailla:

Vandetanibin vaikutuksia arvioitiin yhdessä tutkimuskeskuksessa toteutetussa vaiheen I/II avoimessa yhden hoitoryhmän tutkimuksessa (IRUSZACT0098-tutkimus), johon osallistui 16 potilasta, jotka eivät soveltuneet leikkaushoitoon ja joilla oli paikallisesti edennyt tai levinnyt perinnöllinen medullaarinen kilpirauhaskarsinooma. Potilaiden ominaisuudet tutkimuksen alussa olivat: keskimääräinen ikä 14,2 vuotta (vaihteluväli 9–17 vuotta), 50 % naispuolisia, 50 % miespuolisia, 93,8 % valkoihoisia, 26,7 % latinalaisamerikkalaisia ja 6,3 % mustaihoisia. Useimpien potilaiden (81,3 %) kilpirauhanen oli poistettu leikkauksella joko osittain tai kokonaan ennen tutkimuksen alkua. Vandetanibin aloitusannos oli kaikilla potilailla 100 mg/m² vuorokaudessa lukuun ottamatta yhtä

potilasta, jonka hoito aloitettiin annoksella 150 mg/m²/vrk. Kun potilaat olivat sietäneet hoitoa hyvin ensimmäiset 1 tai 2 hoitajaksoa (1 hoitajakso = 28 päivää), jäljellä olevat potilaat jatkoivat hoitoa annoksella 100 mg/m². Ensisijainen tehon päätemuuttuja oli RECIST v. 1.0 -mittarilla arvioitu objektiivinen vaste (ORR). ORR oli 43,8 %, ja kaikki vasteet olivat osittaisia. Potilaista 31,3 %:lla tauti pysyi vakaana vähintään 8 viikkoa. Vasteen saaneiden määrä (Disease Control Rate, DCR), joka sisälsi parhaan vasteen saavuttaneet ja potilaat, joiden tauti pysyi vakaana yli 24 viikon ajan, oli 75,0 %. Tässä tutkimuksessa Caprelsa-valmistetta ei käytetty 5–8-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Tälle lääkevalmisteelle on myönnetty myyntilupa ns. ehdollisena myyntilupana. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan lisää näyttöä. Euroopan lääkevirasto (EMA) arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa päivittää tämän valmisteyhteenvetdon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettuna vandetanibin imeytyminen on hidasta, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan tyypillisesti keskimäärin 6 tunnissa (vaihteluväli 4-10 tuntia) annoksesta. Vandetanibi kertyy noin 8-kertaisesti moniannostuksessa, ja vakaa tilaa saavutetaan noin 2 kuukaudessa.

Jakautuminen

Vandetanibi sitoutuu ihmisen seerumin albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin *in vitro* -proteiiniin sitoutumisen ollessa on noin 90 %. Kolorektaalisyöpää sairastavien *ex vivo* -plasmanäytteissä vakaan tilan altistuksessa 300 mg:n päivittäisellä kerta-annoksella proteiiniin sitoutumisen keskimääräinen prosenttiosuus oli 93,7 %:a (vaihtelu 92,2 %:sta 95,7 %:iin). Vandetanibin 300 mg:n annoksen farmakokinetiikkaa kuvaa noin 7 450 l:n jakautumistilavuus.

Biotransformaatio

Suun kautta otetusta ¹⁴C-vandetanibista on mitattu muuttumatonta vandetanibia ja vandetanibin N-oksidi- ja N-desmetyylimetaboliitteja plasmasta, virtsasta ja ulosteista. Glukuronidikonjugaattia on esiintynyt vähäisenä metaboliittina vain kuonaeritteissä. N-desmetyylivandetanibia tuottaa ensisijaisesti CYP3A4, ja vandetanibi-N-oksidiä muodostavat flaviinia sisältävät mono-oksigenaasientsyymit FMO1 ja FMO3. N-desmetyylivandetanibin ja vandetanibi-N-oxidin verenkierrossa olevat pitoisuudet ovat noin 11 %:a ja 1,4 %:a vandetanibin pitoisuudesta.

Eliminaatio

Vandetanibin 300 mg:n annoksen farmakokinetiikkaa kuvastavat seuraavat arvot: puhdistuma noin 13,2 l/h ja puoliintumisaika plasmassa noin 19 päivää. 21 päivän kerääntymisjakson kuluessa ¹⁴C-vandetanibin kerta-annoksesta noin 69 % voitiin jäljittää, 44 % ulosteista ja 25 % virtsasta. Annoksen erittyminen on hidasta, ja plasman puoliintumisaajan perusteella erittymistä voidaan odottaa tapahtuvan vielä 21 päivän jälkeenkin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla kerta-annoksena toteutettu farmakokineettinen tutkimus osoitti, että altistus vandetanibille lisääntyy (1,5-, 1,6- ja 2-kertaiseksi) lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla verrattuna henkilöihin, joilla on normaali munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Vapaaehtoisilla toteutettu farmakokineettinen kerta-annostutkimus osoitti, että maksan vajaatoiminta ei vaikuta vandetanibialtistukseen. Tietoja käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla (seerumin bilirubiini yli 1,5 kertaa normaaliin ylärajaan nähden) on vain vähän (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ruoan vaikutus

Ruoka ei vaikuta vandetanibialtistukseen.

Farmakokinetiikka pediatriisilla potilailla

Vandetanibin farmakokineettiset parametrit olivat 9–17-vuotiailla medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla pediatriisilla potilailla vastaavat kuin aikuisilla. Glioomaan liittyvissä käyttöaiheissa 5–8-vuotiaiden lasten vandetanibialtistus oli verrannollinen 9–18-vuotiaiden medullaarista kilpirauhaskarsinoomaa sairastavien potilaiden altistumiseen. Valmisteen käyttöaiheen mukainen annostus 100 mg/m²/vrk (kehon pinta-alan mukaan) aiheuttaa pediatriisille potilaille vastaavan altistuksen kuin 300 mg:n vuorokausiannos aikuisille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vandetanibilla ei ole osoitettu olevan mutageenisia tai klastogeenisiä vaikutuksia.

Toistuvan annoksen 9 kuukautta kestäneissä toksisuustutkimuksissa havaittuja vaikutuksia olivat oksentelu, painonlasku ja ripuli koirilla sekä kasvuhäiriöt nuorilla koirilla ja rotilla, joilla kasvulevyt olivat avoimet. Rotilla havaittiin vaikutuksia hampaissa, munuaisissa ja ihossa. Näitä löydöksiä esiintyi kliinisesti merkittävien plasmapitoisuuksien yhteydessä ja niistä suurin osa oli ohimeneviä 4 viikon kuluessa annostelun lopettamisesta, ja ne johtuivat verisuonten endoteelisen kasvutekijäreseptorin (VEGFR) tai EGFR-reseptorin estosta.

Muissa tutkimuksissa havaittuja vaikutuksia ovat olleet hERG -kanavan (human ether-à-go-go related gene) esto ja QT-ajan pidentyminen koirilla. Systolisen ja diastolisen verenpaineen nousua havaittiin rotilla ja koirilla. Hiirillä vandetanibin havaittiin hidastavan mutta ei estävän haavojen paranemista. *In vitro* sytotoksisuusanalyysissä vandetanibilla osoitettiin olevan fototoksisia ominaisuuksia. Haavan paranemista tutkineessa eläinmallissa vandetanibia saaneilla hiirillä todettiin ihon rikkoutumisherkkyyden lisääntymistä verrokkeihin verrattaessa. Tämä viittaa siihen, että vandetanibi hidastaa mutta ei estä haavojen paranemista. Ei ole määritetty, miten pitkä aika tarvitaan vandetanibihoidon keskeyttämisen ja elektiiivisen kirurgisen toimenpiteen välillä haavan heikentyneen paranemisen riskin välttämiseksi. Muutamille kliinisiin tutkimuksiin osallistuneille potilaille tehtiin kirurginen toimenpide vandetanibihoidon aikana, eikä haavan paranemiseen liittyviä komplikaatioita raportoitu.

Lisääntymistoksisuus

Vandetanibilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien hedelmällisyystutkimuksessa havaittiin kiimakierroksen epäsäännöllistymistä, raskauksien pientä vähentymistä ja alkion kiinnittymisen vähentymistä. Rottien toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa havaittiin munasarjojen keltarauhasten määrän vähentymistä rotilla, joille annettiin vandetanibia 1 kuukauden ajan.

Rotilla alkio-/sikiötoksisuus ilmeni sikiön menetyksenä, sikiön kehityksen hidastumisena, sydämen verisuonten anomalioina ja kallon luiden enneaikaisena luutumisenä. Rottien pre- ja postnataalia kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa vandetanibi lisäsi sikiökuolemia ja hidasti poikasten kasvua syntymän jälkeen, kun tiineyden ja/tai imetyksen aikana käytettiin emon toksisuutta aiheuttaneita annoksia. Vandetanibi erittyi rotilla maitoon ja sitä esiintyi poikasten plasmassa imettävän emon saadessa lääkettä.

Karsinogeenisuus

Vandetanibi ei ole osoittanut mitään karsinogeenisiä ominaisuuksia rasH2-transgeenisillä hiirillä tehdyssä 6 kuukauden karsinogeenisuustutkimuksessa. Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimusta rotilla heikensi pieni eloonjääneiden osuus suurilla annoksilla saaneiden naarasrottien ryhmässä ja vandetanibille altistuneiden eläimien pieni määrä; mitään karsinogeenisiä vaikutuksia ei kuitenkaan havaittu jäljelle jääneissä eläimissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kalsiumvetyfosfaattidihydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni (tyyppi A)
Povidoni (K 29-32)
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli (300)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PVDC-alumiinikalvoläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. helmikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulla
<http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Iso-Britannia

tai

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk, CB9 8PU
Iso-Britannia

tai

Genzyme Ireland Ltd.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanti

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajanimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien tiedotusvälineen, jakelutavan sekä kaikki muut mahdolliset ohjelmaan liittyvät asiat, ennen CAPRELSA-valmisteen myynnin aloittamista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa CAPRELSA on kaupan, kaikille niille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille/hoitajille, joiden oletetaan määrävän, antavan tai käyttävän CAPRELSA-valmistetta, toimitetaan koulutuspaketti, joka sisältää:

Terveydenhuollon ammattilaiset

- valmisteyhteenveto (SPC)
- koulutusmateriaali sisältäen:
 - tietoa CAPRELSA-valmisteen käyttöön liittyvistä riskeistä:
 - QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia
 - Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)
 - hampaiden ja luuston epämuodostumat lapsipotilailla
 - lääkintävirheet lapsipotilailla
 - lääkäreille tarkoitettu lapsipotilaiden annostus- ja seurantaohjeet sisältävä opas
- lapsipotilaille ja heidän hoitajilleen tarkoitettu annostus- ja seurantaohjeet sisältävä opas
- pakkausseloste
- potilaskortti

Potilaat/hoitajat

- lapsipotilaille ja heidän hoitajilleen tarkoitettu annostus- ja seurantaohjeet sisältävä opas
- pakkausseloste
- potilaskortti

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun koulutuspaketin tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia

- CAPRELSA pidentää korjattua QT-aikaa ja saattaa aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa ja äkkikuoleman
- CAPRELSA-hoitoa ei saa aloittaa potilaille
 - joiden EKG:ssä todettu QT-aika on pidempi kuin 480 ms
 - joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä
 - joilla on aiemmin ilmennyt kääntyvien kärkien takykardiaa, ellei kaikkia tilaan myötävaikuttaneita riskitekijöitä ole korjattu
- Tarve mitata EKG, seerumin kalium-, kalsium- ja magnesiumtasot sekä kilpirauhasta säätelevän hormonin (TSH) tasot samoin kuin ajankohdat ja tilanteet, joissa mittaukset on tehtävä
- CAPRELSA-valmisteen käyttö on lopetettava potilailla, joilla todetaan yksittäinen korjattu EKG:n QT-aika, joka on vähintään 500 ms:a. Annostusta voidaan jatkaa pienennetyllä annoksella sen jälkeen, kun EKG:n QT-aika on palautunut hoitoa edeltävälle tasolle ja mahdollinen elektrolyyttitasapainon häiriö on korjattu
- Jos korjattu QT-aika pitenee merkittävästi, mutta pysyy 500 ms:n alapuolella, on konsultoitava kardiologia
- Tiedot lääkevalmisteista, joiden kanssa CAPRELSA-valmisteen samanaikainen käyttö on joko vasta-aiheista tai sitä ei suositella

- Potilaskortin merkitys ja käyttö

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), josta käytetään myös nimitystä reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatiaoireyhtymä (RPLS)

- PRES:in mahdollisuutta on harkittava potilailla, joilla ilmenee kouristuksia, päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai henkisen toimintakyvyn muutosta. Aivojen magneettikuvaus on tehtävä potilaalle, jolla ilmenee kouristuksia, sekavuutta tai henkisen toimintakyvyn muutosta
- Potilaalle on kerrottava pidentyneen QT-ajan ja PRES:in riskistä ja siitä, mitä oireita ja merkkejä on syytä seurata ja mihin toimenpiteisiin ryhtyä
- Potilaskortin merkitys ja käyttö

Hampaiden ja luuston epämuodostumat lapsipotilailla

- Lapsille ja nuorille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että vandetanibi ei heikennä lineaarista kasvua
- ei-kliinisissä tutkimuksissa vandetanibin on todettu aiheuttavan haittavaikutuksia verisuonituksesta riippuvaisille, kasvaville kudoksille, kuten hampaille ja kasvulevyille
- lapsipotilaiden hampaiden ja luuston häiriöitä on tarpeellista seurata tarkasti.

Lapsipotilaiden lääkitysvirheet

Lääkäreille tarkoitettun lapsipotilaita koskevan annostus ja seurantaohjeet sisältävän oppaan on sisällettävä seuraavat keskeiset asiat:

- Miten lasten ja nuorten CAPRELSA-annos lasketaan
- Annostus potilaan kehon pinta-alan mukaan, sisältäen kuvitetun esityksen kaksi kertaa viikossa toteutettavasta kehon pinta-alaan perustuvasta annostuksesta
- Miten CAPRELSA-valmistetta käytetään/annostellaan
- Ohjeet annostusta ja seurantaa koskevan oppaan ja pediatriisille potilaille ja huoltajille tarkoitettun päivittäisen seurantatyökalun käyttöön

Potilaille ja heidän huoltajilleen tarkoitettu valmisteen annostusta ja potilaiden seurantaa koskeva opas sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Mitä CAPRELSA on, mitä sillä hoidetaan ja kuinka se annetaan
- Miten CAPRELSA-annos lasketaan
- Mitä haittavaikutuksia CAPRELSA-valmisteen käyttöön liittyy ja millaista seurantaa tarvitaan
- Miten päivittäistä seurantataulukkoa käytetään (sisältää esimerkkejä täytetystä päivittäisestä seurantataulukosta)
- Tavanomainen 14 päivän seurantataulukko ja päivittäisen seurantataulukon tyhjiä kopioita

Potilaskortti sisältää seuraavat keskeiset asiat

- Tietoa QT-ajan pitenemiseen, kääntyvien kärkien takykardiaan ja posterioriseen reversiibeliin enkefalopatiaoireyhtymään (PRES) liittyvistä riskeistä
- turvallisuusasioihin liittyvät merkit ja oireet sekä ohjeet, milloin on syytä kääntyä terveydenhuoltohenkilöstön puoleen
- älä lopeta CAPRELSA-valmisteen käyttöä tai muuta annosta kysymättä lääkäriltä neuvoa
- CAPRELSA-valmistetta määränneen lääkärin yhteystiedot.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan perusteella toteuttaa seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
<p>Caprelsa-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi RET-negatiivisilla potilailla myyntiluvan haltijan on toimitettava:</p> <ul style="list-style-type: none">- Kliininen tutkimusraportti D4200C00104-tutkimuksesta, joka on havainnoiva tutkimus sisältäen retrospektiivisen analyysin, jossa arvioidaan vandetanibin (Caprelsa) 300 mg:n annoksen hyöty-riskisuhdetta RET-mutaationegatiivisilla ja RET-mutaatioposiitivisilla potilailla, joilla on oireinen, aggressiivinen, sporadinen, medullaarinen kilpirauhaskarsinoma ja joiden paikallisesti edennyttä tai metastoivaa tautia ei voi hoitaa leikkauksella.- Hoidon tehon uudelleen-arviointi RET-negatiivisilla potilailla perustuen D4200C00058-tutkimuksessa arkistoitujen kasvainnäytteiden uusinta-analyysiin.	3Q 2020

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO: CAPRELSA 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caprelsa 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
vandetanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 100 mg vandetanibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/749/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Caprelsa 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS: CAPRELSA 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caprelsa 100 mg tabletit
vandetanibum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Genzyme Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO: CAPRELSA 300 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caprelsa 300 mg kalvopäällysteiset tabletit
vandetanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 300 mg vandetanibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/749/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Caprelsa 300 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS: CAPRELSA 300 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caprelsa 300 mg tabletit
vandetanibum

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Genzyme Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Caprelsa 100 mg kalvopäällysteiset tabletit Caprelsa 300 mg kalvopäällysteiset tabletit vandetanibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Tämän pakkausselosteen lisäksi sinulle annetaan potilaskortti. Kortti sisältää tärkeää turvallisuustietoa, joka sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Caprelsa-valmistetta sekä Caprelsa-hoidon aikana.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste ja potilaskortti. Voit tarvita niitä myöhemmin.
- On tärkeää, että pidät potilaskorttia mukana hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Caprelsa on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Caprelsa-valmistetta
3. Miten Caprelsa-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Caprelsa-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Caprelsa on ja mihin sitä käytetään

Caprelsa on tarkoitettu aikuisille ja yli 5-vuotiaille lapsille:

sellaisen medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon, jota ei voida poistaa leikkauksella tai joka on levinnyt muualle kehoon.

Caprelsa vaikuttaa hidastamalla kasvainten (syövän) uusien verisuonien kasvua. Näin kasvain ei saa ravintoa eikä happea. Caprelsa voi vaikuttaa myös suoraan syöpäsoluihin tappamalla niitä tai hidastamalla niiden kasvua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Caprelsa-valmistetta

Älä ota Caprelsa-valmistetta

- jos olet allerginen vandetanibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on synnynnäinen sydänongelma, jota kutsutaan nimellä synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Tämä sydänongelma todetaan sydänfilmissä (EKG)
- jos imetät
- jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä: arseeni, sisapridi (näpästyksen), erytromysiini laskimoon ja moksifloksasiini (infektiolääkkeitä), toremifeeni (rintasyövän hoitoon),

mitsolastiini (allergialääke), luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet (käytetään sydämen rytmin hallintaan).

Älä ota Caprelsa-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, keskustele lääkärin kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Caprelsa-valmistetta:

- jos olet herkkä auringonvalolle. Joillakin Caprelsa-valmistetta käyttävillä ilmenee lisääntyntä herkkyyttä auringonvalolle. Auringonvalo voi polttaa ihon. Kun otat Caprelsa-valmistetta, suojaa ihosi aina ulkona auringonvalolta vaatteilla ja käyttämällä aurinkovoidetta.
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.

Veriarvojen ja sydämen toiminnan seuranta:

Lääkäri tai sairaanhoitaja ottaa kokeita, joilla tarkistetaan veren kalium-, kalsium- ja magnesium- ja kilpirauhasta säätelevän hormonin (TSH) pitoisuudet. Sydämen sähköistä toimintaa seurataan ottamalla sydänfilmi (EKG). Sinulle tehdään edellä mainitut tutkimukset:

- ennen Caprelsa-hoidon aloittamista
- säännöllisesti Caprelsa-hoidon aikana
- viikoilla 1, 3 ja 6 Caprelsa-hoidon aloittamisen jälkeen
- viikolla 12 Caprelsa-hoidon aloittamisen jälkeen
- tämän jälkeen kolmen kuukauden välein
- jos lääkäri tai apteekkihenkilökunta muuttaa Caprelsa-annostasi
- jos aloitat sellaisen lääkkeen käyttämisen, joka vaikuttaa sydämen toimintaan
- lääkärin tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaisesti.

Lapset

Caprelsa-valmistetta ei pidä antaa alle 5-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Caprelsa

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä tai rohdosvalmisteita, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on tärkeää, koska Caprelsa voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden tehoon ja tietyt lääkkeet voivat vaikuttaa Caprelsa-valmisteen tehoon.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri, klaritromysiini, rifampisiini ja moksifloksasiini (infektiolääkkeitä)
- karbamatsepiini ja fenobarbitaali (kouristuksiin)
- ondansetroni (pahoinvointiin ja oksenteluun)
- sisapridi (närvästyksen), pimotsidi (toistuviin pakkoliikkeisiin ja verbaalisiin kohtauksiin) ja halofantriini ja lumefantriini (malariaan)
- metadoni (riippuvuuden hoitoon), haloperidoli, klooripromatsiini, sulpiridi, amisulpiridi ja tsuklopentiksoli (mielisairauteen)
- pentamidiini (infektiolääke)
- K-vitamiinin antagonistit ja dabigatraani, joita kutsutaan usein verenohentajiksi
- syklosporiini ja takrolimuusi (elinsiirteiden hyljinnän hoitoon), digoksiini (epäsäännölliseen sydämen sykkeeseen) ja metformiini (verensokerin hallintaan)
- protonipumpun estäjät (närvästyksen).

Nämä tiedot ovat myös potilaskortissa, jonka olet saanut lääkäriltä. On tärkeää pitää potilaskortti mukana ja näyttää se kumppanille tai huoltajille.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tämä on tärkeää, koska Caprelsa saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta. Lääkäri kertoo, mitä hyötyjä ja riskejä Caprelsa-valmisteen käyttöön liittyy raskauden ja imetyksen aikana.

- Jos on olemassa raskaaksi tulon mahdollisuus, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä koko Caprelsa-valmisteen käytön ajan ja vähintään neljän kuukauden ajan viimeisen Caprelsa-annoksen ottamisen jälkeen.

Lapsen turvallisuuden vuoksi älä imetä Caprelsa-hoidon aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Harkitse, ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita. Muista, että Caprelsa saattaa aiheuttaa väsymystä, heikotusta tai näön hämärtymistä.

3. Miten Caprelsa-valmistetta otetaan

Käyttö aikuisille

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu annos on 300 mg joka päivä.
- Ota Caprelsa-valmistetta joka päivä suunnilleen samaan aikaan.
- Caprelsa-valmisteen voi ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan.

Käyttö lapsille

Lääkäri kertoo sinulle, montako Caprelsa-tablettia annat lapselle. Caprelsa-valmisteen annos riippuu lapsen painosta ja pituudesta. Lapsen päivittäinen kokonaisannos ei saa olla yli 300 mg. Hoito voidaan antaa lapselle joko kerran vuorokaudessa tai joka toinen päivä tai seuraamalla 7 päivän annosaikataulua lääkärin sinulle antaman annostusoppaan ohjeiden mukaan. Säilytä saamasi opas huolellisesti ja näytä se huoltajallesi.

Jos sinun on vaikea niellä tablettia

Jos sinun on vaikea niellä tablettia, voit sekoittaa sen veteen seuraavasti:

- Kaada puoli lasillista vettä (hiilihapotonta). Käytä vain vettä, älä käytä muita nesteitä.
- Laita tabletti veteen.
- Sekoita, kunnes tabletti on hajonnut veteen. Tämä saattaa kestää noin 10 minuuttia.
- Juo neste välittömästi.

Varmista, ettei lasiin jää lääkettä kaatamalla lasi puolilleen vettä. Juo lasi tyhjäksi.

Jos saat haittavaikutuksia

Jos saat haittavaikutuksia, kerro niistä aina lääkärille. Lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan pienemmän tai suuremman annoksen Caprelsa-valmistetta (esimerkiksi kaksi 100 mg:n tablettia tai yhden 100 mg:n tabletin). Lääkäri saattaa myös määrätä sinulle muita lääkkeitä haittavaikutusten hoitamiseksi. Caprelsa-valmisteen haittavaikutukset on lueteltu kohdassa 4.

Jos otat enemmän Caprelsa-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Caprelsa-valmistetta kuin sinulle on määrätty, ota yhteys lääkäriin tai mene heti sairaalaan.

Jos unohdat ottaa Caprelsa-valmisteen

Jos unohdat ottaa tabletin, toimi sen mukaan, miten pitkä aika on seuraavan annoksen ottamiseen.

- **Jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia:** ota unohtunut tabletti heti. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- **Jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia:** jätä unohtunut annos ottamatta. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta samalla kertaa) korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos saat haittavaikutuksia, lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan pienemmän annoksen Caprelsa-valmistetta. Lääkäri saattaa myös määrätä sinulle muita lääkkeitä haittavaikutusten hoitamiseksi.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista – saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- pyörtyminen, huimaus tai sydämen lyöntirytmien muutokset. Nämä saattavat olla oireita sydämen sähköisen toiminnan muutoksesta. Niitä ilmenee 8 prosentilla potilaista, jotka käyttävät Caprelsa-valmistetta medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoitoon. Lääkäri saattaa suositella sinulle pienempää Caprelsa-annosta tai kehottaa sinua lopettamaan Caprelsa-valmisteen ottamisen. Caprelsa-valmisteseen on melko harvoin liittynyt henkeä uhkaavia sydämen rytmimuutoksia.
- vaikeat, suurella ihoalueella ilmenevät ihoreaktiot. Ihoreaktion merkkejä voivat olla punoitus, kipu, haavaumat, rakkulat ja ihon hilseily. Oireita voi ilmaantua myös huuliin, nenään, silmiin ja sukuelinten alueelle. Ihoreaktion tyyppin mukaan nämä oireet voivat olla yleisiä (ilmenee harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä) tai melko harvinaisia (ilmenee harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä sadasta).
- vaikea ripuli
- vakava hengenahdistus tai hengenahdistuksen äkillinen paheneminen, johon liittyy mahdollisesti yskä tai lämmön nousu (kuume). Tämä saattaa olla interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi kutsutun keuhkotulehduksen oire. Tämä haittavaikutus on melko harvinainen (ilmenee harvemmallalla kuin yhdellä käyttäjällä sadasta), mutta se voi olla hengenvaarallinen.
- kouristukset, päänsärky, sekavuus tai keskittymisvaikeudet. Nämä voivat olla reversiibeliksi posterioriseksi leukoenkefalopatiaoireyhtymäksi (RPLS) kutsutun tilan oireita. Tavallisesti oireet häviävät, kun Caprelsa-valmisteen käyttö lopetetaan. RPLS on melko harvinainen (ilmenee harvemmallalla kuin 1 käyttäjällä 100:sta).

Kerro heti lääkärille, jos huomaat itselläsi edellä mainittuja haittavaikutuksia.

Muut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset (ilmenee useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- ripuli. Lääkäri saattaa määrätä lääkkeen ripulin hoitoon. Jos ripuli on vaikeaa, kerro siitä heti lääkärille.
- vatsakipu
- ihottuma tai akne
- masennus
- väsymys
- pahoinvointi
- mahavaivat (dyspepsia)
- kynsimuutokset
- oksentelu
- ruokahaluttomuus (anoreksia)
- heikotus (voimattomuus)
- korkea verenpaine. Lääkäri saattaa määrätä lääkkeen verenpaineen hoitoon.
- päänsärky
- uupumus
- univaikeudet (unettomuus)
- nenäkäytävien tulehdus

- keuhkojen ilmateiden tulehdus
- ylähengitysteiden infektiot
- virtsatieinfektiot
- ihon tunnottomuus tai kihelmöinti
- epänormaalit ihotuntemukset
- huimaus
- kipu
- ylimääräisen nesteen aiheuttama turvotus (edeema)
- kivet tai kalsiumkertymät virtsateissä (munuaiskivitauti)
- näön hämärtyminen, mm. lievät silmän muutokset, jotka saattavat aiheuttaa näön hämärtymistä (sarveiskalvon samentumaa)
- ihon herkistyminen auringonvalolle. Kun otat Caprelsa-valmistetta, suojaa ihosi aina ulkona auringonvalolta vaatteilla ja käyttämällä auringonsuojavoiteita.

Yleiset (ilmenee harvemalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- kuivuminen
- vaikea korkea verenpaine
- painonlasku
- aivohalvaus tai muu aivojen verenkiertohäiriö
- ihottuma, jota ilmenee käsissä ja jalkaterissä (käsi-jalkaoireyhtymä)
- suun arkuus (suutulehdus)
- suun kuivuminen
- keuhkokuume
- veren toksiinit infektion komplikaationa
- vilustuminen
- virtsarakon tulehdus
- ontelotulehdus
- kurkunpään (larynksin) tulehdus.
- rakkulatulehdus, erityisesti karvatupen tulehdus
- paise
- sieni-infektio
- munuaisinfektio
- nestehukka (kuivuminen)
- ahdistuneisuus
- vapina
- uneliaisuus
- pyörtyminen
- epävakaa tunne
- lisääntynyt silmänpaine (glaukooma)
- veren yskiminen
- keuhkokudoksen tulehdus
- nielemisvaikeudet
- ummetus
- mahalaukun sisäkalvon tulehdus (mahatulehdus)
- maha-suolikanavan verenvuoto
- sappikivet (sappikivitauti)
- kivulias virtsaaminen
- munuaisen vajaatoiminta
- tiheä virtsaaminen
- virtsaamispakko
- kuume
- nenäverenvuoto (epistaksis)
- silmien kuivuminen
- silmien ärtyneisyys (sidekalvotulehdus)

- näön heikentyminen
- valorenkaiden näkeminen
- valonvälähdyksen näkeminen (fotopsia)
- silmän sarveiskalvosairaus (keratopatia)
- ripuli (koliitti)
- hiusten tai karvojen lähtö (alopesia)
- makuaistin muutokset (makuhäiriöt).

Melko harvinaiset (ilmenee harvemmallalla kuin 1 käyttäjällä 100:sta)

- sydämen vajaatoiminta
- umpisuolen tulehdus (umpilisäketulehdus)
- bakteeri-infektio
- divertikkelitulehdus (pienet, pullottavat pussit, joita voi muodostua ruoansulatuselimistöön)
- ihon bakteeri-infektio
- vatsanpeitteen märkäpesäke
- ravitsemushäiriö
- lihaksen tahaton supistuminen (kouristukset)
- nopeasti toisiaan seuraavat lihaksen supistukset ja veltostumiset (nykimäkouristus)
- aivoturvotus
- silmän linssin samentuminen
- sydämen syke- ja rytmihäiriöt
- sydämen toiminnan lakkaaminen
- keuhkojen vajaatoiminta
- keuhkokuume, joka johtuu vieraan materiaalin hengittämisestä keuhkoihin
- suolen tukos
- reikä suolessa
- kyvyttömyys hallita suolen toimintaa
- epänormaali virtsan väri
- virtsattomuus
- kyvyttömyys parantua kunnolla
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- ihorakkulat (rakkulainen ihotulehdus).

Esiintymistiheys: tuntematon

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentymä tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).

Seuraavat haittavaikutukset saatetaan todeta lääkärin määräämissä tutkimuksissa:

- valkuaista tai verta virtsassa (näkyv virtsakokeessa)
- sydämen rytmin muutokset (näkyv sydänfilmissä). Lääkäri saattaa määrätä sinua lopettamaan Caprelsa-valmisteen ottamisen tai ottamaan pienemmän annoksen Caprelsa-valmistetta.
- maksan tai haiman poikkeava toiminta (näkyv verikokeissa), joka ei yleensä aiheuta oireita, mutta lääkäri saattaa haluta seurata näitä arvoja.
- veren kalsiumpitoisuuden lasku. Lääkäri saattaa joutua määräämään sinulle kilpirauhashormonihoidon tai muuttamaan sitä.
- veren kaliumpitoisuuden lasku
- veren kalsiumpitoisuuden lisääntyminen
- veren glukoosipitoisuuden lisääntyminen
- veren natriumpitoisuuden lasku
- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen
- veren punasolujen määrän lisääntyminen.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä **heti** lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Caprelsa-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkokotelossa ja läpipainoliuskassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Caprelsa sisältää

- Vaikuttava aine on vandetanibi. Yksi tabletti sisältää 100 mg tai 300 mg vandetanibia.
- Muut aineet ovat kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni (tyyppi A), povidoni (K 29-32), magnesiumstearaatti, hypromelloosi, makrogoli ja titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Caprelsa 100 mg on valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella painatus ”Z100”.

Caprelsa 300 mg on soikean muotoinen, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus ”Z300”.

Caprelsa on pakattu 30 tabletin läpipainopakkauksiin.

Myyntiluvan haltija

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Naarden, Alankomaat

Valmistaja

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Iso-Britannia

tai

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU, Iso-Britannia

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 627 34 88

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

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

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

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 3 4 00

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 201 200 300

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

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi

Tel: +44 (0)845 372 7101

Lietuva

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 2755224

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>