

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Caprelsa 100 mg filmuhúðaðar töflur

Caprelsa 300 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Caprelsa 100 mg töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af vandetanibi.

Caprelsa 300 mg töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af vandetanibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Caprelsa 100 mg töflur

Caprelsa 100 mg tafla er kringlótt, tvíkúpt, hvít filmuhúðuð tafla með „Z100“ áletrað á aðra hliðina.

Caprelsa 300 mg töflur

Caprelsa 300 mg tafla er sporöskjulaga, tvíkúpt, hvít filmuhúðuð tafla með „Z300“ áletrað á aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Caprelsa er ætlað til meðferðar við ágengu kjarnakrabbameini í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer (MTC)) með einkennum og RET stökkbreytingu (endurröðun við genaflutning (rearranged during transfection mutation)), hjá sjúklingum með óskurðtækt krabbamein, sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum.

Caprelsa er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 5 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af og vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun kjarnakrabbameins í skjaldkirtli og notkun krabbameinslyfja og hefur reynslu af úrlestri hjartalínurita (ECG).

Endurröðun við genaflutning (rearranged during transfection, RET)

Þar sem virkni Caprelsa er samkvæmt fyrirbyggjandi gögnum ekki talin fullnægjandi hjá sjúklingum sem ekki eru með neinar þekktar RET stökkbreytingar á að ganga úr skugga um hvort RET stökkbreytingar eru til staðar með gilduðu prófi áður en meðferð með Caprelsa hefst. Þegar staða RET stökkbreytinga er ákvörðuð á, ef hægt er, að taka vefjasýni við upphaf meðferðar, frekar en við greiningu.

Skammtar hjá fullorðnum sjúklingum með MTC

Ráðlagður skammtur er 300 mg einu sinni á sólarhring, tekinn með eða án fæðu á um það bil sama tíma dags á hverjum degi.

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að taka hann um leið og hann man eftir því. Ef minna en 12 klukkustundir eru í næsta skammt á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Sjúklingar eiga ekki að taka tvöfaldan skammt (tvo skammta á sama tíma) til að bæta upp skammt sem hefur gleymdist að taka.

Aðlögun skammta hjá fullorðnum sjúklingum með MTC

Mæla skal vandlega QTc bil áður en meðferð hefst. Ef fram koma eitruverkanir sem eru 3. stigs eða alvarlegri, samkvæmt hefðbundnum viðmiðum varðandi aukaverkanir (common terminology criteria for adverse events (CTCAE)) eða ef lenging á QTc bili sést á hjartalínuriti (ECG) skal stöðva meðferð með vandetanibi að minnsta kosti tímabundið, og hefja skal aftur meðferð með minni skömmtum þegar eitruverkanir hafa gengið til baka eða alvarleikastig þeirra hefur lækkað niður í CTCAE 1. stig (sjá kafla 4.4). Minnka má 300 mg dagskammt í 200 mg (tvær 100 mg töflur), og svo í 100 mg ef nauðsyn krefur. Hafa verður viðeigandi eftirlit með sjúklingnum. Vegna þess að helmingunartíminn er 19 dagar er hugsanlegt að aukaverkanir gangi ekki skjótt yfir, þ.m.t. lenging á QTc bili (sjá kafla 4.4).

Skammtar hjá börnum með MTC

Skammtar hjá börnum eiga að byggjast á líkamsyfirborði í mg/m². Börn sem fá meðferð með Caprelsa og umönnunaraðilar þeirra eiga að fá skammtaleiðbeiningarnar og upplýsa á um rétta skammta sem á að taka í upphafi og við hverja skammtaáðlögun. Ráðlagðir skammtar og breytingar á skömmtum koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Skammtatafla fyrir börn með MTC

Líkamsyfirborð (m ²)	Upphafsskammtur (mg) ^a	Skammtaaukning (mg) ^b Þegar skammtur þolist vel eftir upphafsskammt í 8 vikur	Skammtaminnkun (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 annan hvern dag	100 einu sinni á dag	-
0,9 - <1,2	100 daglega	7 daga áætlun: 100-200-100-200-100-200-100	100 annan hvern dag
1,2 - <1,6	7 daga áætlun: 100-200-100-200-100- 200-100	200 daglega	100 daglega
≥ 1,6	200 daglega	300 daglega	7 daga áætlun: 100-200-100-200-100- 200-100

^a Upphafsskammtur er skammturinn sem á að hefja meðferðina með

^b Skammtar vandetanibs stærri en 150 mg/ m² hafa ekki verið notaðir í klínískum rannsóknum hjá börnum

^c Sjúklingar með aukaverkun sem krefst skammtaminnkunar eiga að hætta töku vandetanibs í a.m.k. viku. Hefja má töku lyfsins aftur með minni skammti þegar sjúklingurinn hefur náð sér að fullu af aukaverkunum

Skammtaáðlögun hjá börnum með MTC

- Ef 3. stigs eitruverkun eða alvarlegri samkvæmt CTCAE kemur fram eða lenging á QTc bili sést á hjartalínuriti á að stöðva notkun vandetanibs a.m.k. tímabundið og hefja síðan aftur með minni skammti þegar eitruverkunin hefur lagast eða gengið til baka að CTCAE stigi 1.
- Sjúklingar sem fá upphafsskammtinn (^a í töflu 1) eiga að hefja meðferð á ný með minni skammti (^c í töflu 1).
- Sjúklingar sem eru þegar á stærri skammti (^b í töflu 1) eiga að hefja meðferð á ný með upphafsskammti (^a í töflu 1). Ef önnur aukaverkun samkvæmt CTCAE 3. stigs eða alvarlegri eitruverkun eða lenging á QTc bili sést á hjartalínuriti á að hætta notkun Caprelsa a.m.k. tímabundið og hefja síðan aftur með minni skammti (^c í töflu 1) þegar eitruverkunin hefur lagast eða gengið til baka að CTCAE stigi 1.
- Ef frekari aukaverkun CTCAE 3. stigs kemur fram eða alvarlegri eitruverkun eða lenging á QTc bili á að hætta gjöf vandetanibs fyrir fullt og allt.

Fylgjast á með sjúklingum eins og við á. Þar sem helmingunartími er 19 dagar er ekki víst að aukaverkanir gangi fljótt til baka þ.m.t. lenging á QTc bili (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

Vandetanib má gefa þar til sjúkdómur fer versnandi eða þar til ávinningur áframhaldandi meðferðar vegur ekki lengur þyngra en áhætta, þar með er alvarleiki aukaverkana hafður í huga (sjá kafla 4.8) í tengslum við umfang klínísks jafnvægis með tilliti til stöðu æxlis.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Caprelsa á ekki að gefa börnum yngri en 5 ára. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Caprelsa hjá börnum yngri en 5 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Engin reynsla er fyrir hendi hjá börnum með arfgengan MTC yngri en 9 ára (sjá kafla 5.1). Skammtar handa sjúklingum 5-18 ára eiga að vera í samræmi við upplýsingar í töflu 1. Skammtar vandetanibs stærri en 150 mg/m² hafa ekki verið notaðir í klínískum rannsóknum hjá börnum.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá öldruðum. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um vandetanib hjá sjúklingum eldri en 75 ára með kjarnakrabbamein í skjaldkirtli.

Skert nýrnastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum með MTC

Rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjálfboðaliðum með vægt, miðlungs og verulega skerta nýrnastarfsemi sýnir að útsetning fyrir vandetanibi eftir stakan skammt eykst allt að 1,5, 1,6 og 2-falt, talið í sömu röð, hjá sjúklingum með vægt, miðlungs (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 50 ml/mín.) og verulega (úthreinsun undir 30 l/mín.) skerta nýrnastarfsemi við upphaf rannsóknar (sjá kafla 5.2). Klínískar upplýsingar benda til þess að ekki þurfi að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um 300 mg skammta hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi: vegna lengingar á QT bili sem aukaverkun þurfti að minnka skammtinn í 200 mg hjá 5 af 6 sjúklingum. Minnka skal upphafsskammt niður í 200 mg hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi; þó hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun 200 skammts (sjá kafla 4.4). Ekki er mælt með notkun vandetanibs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, þar sem takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest.

Skert nýrnastarfsemi hjá börnum with MTC

Engin reynsla er af notkun vandetanibs hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi. Með fyrirliggjandi upplýsingar hjá fullorðnum sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi í huga:

- Ekki er mælt með að breyta upphafsskammti hjá börnum með vægt skerta nýrnastarfsemi
- Minnkaða skammta eins og þeir eru tilgreindir í töflu 1 skal nota hjá börnum með meðalskerta nýrnastarfsemi. Einstaklingsbundin meðferð er nauðsynleg einkum hjá börnum með lítið líkamsyfirborð.
- Notkun vandetanibs er ekki ráðlögð hjá börnum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun vandetanibs hjá fullorðnum og börnum með skerta lifrarstarfsemi (bílrúbín í sermi hærra en 1,5 föld efri mörk viðmiðunarbils (ULRR (upper limit of reference range)) þetta viðmið á ekki við um sjúklinga með Gilberts sjúkdóm og þegar alanín amínótransferasi (ALAT), aspartat amínótransferasi (ASAT) eða alkalískur fosfatasi (ALP) er meira en 2,5-föld ULRR eða meira en 5,0-föld ULRR ef læknir telur það tengjast meinvörpum í lifur), þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, og öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4).

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjálfboðaliðum gefa til kynna að ekki sé þörf á að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Caprelsa er ætlað til inntöku. Fyrir sjúklinga sem eiga erfitt með að kyngja má leysa vandetanib töflurnar upp í hálfu glasi af ókolsýrðu drykkjarvatni. Ekki skal nota aðra vökva. Taflan er sett í vatnið án þess að mylja hana, hrært í þar til hún er uppleyst (um 10 mín.) og því næst er dreifunni kyngt.

Öllum leifum í glasinu á að blanda með hálfu glasi af vatni og kyngja. Einnig er hægt að gefa vökvann gegnum slöngur um nef eða vélinda.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Meðfætt heilkenni lengds QTc bils.
- Sjúklingar með QTc bil lengra en 480 msek.
- Samhliða notkun vandetanibs með eftirfarandi lyfjum sem vitað er að geta einnig lengt QTc bilið og/eða orsakað *torsade de pointes*: Arsenik, cisaprid, erythromycin gefið í bláæð (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, lyf við hjartsláttartruflunum af flokkum IA og III (sjá kafla 4.5).
- Brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Með hliðsjón af tengdri áhættu er mikilvægt að takmarka meðferð með vandetanibi við sjúklinga sem raunverulega þurfa á meðferð að halda, þ.e. þar sem sjúkdómur er bæði með einkennum og ágengur. Ekki er nóg að sjúkdómurinn sé annaðhvort með einkennum eða ágengur til að hefja meðferð með vandetanibi. Hægt er að nota hröðun breytinga á magni lífvísa (biomarker), eins og t.d. calcitonins (CTN) og/eða mótefnavaka krabbameins á fósturstigi (carcinoembryonic antigen [CEA]), sem og hraða breytinga á æxlisrúmmáli meðan á bið undir eftirliti (watchful waiting) stendur, ekki einungis til að bera kennsla á sjúklinga sem þurfa meðferð heldur einnig hvenær best er að hefja meðferð með vandetanibi.

QTc lenging og torsade de pointes

Vandetanib í skammtinum 300 mg er tengt við töluverða og þéttniháða lengingu á QTc (meðaltal 28 msek., miðgildi 35 msek.). Fyrstu QT lengingar komu yfirleitt fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar, en héldu áfram að koma fyrst fram eftir það. Helmingunartími vandetanibs (19 sólarhringar) veldur því að þessi lenging á QTc bili er sérstaklega torráðin (sjá kafla 4.8). Við 300 mg skammt á dag hjá sjúklingum með kjarnakrabbamein í skjaldkirtli var lenging á QTc bili á hjartalínuriti umfram 500 msek. í III. stigs rannsókn hjá 11% sjúklinga. Lenging QTc á hjartalínuriti virðist vera skammtaháð. Í sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá *torsade de pointes* og sleglahraðtakti hjá sjúklingum sem fengið hafa 300 mg af vandetanibi á sólarhring. Hugsanlega er aukin hætta á *torsade de pointes* hjá sjúklingum með truflanir á blóðsaltabúskap (sjá kafla 4.8).

Ekki má hefja vandetanib meðferð hjá sjúklingum þar sem QTc bil á hjartalínuriti er lengra en 480 msek. Vandetanib á ekki að gefa sjúklingum sem hafa fyrri sögu um *torsade de pointes*. Vandetanib hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með hjartsláttartruflanir í slegli eða nýlegt drep í hjartavöðva.

Taka þarf hjartalínurit og gera mælingar á kalíum, kalsíum, magnesíum og skjaldvakahormóni (TSH) í upphafi meðferðar, 1, 3, 6 og 12 vikum eftir að meðferð hefst og á 3 mánaða fresti í a.m.k. eitt ár eftir það. Þessi áætlun á við tímabilið eftir skammtaminnkun vegna QTc lengingar og eftir skammtahlé sem varir lengur en tvær vikur. Einnig skal taka hjartalínurit og blóðprufur eftir því sem þörf er á á þessu tímabili og lengur. Halda skal áfram tíðum tókum hjartalínurits til þess að fylgjast með QTc bili.

Kalíum, magnesíum og kalsíum í sermi á að viðhalda innan eðlilegra marka til að draga úr hættu á QTc lengingu í hjartalínuriti. Fylgjast skal enn frekar með QTc, blóðsöltum og nýrnastarfsemi sérstaklega ef niðurgangur kemur fram, versnandi niðurgangur/ofþornun, truflanir á blóðsaltabúskap og/eða skert nýrnastarfsemi. Ef QTc bilið lengist marktækt en er minna en 500 msek., ætti að leita ráða hjá hjartalækni.

Samhliða gjöf vandetanibs með lyfjum sem vitað er að geta lengt QTc bil á hjartalínuriti er frábending eða ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun vandetanibs og ondansetrons er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar eiga að hætta notkun vandetanibs ef gildi QTc bils á hjartalínuriti er í eitt skipti ≥ 500 msek. Skammtagjöf með vandetanibi getur hafist á ný með lægri skammti eftir að staðfest hefur verið að QTc bil á hjartalínuriti er aftur orðið eins og það var fyrir meðferð og búið er að leiðrétta truflanir á blóðsaltabúskap.

Afturkræft aftara heilakvilluheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES] (afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome [RPLS]))

PRES, heilkenni bjúgmyndunar undir heilaberki vegna aukins gegndræpis æða, sem greinist með segulómun af heila, hefur örfáum sinnum greinst í sjúklingum sem fá vandetanib ásamt krabbameinslyfjameðferð. Einnig hefur verið greint frá PRES hjá sjúklingum sem fá vandetanib eingöngu. Þetta heilkenni skal haft í huga hjá sérhverjum sjúklingi með flog, höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða breytt andlegt ástand. Framkvæma skal segulómun af heila hjá sérhverjum sjúklingi sem fær flog, rugl eða breytt andlegt ástand.

Alvarlegar aukaverkanir í húð og önnur húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð m.a. húðþekjudrepslosi og Stevens-Johnson heilkenni sem getur veririð lífshættulegt eða banvænt í tengslum við meðferð með vandetanibi. Þegar lyfinu er ávísað á að upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast á náið með þeim með tilliti til viðbragða í húð. Ef grunur er um húðþekjudrepslos eða Stevens-Johnson heilkenni á að gera hlé á meðferð með vandetanibi og vísa á sjúklingi til húðlæknis fyrir mat og meðferð. Við staðfestingu á Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslosi á að hætta meðferð með vandetanibi fyrir fullt og allt og íhuga aðra meðferð (ef við á).

Ljosnæmisviðbrögð hafa sést hjá sjúklingum sem hafa fengið vandetanib. Gæta skal varúðar við geislum sólar með því að klæðast hlífðarfatnaði og/eða nota sólarvörn vegna hugsanlegrar hættu á ljóseiturhrifum tengdum meðferð með vandetanibi.

Hafa má stjórn á vægum eða meðalmiklum húðviðbrögðum með einkenameðferð eða með því að minnka skammt eða gera hlé á meðferð.

Niðurgangur

Niðurgangur er sjúkdómstengt einkenni sem og þekkt aukaverkun vandetanibs. Mælt er með hefðbundnum lyfjum við niðurgangi við meðferð á niðurgangi. Fylgjast á oftast með QTc og söltum í sermi. Ef alvarlegur niðurgangur (CTCAE 3.-4. stigs) á sér stað á að hætta notkun vandetanibs þar til niðurgangurinn batnar. Þegar sjúklingur er á batavegi má hefja meðferð með minnkuðum skammti af vandetanibi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Blæðingar

Gæta skal varúðar þegar vandetanib er gefið sjúklingum með meinvörp í heila, þar sem greint hefur verið frá blæðingu innan höfuðkúpu.

Hjartabilun

Greint hefur verið frá hjartabilun hjá sjúklingum sem nota vandetanib. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð tímabundið eða varanlega hjá sjúklingum með hjartabilun. Ekki er víst að hjartabilun gangi til baka þegar meðferð með vandetanibi er stöðvuð. Greint hefur verið frá banvænum tilfellum.

Háþrýstingur

Háþrýstingur, þ.m.t. lífshættuleg blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis), hefur greinst hjá sjúklingum sem fá vandetanib. Eftirlit skal haft með sjúklingum varðandi háþrýsting og honum haldið í skefjum eins og við á. Ef ekki er hægt að halda niðri háþrýstingi með lyfjameðferð skal ekki hefja notkun vandetanibs að nýju þar til búið er að ná stjórn á blóðþrýstingi með lyfjameðferð. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta (sjá kafla 4.8).

Fylgikvillar tengdir græðslu sára

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum vandetanibs á græðslu sára. Græðsla sára getur verið ófullnægjandi hjá sjúklingum sem fá lyf sem hamla merkjaferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) og greint hefur verið frá því hjá sjúklingum sem hafa fengið vandetanib. Þrátt fyrir takmarkaðar upplýsingar um ákjósanlega lengd meðferðarhlés fyrir áætlaða skurðaðgerð, skal íhuga tímabundið hlé á meðferð með vandetanibi í a.m.k. 4 vikur fyrir valkvæða aðgerð samkvæmt einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu. Ákvörðun um að hefja aftur meðferð með vandetanibi í kjölfar stórrar skurðaðgerðar á að byggjast á klínísku mati um að græðsla sársins sé fullnægjandi.

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun vandetanibs er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Nýrnabilun

Greint hefur verið frá nýrnabilun hjá sjúklingum á meðferð með vandetanibi (sjá aukaverkanir í kafla 4.8). Skammtahlé, aðlögun skammta eða stöðvun meðferðar gæti verið nauðsynleg (sjá kafla 4.2).

Útsetning fyrir vandetanibi er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Minnka skal upphafsskammt vandetanibs í 200 mg hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 30 til < 50 ml/mín.) og fylgjast skal náið með QT bili.

Ekki er mælt með notkun vandetanibs hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (úthreinsun undir 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2). Upplýsingar um sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á blóðskilunarmeðferð að halda eru ekki fyrirliðgjandi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun vandetanibs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (bílírúbín í sermi hærra en 1,5 föld efri mörk eðlilegs gildis), þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi, og öryggi og verkun hefur ekki verið staðfest. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjálfboðaliðum gefa til kynna að ekki sé þörf á að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt, miðlungs eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Aukning alanín amínótransferasa

Aukning alanín amínótransferasa er algeng hjá sjúklingum sem fá vandetanib. Meirihluti hækkana færast í samt lag með áframhaldandi notkun vandetanibs en aðrar færast í lag eftir 1-2 vikna hlé á meðferð. Reglulegt eftirlit með alanín amínótransferasa er ráðlagt.

Millivefslungnasjúkdómur

Millivefslungnasjúkdómur (ILD) hefur greinst í sjúklingum sem fá vandetanib og sum tilfelli hafa verið banvæn. Ef sjúklingar greinast með einkenni í öndunarferum svo sem andþrengsli, hósta og sótthita á að hætta meðferð með vandetanibi og hefja rannsókn án tafar. Ef ILD er staðfest á að hætta notkun vandetanibs varanlega og meðhöndla sjúklinginn eftir því sem við á.

CYP3A4 virkjar

Forðast skal notkun vandetanibs samhliða öflugum CYP3A4 virkjum (eins og rifampicini, jóhannesarjurt, carbamazepini, phenobarbitali) (sjá kafla 4.5).

Calcitonin (CTN) minna en 500 pg/ml

Ávinningur af notkun vandetanibs hjá sjúklingum með minna en 500 pg/ml af CTN hefur ekki verið ákvarðaður, þess vegna skal íhuga vandlega notkun þess hjá sjúklingum með < 500 pg/ml af CTN vegna áhættu við meðferð með vandetanibi.

Börn

Byggt hæðarmælingum í öllum heimsóknum sýndu öll börn og unglingar, í rannsókninni á börnum, línulegan vöxt meðan á töku vandetanibs stóð. Þó eru langtímaniðurstöður um öryggi hjá börnum ekki fyrirbyggjandi.

Öryggiskort fyrir sjúkling

Allir sem ávísa lyfinu verða að hafa kynnt sér „Upplýsingar fyrir lækna“ og „Meðferðarleiðbeiningar“. Nauðsynlegt er að sá sem ávísar lyfinu ræði við sjúklinginn um áhættu af meðferð með Caprelsa. Sjúklingurinn á að fá „Öryggiskort sjúklings“ með hverri lyfjaávisun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif vandetanibs á önnur lyf

Hjá heilbrigðum einstaklingum hafði gjöf midazolams (CYP3A4 hvarfefni) með stökum skammti af vandetanibi 800 mg ekki áhrif á útsetningu fyrir midazolami.

Vandetanib er hemill á flutningsprótein 2 fyrir jákvætt hlaðnar lífrænar jónir (OCT2). Hjá heilbrigðum einstaklingum með villigerð OCT2 jókst AUC_(0-t) fyrir metformin (hvarfefni OCT2) um 74% og C_{max} um 50% og úthreinsun um nýru CL_R minnkaði um 52% við samhliða gjöf með vandetanibi. Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti og/eða eftirliti með rannsóknagildum hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með metformini og vandetanibi, og slíkir sjúklingar gætu þurft minni skammta af metformini.

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst AUC_(0-t) fyrir digoxin (hvarfefni P-glykópróteins (P-gp)) um 23% og C_{max} um 29%, við samhliða gjöf vegna hömlunar vandetanibs á P-gp. Einnig geta hjartsláttarhægjandi áhrif digoxins aukið hættuna á lengingu QTc bils og *torsade de pointes* af völdum vandetanibs. Því er mælt með viðeigandi klínísku eftirliti (t.d. töku hjartalínurits) og/eða eftirliti með rannsóknagildum hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með digoxini og vandetanibi, og slíkir sjúklingar gætu þurft minni skammta af digoxini (sjá eftirlit með vandetanibi í köflum 4.2 Skammtar og lyfjagjöf og 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

Hvað varðar önnur P-gp hvarfefni, t.d. dabigatran, er mælt með klínísku eftirliti þegar þau eru gefin samhliða vandetanibi.

Áhrif annarra lyfja á vandetanib

Hjá heilbrigðum einstaklingum komu ekki fram klínískt marktækar milliverkanir hjá vandetanibi (stakur 300 mg skammtur) og öfluga CYP3A4 hemlinum itrakonazoli (endurteknir 200 mg skammtar einu sinni á sólarhring). Hjá heilbrigðum karlmönnum minnkaði útsetning fyrir vandetanibi um 40% þegar það var gefið samhliða öflugum CYP3A4 virkjanum rifampicini. Forðast skal samhliða notkun vandetanibs með öflugum CYP3A4 virkjum.

Hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði C_{max} fyrir vandetanib um 15% en AUC_(0-t) fyrir vandetanib var óbreytt við samhliða gjöf með omeprazoli. Samhliða gjöf með ranitidini hafði hvorki áhrif á C_{max} né AUC_(0-t) fyrir vandetanib. Því þarf ekki að breyta skammti vandetanibs þegar vandetanib er gefið samhliða annaðhvort omeprazoli eða ranitidini.

Lyfhrifamilliverkanir

Útskilnaður óbreytts vandetanibs með galli er ein af útskilnaðarleiðum vandetanibs. Vandetanib er ekki hvarfefni fjöllyfja ónæmis próteins 2 (multidrug resistance protein (MRP2)), p-glykópróteins (Pgp) eða BCRP (breast cancer resistance protein).

Lyf sem vitað er að geta lengt QTc bilið

Sýnt hefur verið fram á að vandetanib lengir QTc bilið á hjartalínuriti; sjaldan hefur verið greint frá *torsade de pointes*. Því er samhliða notkun vandetanibs með lyfjum sem einnig er vitað að geta lengt QTc bilið og/eða valdið *torsade de pointes* annaðhvort frábending eða ekki ráðlögð, háð öðrum fánlegum meðferðum.

- Samsetningar sem ekki má nota (sjá kafla 4.3): Cisaprid, erythromycin gefið í bláæð (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsenik, lyf við hjartsláttartruflunum af flokkum IA og III
- Samsetningar sem eru ekki ráðlagðar: Methadon, haloperidol, amisulprid, klórpromazin, sulpirid, zuclopenthixol, halofantrin, pentamidin og lumefantrin.

Ef önnur viðeigandi meðferð er ekki fáanleg má nota samsetningar sem eru ekki ráðlagðar ásamt vandetanibi ef eftirlit með QTc bili á hjartalínuriti er aukið, fylgst með blóðsöltum og enn frekara eftirlit framkvæmt ef niðurgangur kemur fram eða versnar.

Niðurstöður úr milliverkanarannsókn á lyfjahvörfum og lyfhrifum gáfu til kynna að samhliða gjöf með ondansetroni hjá heilbrigðum sjúklingum virtist hafa lítil áhrif á lyfjahvörf vandetanibs, en hafði smávægileg samleggandi áhrif á lengingu QTc bils um u.þ.b. 10 msek. Því er samhliða gjöf ondansetrons og vandetanibs ekki ráðlögð. Ef ondansetron er gefið samhliða vandetanibi, skal fylgjast nánar með söltum í sermi og taka reglulega hjartalínurit og meðhöndla frábrigði strax komi þau fram.

K-vítamínhemlar

Vegna aukinnar hættu á segamyndun hjá sjúklingum með krabbamein er notkun segavarnarlyfja algeng. Vegna þess hve mikill munur getur verið á svörum við segavarnarlyfjum hjá hverjum einstaklingi og mögulegra milliverkana K-vítamínhemla og krabbameinslyfja er mælt með tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio), ef ákveðið hefur verið að sjúklingur hefji meðferð með K-vítamínhemlum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti fjóra mánuði eftir síðasta skammt.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun vandetanibs á meðgöngu. Eins og vænta má af lyfjafræðilegum áhrifum vandetanibs þá hefur það sýnt marktæk áhrif á öll stig æxlunar hjá kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

Ef vandetanib er notað á meðgöngu eða ef sjúklingurinn verður barnhafandi meðan á meðferð með vandetanibi stendur skal upplýsa sjúklinginn um hættu á fósturgöllum eða fósturmissi. Aðeins ætti að halda meðferð áfram hjá þunguðum konum ef væntanlegur ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en hættan fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Engin gögn eru til um notkun vandetanibs hjá konum með barn á brjósti. Vandetanib og/eða umbrotsefni þess berast í mjólk hjá rottum og finnst í sermi unga eftir að mjólkandi rottum var gefið efnið (sjá kafla 5.3).

Ekki má vera með barn á brjósti meðan á meðferð með vandetanibi stendur.

Frjósemi

Vandetanib hafði engin áhrif á frjósemi hjá karlrottum en dró úr frjósemi hjá kvenrottum (sjá kafla 5.3).

Áhrif á æxlun hjá börnum sem fengu meðferð með vandetanibi eru ekki þekkt.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif vandetanibs á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þó hefur verið greint frá þreytu og þokusjón og þeir sem fá þessi einkenni ættu að sýna varúð við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá eru niðurgangur, útbrot, ógleði, háþrýstingur og höfuðverkur.

Tafla yfir aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum sem fengu vandetanib við kjarnakrabbameini í skjaldkirtli og eftir markaðssetningu. Tíðni þeirra er sett fram í töflu 2, Aukaverkanir samkvæmt tíðniflokkun „Council for International Organizations of Medical Sciences“ (CIOMS III), tilgreindar eftir MedDRA kerfi líffæraflokka (MedDRA System Organ Class(SOC)) og í viðeigandi tíðniflokki. Tíðniflokkunin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

Tafla 2 Aukaverkanir og líffæraflokkur				
Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	Nefkoksbólga, berkjubólga, sýking í efri hluta öndunarvegjar, þvagfærasýking	Lungnabólga, sýklasótt, influensa, blöðrubólga, skútabólga, barkakýlis-bólga, hárslíðursbólga, graftarkýli, sveppasýking, nýra- og skjóðubólga	Botnlangabólga, stafýlókokkasýking, sarpbólga, netjubólga, ígerð í kviðarholtsvegg	
<i>Innkirtlar</i>		Vanstarfsemi skjaldkirtils		
<i>Efnaskipti og næring</i>	Minnkuð matarlyst, blóðkalsíumlækkun	Blóðkalsíumlækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, ofþornun, blóðnatríumlækkun	Vannæring	
<i>Gedræn vandamál</i>	Svefnleysi, þunglyndi	Kvíði		
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur, náladofi, skyntruflanir, sundl	Skjálfti, svefndrungi, skert meðvitund, jafnvægistruflanir, bragðskynstruflun	Krampar, vöðvakippir, heilabjúgur	
<i>Augu</i>	Þokusýn, breytingar í hornhimnu (þ.m.t. útfellingar og ógagnsæi hornhimnu)	Sjónskerðing, baugasýn (halo vision), blossasýn, gláka, tárubólga, augnþurrkur, glærukvilli	Drer, sjónstillingartruflanir	
<i>Hjarta</i>	Lenging QTc -bils á hjartalínuriti (*) (**)		Hjartabilun, bráð hjartabilun, hjartasláttar- og takttruflanir, leiðslufluflanir, sleglatakttruflanir og hjartastopp	
<i>Æðar</i>	Háþrýstingur	Hættuástand vegna háþrýstings		Slagæðargúlpur og flysjun

		(hypertensive crisis), blóðþurrð í heila		slagæðar
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>		Blóðnasir, blóðhósti, lungnabólga	Öndunarbílun, ásvelgjulungnabólga	
<i>Meltingarfæri</i>	Kviðverkur, niðurgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflanir	Ristilbólga, munnþurrkur, munnbólga, kyngingartregða, hægðatregða, magabólga, blæðingar í meltingarfærum	Brisbólga, lífhimnubólga, garnarstífla, garnarrof, lausheldni hægða	
<i>Lifur og gall</i>		Gallsteinaveiki		
<i>Húð og undirhúð</i>	Ljósæmisviðbrögð, útbrot og önnur húðviðbrögð (þ.m.t. þrymlabólur, húðþurrkur, húðbólga, kláði), sjúkdómar í nöglum	Handa- og fótahéilkenni (Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), hárlos	Blöðruhúðbólga	Stevens-Johnson heilkenni /húðþekjudrepslos (***) , regnboga-roði
<i>Nýru og þvaggfæri</i>	Prótein í þvagi, nýrnasteinar	Þvaglátatregða, blóð í þvagi, nýrnabilun, óeðlilega tíð þvaglát, bráð þvaglát	Litmiga, þvaggþurrð	
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	Þróttleysi, þreyta, verkur, bjúgur	Hiti	Hægur gróandi sára	
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	Lenging QTc bils á hjartalínuriti	Aukning á ALAT og ASAT í blóði, þyngdartap, aukning á kreatíníni í blóði	Aukning á hemóglóbíni, aukning amýlasa í blóði	

* Hjá 13,4% vandetanib sjúklinga var QTc (Bazett's) \geq 500 msek. samanborið við 1,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. QTcF lenging var $>$ 20 msek. hjá yfir 91% sjúklinga, $>$ 60 msek. hjá 35%, $>$ 100 msek. hjá 1,7%. Hjá átta prósent sjúklinga þurfti að minnka skammtinn vegna lengingar á QTc bili.

** þar með talið tvö dauðsföll þar sem QTc $>$ 550 msek. (eitt vegna sýklasóttar og eitt vegna hjartabilunar)

*** Sjá kafla 4.4

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá *torsade de pointes*, millivefslungnasjúkdómi og PRES (RPLS) hjá sjúklingum sem fá vandetanib eingöngu. Búist er við að þetta teljist sjaldgæfar aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá vandetanib við kjarnakrabbameini í skjaldkirtli.

Áhrif á augu eins og þokusýn eru algeng hjá sjúklingum sem fá vandetanib við kjarnakrabbameini í skjaldkirtli. Skoðanir með örbylgjulampa (slit lamp) hafa leitt í ljós ógegnsæi hornhimnu (vortex keratopathies) hjá meðhöndluðum sjúklingum, þó þurfa sjúklingar sem fá vandetanib ekki að fara reglulega í skoðun í örbylgjulampa.

Eftir mislanga útsetningu hækkaði miðgildi hemóglóbíns hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með vandetanibi um 0,5-1,5 g/dl samanborið við grunnildi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Börn

Niðurstöður úr klínískar rannsóknum á vandetanib við MTC hjá börnum (sjá kafla 5.1) meðan á lyfjapróun stóð takmarkast við 16 sjúklinga á aldrinum 9 til 17 ára með arfgengt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (rannsókn IRUSZACT0098). Enda þótt rannsóknin sé lítil vegna þess hve MTC er sjaldgæft hjá börnum er hún talin dæmigerð fyrir þennan markhóp. Niðurstöður varðandi öryggi sem komu fram í rannsókninni eru í samræmi við öryggi vandetanibs hjá fullorðnum sjúklingum með MTC. Langtímaniðurstöður varðandi öryggi hjá börnum eru ekki fyrirbyggjandi.

4.9 Ofskömmtnun

Engin sérstök meðferð er til staðar ef um ofskömmtnun með vandetanibi er að ræða og möguleg einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið staðfest. Aukning í tíðni og alvarleika sumra aukaverkana svo sem útbrot, niðurgangs og háþrýstings sást við endurtekna skammta 300 mg og stærri í rannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum. Auk þess þarf að hafa í huga líkurnar á lengingu QTc og *torsade de pointes*. Skammtar vandetanibs stærri en 150 mg/m² hafa ekki verið notaðir í klínískum rannsóknum hjá börnum.

Aukaverkanir sem tengjast ofskömmtnun á að meðhöndla með tilliti til einkenna, einkum þarf að meðhöndla slæman niðurgang á viðeigandi hátt. Ef um ofskömmtnun er að ræða verður að hætta frekari lyfjagjöf og grípa til viðeigandi ráðstafana til að ganga úr skugga um hvort einhverjar aukaverkanir hafi komið fram, t.d. taka hjartalínurit innan 24 klst. til að ákvarða QTc lengingu. Aukaverkanir tengdar ofskömmtnun geta staðið lengur yfir vegna langs helmingunartíma vandetanibs (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC flokkur: L01EX04

Verkunarháttur og lyfhrif

Vandetanib er öflugur hemill æðapelsvaxtarþátta-viðtaka-2 (VEGFR-2, einnig þekktur sem „kinase insert containing receptor“ (KDR)), viðtaka húðþekjuvaxtarþátta (EGFR) og RET týrósínkínasa. Vandetanib er einnig hemill æðapelsviðtaka-3 týrósínkínasa við þéttni sem er lægri en 1 míkromól.

Vandetanib hamlar VEGF-örvuðum flutningi frumna, fjölgun þeirra, lifun og æðanýmyndun í *in vitro* æðamyndunarlíkönum. Auk þess hamlar vandetanib vaxtarþátta-viðtaka húðþekju (EGF)-örvaðan EGF viðtaka týrósínkínasa í æxlisfrumum og æðapelsfrumum. Vandetanib hamlar EGFR-háðri fjölgun frumna og lifun frumna *in vitro*. Vandetanib hamlar einnig bæði villigerðar og meirihluta stökkbreyttra, virkjaðra forma RET og hamlar marktækt, *in vitro*, fjölgun frumulína kjarnakrabbameins í skjaldkirtli.

In vivo dró gjöf vandetanibs úr æðamyndun sem örvuð var af æxlisfrumum, gegndræpi æða í æxlum, þéttleika öræða í æxlum og hamlaði æxlisvexti í fjölda líkana með ósamgena græðlinga úr mönnum, í músum án hóstakirtils. Vandetanib hamlaði einnig vexti kjarnakrabbameinsfrumna ósamgena æxlisgræðlinga *in vivo*.

Nákvæmur verkunarháttur vandetanibs í kjarnakrabbameini í skjaldkirtli, staðbundnu langt gengnu eða með meinvörpum, er ekki þekktur.

Verkun hjá fullorðnum

Klínískar upplýsingar um kjarnakrabbamein í skjaldkirtli

Öryggi og verkun vandetanibs 300 mg samanborið við lyfleysu var rannsakað í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu (Rannsókn 58). Í rannsókninni var 331 sjúklingur með óskurðtækt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli, ýmist staðbundið langt gengið eða með meinvörpum. Einungis sjúklingar með CTN \geq 500 pg/ml (hefðbundnar einingar) eða \geq 146,3 pmól/l (alþjóðlegar staðlaðar einingar) tóku þátt í rannsókninni. Af sjúklingunum í rannsókninni var skor 10 sjúklinga sem fengu vandetanib og 4 sjúklinga sem fengu lyfleysu \geq 2 á mælikvarða

Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar á færni (WHO PS) og 28 (12,1%) sjúklingar sem fengu vandetanib og 10 (10,1%) sjúklingar sem fengu lyfleysu voru með skerta hjartastarfsemi. Skert hjartastarfsemi var skilgreind sem sjúklingar með sögu um kvilla í hjarta eða æðum.

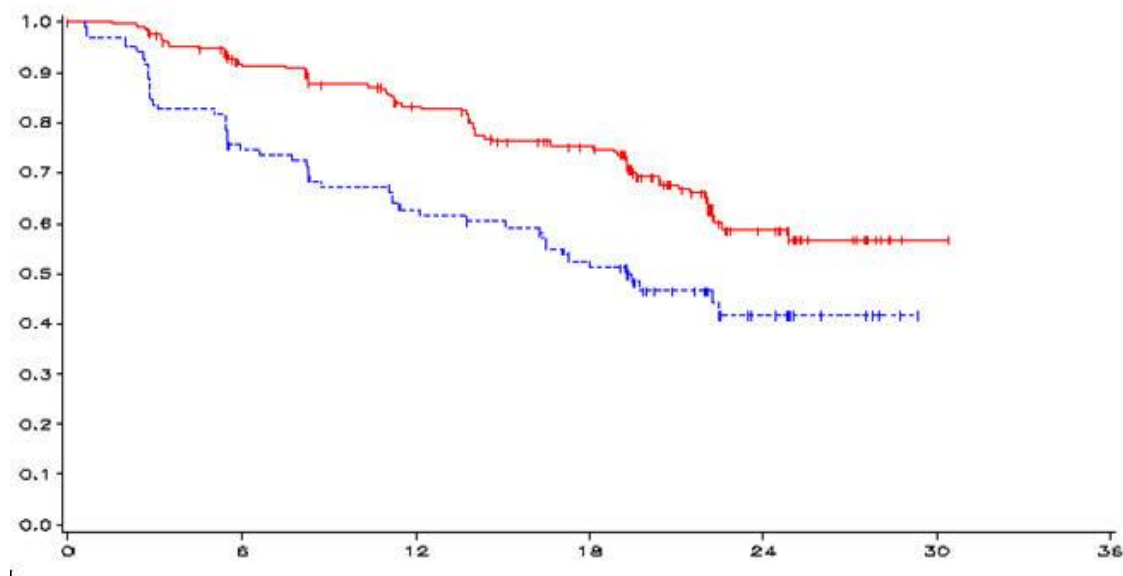
Aðalmarkmið rannsóknarinnar var að sýna fram á bætta lifun án versunar sjúkdóms (PFS) með vandetanibi samanborið við lyfleysu. Aðrir endapunktur voru mat á hlutlægu heildarsvörunarhlutfalli (ORR), sjúkdómshemlun (DCR) skilgreindri sem hlutasvörun (PR) eða alger svörun (CR) eða óbreytt sjúkdómsástand sem varir í að minnsta kosti 24 vikur (SD), lengd svörunar (DOR), tími fram að versnun verkja, byggt á mælikvarða á verstu verki samkvæmt stuttum spurningalista um verki (Brief Pain Index questionnaire (BPI)) og heildarlifun (OS). Aðalendapunktur PFS, ORR og DCR, voru byggðir á miðlægri, sjálfstæðri blindri greiningu á myndrænu gögnunum. Lífefnafræðileg svörun við vandetanibi samanborin við lyfleysu, metin með mælingum á CTN og CEA, var einnig metin sem aukaendapunktur.

Sjúklingar voru meðhöndlaðir með vandetanibi eða lyfleysu fram að versnun sjúkdóms skv. hlutlægu mati. Þegar sjúkdómurinn hafði versnað hlutlægt samkvæmt mati rannsakanda hættu sjúklingarnir í blinda hluta rannsóknarinnar og þeim var gefinn kostur á að fá vandetanib í opinni rannsókn. Tuttugu og átta af 231 sjúklingi (12,1%) sem fengu vandetanib og 3 af 99 (3,0%) sem fengu lyfleysu hættu meðferð vegna aukaverkana. Fjórtán af 28 (50%) sjúklingum sem hættu meðferð með vandetanibi vegna aukaverkana hættu án þess að minnka skammta. Hjá fimm af 6 sjúklingum (83%) með miðlungu skerta nýrnastarfsemi sem fengu vandetanib var skammtur minnkaður í 200 mg vegna aukaverkana; hjá einum sjúklingi þurfti að minnka skammtinn enn frekar í 100 mg.

Niðurstöður frumgreiningar á PFS sýndu tölfræðilega marktækan ávinning á PFS fyrir sjúklinga sem var slembiraðað á vandetanib samanborið við þá sem fengu lyfleysu (áhættuhlutfall (HR) = 0,46, 95% öryggismörk (CI) = 0,31-0,69; p=0,0001).

Miðgildi PFS fyrir sjúklinga sem var slembiraðað á vandetanib hefur ekki náðst; en samkvæmt tölfræðilíkani byggðu á gögnum fram að 43. hundraðshlutamarki, er gert ráð fyrir að miðgildi PFS sé 30,5 mánuðir með 95% öryggismörkum 25,5 til 36,5 mánuðir. Miðgildi PFS hjá sjúklingum sem var slembiraðað á lyfleysu var 19,3 mánuðir. Fjöldi sjúklinga, sem var á lífi eða þar sem sjúkdómurinn hafði ekki versnað eftir 12 mánuði, var 192 (83%) hjá þeim sem slembiraðað á vandetanib og 63 (63%) hjá þeim sem var slembiraðað á lyfleysu. Sjúkdómur versnaði hjá alls 73 (32%) sjúklingum sem fengu vandetanib: hjá 64 (28%) sjúklingum hafði sjúkdómur versnað samkvæmt viðmiðum svörunar í æxlum (response evaluation criteria in solid tumours) (RECIST)) og 9 (4%) sjúklingar höfðu látist án þess að sjúkdómur hafði versnað. Gögn varðandi sjúklingana 158 sem eftir voru (68%) var sleppt (censored) í greiningunni á PFS. Sjúkdómur hafði versnað hjá alls 51 (51%) sjúklingi sem fékk lyfleysu: hjá 46 (46%) sjúklingum hafði sjúkdómur versnað samkvæmt RECIST kvarðanum og 5 (5%) sjúklingar höfðu látist án þess að sjúkdómur hafði versnað. Gögn varðandi hina 49 sjúklingana (49%) var sleppt í greiningunni á PFS.

Mynd 1. Kaplan Meier graf yfir PFS



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

— vandetanib 300 mg, - - - - lyfleysa, y-ás=PFS, x-ás=tími í mánuðum, n-vandetanib=fjöldi sjúklinga í áhættu-vandetanib, n-lyfleysa=fjöldi sjúklinga í áhættu-lyfleysa

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

PFS	N	Miðgildi PFS	HR	95% CI	p-gildi
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Náðist ekki (áætlað 30,5 mánuðir)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Lyfleysa	51/100 (51%)	19,3 mánuðir			

Lifun og miðgildi endanlegrar heildarlifunar (81,6 mánuðir í vandetanib hópnum og 80,4 mánuðir í lyfleysuhópnum) var svipað hjá meðferðarhópnum. Enginn tölfræðilega marktækur munur var á endanlegri heildarlifun (HR 0,99; 95,002% CI 0,72; 1,38, p=0,9750). Niðurstöður ætti að túlka með varúð vegna þess hve hátt hlutfall sjúklinga í lyfleysuhópnum skipti yfir í opna vandetanib hlutann (79,0% [79/100] sjúklinga).

Hjá flestum (95% sjúklinganna) höfðu myndast meinvörp. Hjá fjórtán sjúklinganna sem fengu vandetanib og 3 sem fengu lyfleysu var sjúkdómurinn eingöngu óskurðtækur, staðbundinn og langt genginn. Takmörkuð reynsla er af notkun vandetanibs hjá sjúklingum með óskurðtækan, staðbundinn og langt genginn sjúkdóm án meinvarpa.

Vandetanib sýndi tölfræðilega marktæka yfirburði hvað varðar aðra endapunkta sem voru svörunarhlutfall, sjúkdómshemlun og lífefnafræðileg svörun.

Tafla 3: Samantekt á helstu niðurstöðum verkunar í rannsókn 58

HEILDARHLUTFALL SVÖRUNAR ^a	N	Svörunarhlutfall	OR ^b	95% CI	p-gildi
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Lyfleysa	13/100	13%			

SJÚKDÓMSHEMLUN^a	N	Svörunarhlutfall	OR^b	95% CI	p- gildi
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Lyfleysa	71/100	71%			
CTN SVÖRUN	N	Svörunarhlutfall	OR^b	95% CI	p- gildi
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Lyfleysa	3/100	3%			
CEA SVÖRUN	N	Svörunarhlutfall	OR^b	95% CI	p- gildi
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Lyfleysa	2/100	2%			
HEILDARLIFUN	N	Miðgildi OS	HR^c	95% CI	p-gildi
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 mánuðir	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Lyfleysa	52/100	80,4 mánuðir			

- a Heildarsvörunarhlutfall = alger svörun + hlutasvörun. Sjúkdómshemlun = svörunarhlutfall + óbreytt sjúkdómsástand við 24 vikur. Meðferðar-áætlunargreining (ITT), í henni voru teknar með upplýsingar um sjúklinga sem vitað var að fengu vandetanib áður en sjúkdómur versnaði samkvæmt miðlægu mati.
- b OR=Líkindahlutfall. Gildi > 1 er vandetanibi í hag. Greiningin var gerð með því að nota aðhvarfsgreiningu með meðferð sem eina þáttinn.
- c HR= Áhættuhlutfall. Gildi < 1 er vandetanibi í hag. Greiningin var gerð með því að nota log rank próf með meðferð sem eina þáttinn.
- N=Fjöldi tilvika/fjöldi slembiraðaðra sjúklinga.

Tölfræðilega marktækur ávinningur sást fyrir vandetanib fyrir annan endapunkt sem var tími þar til verkur versnaði (leitt út sem samsettur endapunktur þar sem notað var skor verstu verkja á stuttum spurningalista um verki (BPI) og frásagnir sjúklinga um notkun verkjastillandi ópíóíð lyfja) (vandetanib 49%, lyfleysa 57%, HR 0,61, 97,5%CI 0,43-0,87, p < 0,006: 8 á móti 3 mánuðir). Enginn tölfræðilega marktækur munur var á könnunarendapunkti fyrir niðurgang (greint frá sem tíðni hægða).

Stökkbreytingastaða RET

Endurmat á stökkbreytingastöðu RET í Rannsókn 58

Í Rannsókn 58 var stökkbreytingastaða RET upphaflega ákvörðuð með því að nota keðjufjölliðun (polymerase chain reaction [PCR]) samkvæmt ARMS (Amplification Refractory Mutation System) aðferðinni fyrir M918T stökkbreytinguna, og beina raðgreiningu DNA á stökkbreytingum í táknröðum (exons) 10, 11, 13, 14, 15 og 16 (staðir fyrir M918T stökkbreytinguna) hjá öllum sjúklingum með tilfallandi (sporadic) krabbamein þar sem DNA var fyrirleggjandi (297/298) Til að endurmeta sýnin sem voru án M918T stökkbreytingarinnar var RET raðgreiningin efnabætt með sérstöku prófefni frá Agilent (SureSelect) og síðan raðgreint með Illumina raðgreiningartæki. Gagnavinnsla og sjálfvirk köllun RET breyta var gerð með því að nota vinnuferli fyrir greiningartæki erfðamengis frá Broad (Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) pipeline) með handvirku vali á öllum erfiðum tilfellum með samþætту greiningartæki fyrir erfðamengi frá Broad (Broad Integrative Genomics Viewer (IGV)).

Í upphafi greindist engin M918T stökkbreyting hjá 79 sjúklingum. Af þessum 79 sjúklingum var nægilegt magn vefjasýnis til staðar hjá 69 til að hægt væri að gera endurmat eftirá á RET stökkbreytingastöðu með nýjum mælingaraðferðum sem nú eru fyrir hendi. Flestir sjúklingar voru endurflokkaðir með RET stökkbreytingu (52/69) og 17/69 sjúklingar voru ekki með neina RET stökkbreytingu (hvorki M918T né aðrar) (11 höfðu fengið vandetanib og 6 lyfleysu). Sjúklingar sem voru endurflokkaðir með RET stökkbreytingu (N = 52) voru settir í hóp með þeim 187 sjúklingum sem upphaflega voru greindir með RET stökkbreytingu og var því heildarfjöldi sjúklinga með RET

stökkbreytingu 239 (172 sem fengu meðferð með vandetanibi og 67 sem fengu lyfleysu). Niðurstöður voru byggðar á blindri greiningu á myndrænum gögnum.

Tafla 4: Endapunktur verkunar hjá sjúklingum með RET stökkbreytingu

Endapunktur verkunar (vandetanib samanborið við lyfleysu)	Sjúklingar með RET stökkbreytingu (n=239)
Hlutlægt heildarsvörunarhlutfall	51,7% samanborið við 14,9%
Endapunktur verkunar PFS HR (95%) öryggismörk	0,46 (0,29; 0,74)
Tíðni 2 ára lifunar án versnunar sjúkdóms	55,7% samanborið við 40,1%

Verkun hjá börnum:

Í I./II. stigs einsetra, opinni, einarma rannsókn (rannsókn IRUSZACT0098) var verkun vandetanibs metin hjá 16 sjúklingum með óskurðtækt, staðbundið langt gengið eða með meinvörpum arfgengt MTC. Einkenni sjúklinganna við upphaf rannsóknarinnar voru eftirfarandi: meðalaldur 14,2 ár (á bilinu 9-17 ár), 50% konur, 50% karlar, 93,8% hvítir, 26,7% af rómönskum uppruna og 6,3% voru svartir. Flestir sjúklingarnir (81,3%) höfðu gengist undir skjaldkirtilsnám að fullu eða að hluta áður en rannsóknin hófst. Upphafsskammtur vandetanibs var 100 mg/m²/dag hjá öllum sjúklingunum nema hjá einum sem fékk 150 mg/m²/dag í byrjun. Eftir að hafa þolað fyrstu 1 eða 2 meðferðarloturnar vel (1 lota = 28 dagar) héldu hinir sjúklingarnir áfram meðferð með 100 mg/m². Aðalverkunarniðurstaða var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR (objective response rate)) samkvæmt RECIST v 1.0. Hlutlægt svörunarhlutfall sem kom fram var 43,8%, í öllum tilvikum var um hlutasvörun að ræða. 31,3% sjúklinga var með stöðugan sjúkdóm í a.m.k. 8 vikur. Hlutfall sjúkdómsstjórnunar þ.m.t. besta svörun eða stöðugur sjúkdómur ≥ 24 vikur var 75,0%. Engin reynsla er af Caprelsa hjá sjúklingum 5-8 ára í þessari rannsókn.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku vandetanibs er frásog hægt þar sem hámarkspéttni í plasma er venjulega náð við að miðgildi 6 klst., á bilinu 4-10 klst., eftir lyfjagjöf. Uppsöfnun vandetanibs verður u.þ.b. 8-föld við endurtekna skammta og er jafnvægi náð eftir u.þ.b. 2 mánuði.

Dreifing

Vandetanib binst sermisalbúmíni úr mönnum og alfa-1-sýru-glykópróteini og er *in vitro* próteinbinding um það bil 90%. Í *ex vivo* plasmasynum frá sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi við útsetningu við jafnvægi eftir 300 mg einu sinni á dag, var meðaltal próteinbindingar 93,7% (á bilinu 92,2 til 95,7%). Lyfjahvörf vandetanibs við 300 mg skammt hjá sjúklingum með kjarnakrabbamein í skjaldkirtli einkennast af dreifirúmmáli sem er um það bil 7450 l.

Umbrot

Eftir inntöku á ¹⁴C-vandetanibi, fannst óbreytt vandetanib og umbrotsefni vandetanibs, N-oxíð og N-desmetýlvandetanib í plasma, þvagi og hægðum. Glúkóróníð-umbrotsefni fannst sem minniháttar umbrotsefni eingöngu í saur. N-desmetýl-vandetanib er aðallega myndað af CYP3A4, og vandetanib-N-oxíð af flavín-mónóoxýgenasa ensínum FMO1 og FMO3. N-desmetýl-vandetanib og vandetanib-N-oxíð dreifast í þéttni sem nemur u.þ.b. 11% og 1,4% af vandetanibi.

Brotthvarf

Lyfjahvörf vandetanibs við 300 mg skammti hjá sjúklingum með kjarnakrabbamein í skjaldkirtli einkennast af úthreinsun sem er u.þ.b. 13,2 l/klst. og u.þ.b. 19 daga plasmahelmingunartíma. Á söfnunartíma eftir einn skammt af ¹⁴C-vandetanibi, sem stóð í 21 dag, endurheimtist u.þ.b. 69%, 44% í hægðum og 25% í þvagi. Útskilnaður skammtsins var hægur og búast má við útskilnaði lengur en í 21 dag miðað við helmingunartíma í plasma.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum eftir stakan skammt hjá sjálfboðaliðum gaf til kynna að útsetning fyrir vandetanibi aukist (allt að 1,5, 1,6 og 2-falt) hjá sjúklingum með vægt, miðlungs og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Skert lifrastarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum eftir stakan skammt hjá sjálfboðaliðum gaf til kynna að skert lifrastarfsemi hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir vandetanibi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með skerta lifrastarfsemi (bilirúbín í sermi meira en 1,5-föld efri mörk eðlilegs gildis) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif fæðu

Fæða hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir vandetanibi.

Lyfjahvörf hjá börnum

Lyfjahvarfabreytur vandetanibs hjá börnum með MTC á aldrinum 9-17 ára voru svipaðar og hjá fullorðnum. Útsetning fyrir vandetanibi hjá börnum 5-8 ára þar sem ábendingar tengdust tróðæxli var sambærileg og hjá sjúklingum með MTC á aldrinum 9-18 ára. Útsetning við skammta sem eru 100 mg/m²/dag samkvæmt tilgreindri skömmtun (byggð á líkamsyfirborði) hjá börnum er svipuð útsetningu sem fæst hjá fullorðnum eftir 300 mg daglega.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vandetanib hefur ekki sýnt stökkbreytandi eða litningasundrandi verkun.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, sem stóðu í allt að 9 mánuði, komu fram áhrif eins og uppköst, þyngdartap og niðurgangur í hundum og afbrigðilegur líkamsvöxtur hjá ungum hundum og rottum með opnar vaxtarlínur. Í rottum komu fram áhrif á tennur, nýru og húð. Þessar niðurstöður, sem komu fram við klínískt marktæka plasmabéttni, gengu almennt til baka innan 4 vikna frá því að lyfjagjöf var hætt og komu til vegna hömlunar á viðtaka æðapelsvaxtarþátta (VEGFR) eða EGFR.

Áhrif sem sást í öðrum rannsóknum voru meðal annars hömlun á hERG (human ether-a-go-go related gene) straumi og lenging á QTc bili í hundum. Hækkaður slagbils- og þanbilsþrýstingur sást í rottum og hundum. Sýnt var fram á að vandetanib tafði fyrir en hindraði ekki að sár greru í músum. Vandetanib sýndi einnig merki um tilhneingingu til ljóseitrunaráhrifa í *in vitro* mælingu á frumueitrun. Í dýralíkani af græðslu sára var húð músa, sem fengið höfðu skammt af vandetanibi, veikari fyrir skemmdum en viðmiðunarhóparnir. Þetta gefur til kynna að vandetanib hægi á græðslu sára en hindri hana ekki. Sá tími, sem æskilegt er að líði milli þess að lyfjagjöf vandetanibs er hætt og að ráðgerð skurðaðgerð fari fram til að koma í veg fyrir ófullnægjandi græðslu sára, hefur ekki verið ákvarðaður. Í klínískum rannsóknum gekkst lítill hópur sjúklinga undir skurðaðgerðir meðan þeir fengu vandetanib og ekki var tilkynnt um fylgikvilla vegna græðslu sára.

Eituráhrif á æxlun

Vandetanib hafði engin áhrif á frjósemi karlrotta. Í rannsókn á frjósemi kvendýra var tilhneing til aukinnar óreglu á tímgunarhring, örlítið minni tíðni þungana og aukinnar tíðni fósturláta eftir hreiðrun. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta á rottum kom fram að gulbúum fækkaði í eggjastokkum í rottum sem fengu vandetanib í 1 mánuð.

Eiturverkanir á fósturvísi komu í ljós í rottum sem fósturlát, hægari þroski fósturs, vanþroski í hjartaæðum og bráðger beinmyndun í sumum höfuðkúpubeinum. Í rannsóknum á rottum, fyrir og eftir fæðingu, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móðurina á meðgöngu og/eða meðan á brjóstagjöf stóð, jók vandetanib fósturlát fyrir fæðingu og dró úr vexti unga eftir fæðingu. Vandetanib barst í mjólk hjá rottum og fannst í plasma unga eftir að mjólkandi rottum var gefið efnið.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Vandetanib hefur ekki sýnt fram á krabbameinsvaldandi áhrif í 6 mánaða krabbameinsrannsókn hjá rasH2 erfðabreyttum músum. Tveggja ára krabbameinsrannsókn hjá rottum var skert vegna lélegrar afkomu hjá kvendýrunum í hópnunum sem fékk stóran skammt og takmarkaðrar útsetningar fyrir vandetanibi hjá dýrunum. Hins vegar komu engin krabbameinsvaldandi áhrif fram hjá dýrunum sem eftir voru.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíumvetnisfosfat-díhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Krospóvídón (gerð A)

Póvídón (K 29-32)

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Makrógól (300)

Títaníumdíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC/álþynnur innsiglaðar með álhimnu, þar sem hver inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. febrúar 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. janúar 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu CAPRELSA í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun fallast á innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ.m.t. samskiptaáætlun, dreifingarfyrikomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi CAPRELSA skal tryggja að heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem hugsanlega ávísa og/eða nota CAPRELSA hafi aðgang að/eða verði séð fyrir **fræðsluefnispakka** sem inniheldur:

Fyrir heilbrigðisstarfsmenn

- Samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC)
- Fræðsluefni sem inniheldur:

- Upplýsingar um áhættu sem tengist CAPRELSA:
 - Lenging QTc bils og *torsade de pointes*
 - Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))
 - Óeðlilegur tann- og beinþroski hjá börnum
 - Mistök við lyfjagjöf hjá börnum
- Leiðbeiningar fyrir lækninn um skömmtun og eftirlit hjá börnum
- Leiðbeiningar um skömmtun og eftirlit, fyrir börn og umönnunaraðila sjúklings
- Fylgiseðill fyrir sjúkling
- Öryggiskort sjúklings

Sjúklingar /umönnunarðilar

- Leiðbeiningar um skömmtun og eftirlit, fyrir börn og umönnunaraðila sjúklings
- Fylgiseðill fyrir sjúkling
- Öryggiskort sjúklings

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda eftirtalin lykilatriði:

Lenging QTc bils og *torsade de pointes*

- CAPRELSA lengir QTc bilið og getur valdið *torsade de pointes* og skyndidauða
- Ekki má hefja meðferð með CAPRELSA hjá sjúklingum :
 - þar sem QTc bilið á hjartalínuriti er lengra en 480 msek.
 - sem eru með meðfætt heilkenni lengds QTc bils
 - sem eru með sögu um *torsade de pointes*, nema að búið sé að leiðrétta alla áhættuþætti sem stuðluðu að *torsade de pointes*.
- Nauðsyn þess að taka hjartalínurit, og gera mælingar á kalíum-, kalsíum- og magnesíummagni í blóði og skjaldvakahormóni (TSH) og hvenær og við hvaða aðstæður slíkt skuli framkvæmt
- Sjúklingar eiga að hætta notkun CAPRELSA ef gildi leiðrétt QTc bils á hjartalínuriti er í eitt skipti að minnsta kosti 500 msek. Skammtagjöf getur hafist á ný með lægri skammti eftir að staðfest hefur verið að QTc bil á hjartalínuriti er aftur orðið eins og það var fyrir meðferð og búið er að leiðrétta hugsanlegar truflanir á blóðsaltabúskap.
- Ef QTc bilið lengist marktækt en er minna en 500 msek., ætti að leita ráða hjá hjartalækni.
- Nákvæman lista yfir lyf sem má ekki gefa samhliða CAPRELSA eða ekki er ráðlagt að gefa samhliða.
- Hlutverk og notkun Öryggiskorts sjúklings.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) einnig þekkt sem afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

- Hafa skal PRES í huga hjá sérhverjum sjúklingi með flog, höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða breytt andlegt ástand. Framkvæma skal segulómun af heila hjá sérhverjum sjúklingi með flog, rugl eða breytt andlegt ástand.
- Nauðsyn þess að ráðleggja sjúklingum um hættuna á lengdu QTc bili og PRES og upplýsa þá um einkenni sem þeir þurfa að vera meðvitaðir um og til hvaða ráðstafana eigi að grípa
- Hlutverk og notkun Öryggiskorts sjúklings

Hætta á afbrigðileika í tönnum og beinum hjá börnum

- Í klínískum rannsóknum hjá börnum og unglíngum kom fram að vandetanib skerðir ekki línulegan vöxt
- Í forklínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á aukaverkanir vandetanibs á vefi í vexti sem byggist á æðun eins og vöxtur tanna og opnar vaxtarlínur
- Nauðsynlegt er að fylgjast náið með afbrigðileika í tönnum og beinum hjá börnum.

Mistök við lyfjagjöf hjá börnum

Leiðbeiningar um skömmtun og eftirlit hjá börnum fyrir lækninn eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Hvernig skammtar CAPRELSA fyrir börn og unglinga eru reiknaðir út
- Skammtaáætlun í samræmi við líkamsyfirborð sjúklings, meðal annars tafla sem sýnir tveggja vikna skammtaáætlun sem byggist á líkamsyfirborði
- Hvernig CAPRELSA er notað / gefið
- Upplýsingar um notkun leiðbeininga um skammta og eftirlit og töflu fyrir börn og umönnunaraðila.

Leiðbeiningar um skömmtun og eftirlit, fyrir sjúklinga og umönnunaraðila sjúklings eiga að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Hvað CAPRELSA er, við hverju það er notað, hvernig það er gefið
- Hvernig skammtur CAPRELSA er reiknaður út
- Hverjar eru aukaverkanirnar sem tengjast CAPRELSA og hvernig á að fylgjast með þeim
- Hvernig nota á töflu fyrir daglega skráningu (að meðtöldu dæmi um útfyllta töflu fyrir daglega skráningu)
- Tafla fyrir 14 daga skráningu og auð eintök af töflu til daglegrar skráningar.

Öryggiskort sjúklings á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um hættu á lengingu QTc bils og *torsade de pointes* og afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))
- Vísbendingar og einkenni varðandi öryggi lyfsins og hvenær á að leita til læknis
- Að ekki eigi að hætta notkun CAPRELSA eða breyta skammtinum án þess að tala við lækninn sem ávísaði lyfinu
- Samskiptaupplýsingar um lækninn sem ávísaði CAPRELSA.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Caprelsa 100 mg filmhúðaðar töflur
vandetanib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 100 mg af vandetanibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/749/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Caprelsa 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Caprelsa 100 mg töflur
vandetanib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Genzyme Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Caprelsa 300 mg filmuhúðaðar töflur
vandetanib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg af vandetanibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/749/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Caprelsa 300 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Caprelsa 300 mg töflur
vandetanib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Genzyme Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Caprelsa 100 mg filmuhúðaðar töflur

Caprelsa 300 mg filmuhúðaðar töflur

Vandetanib

Til viðbótar þessum fylgiseðli munt þú fá Öryggiskort sjúklings, sem inniheldur mikilvægar upplýsingar um öryggisatriði sem þú þarft að vita áður en þú færð Caprelsa og hafa í huga meðan á meðferð með Caprelsa stendur.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn og Öryggiskort sjúklings. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Mikilvægt er að þú geymir Öryggiskort sjúklings meðan á meðferð stendur.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Caprelsa og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Caprelsa
3. Hvernig nota á Caprelsa
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Caprelsa
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Caprelsa og við hverju það er notað

Caprelsa er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum 5 ára og eldri með:

Tegund kjarnakrabbameins í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer) sem er með RET stökkbreytingu (endurröðun við genaflutning (rearranged during transfection mutant)) og sem ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð eða hefur dreifst um líkamann.

Caprelsa hægir á vexti nýrra æða í æxlum (krabbameinum). Þetta kemur í veg fyrir að næring og súrefni berist til æxlisins. Caprelsa gæti einnig verkað beint á æxlisfrumur og drepit þær eða hægt á vexti þeirra.

2. Áður en byrjað er að nota Caprelsa

Ekki má nota Caprelsa:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vandetanibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með meðfæddan hjartasjúkdóm sem kallast „meðfætt heilkenni lengds QTc bils“. Þetta sést í hjartalínuriti.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þú notar eitthvert eftirtalinnu lyfja: Arsenik, cisaprid (notað við brjóstsviða), erythromycin gefið í bláæð og moxifloxacin (notuð við sýkingum), toremifen (notað við brjóstakrabbameini), mizolastin (notað við ofnæmi), lyf við hjartsláttartruflunum af flokkum IA og III.

Ekki nota Caprelsa ef eitthvað af ofantöldu á við þig. Ræddu við lækninn ef þú ert ekki viss.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Caprelsa er notað:

- Ef þú ert viðkvæm/-ur fyrir sólarljósi. Sumir sem taka Caprelsa verða viðkvæmari fyrir sólarljósi. Þetta getur valdið sólbruna. Meðan þú notar Caprelsa skaltu verja þig fyrir sólarljósi þegar þú ferð út með því að nota ávallt sólarvörn og klæðast fatnaði sem ver þig fyrir sólinni.
- Ef þú ert með háþrýsting
- Ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.
- Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð. Læknirinn getur íhugað að stöðva meðferð með Caprelsa ef þú þarft að gangast undir stóra skurðaðgerð þar sem Caprelsa getur haft áhrif á græðslu sára. Hefja má notkun Caprelsa á ný þegar fullnægjandi sárgræðsla hefur verið staðfest
- Ef þú ert með vandamál tengd nýrum.

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum í húð m.a. Stevens-Johnson heilkenni / húðþekjudrepslosi í tengslum við meðferð með vandetanibi. Þú skalt hætta að nota Caprelsa og leita tafarlaust lækniástoðar ef þú færð einhver einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum sem lýst er í kafla 4.

Nauðsynlegt er að ákvarða RET stöðu krabbameinsins áður en meðferð með Caprelsa hefst.

Eftirlit með blóði og hjarta:

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur á að framkvæma próf til að fylgjast með magni kalíums, kalsíums, magnesíums og skjaldvakahormóns (TSH) í blóði, sem og rafvirkni hjartans með hjartalínuriti (ECG). Þessi próf skal framkvæma:

- Áður en meðferð með Caprelsa hefst
- Reglulega meðan á meðferð með Caprelsa stendur
- 1, 3 og 6 vikum eftir að meðferð með Caprelsa hefst
- 12 vikum eftir að meðferð með Caprelsa hefst
- Á 3 mánaða fresti eftir það
- Ef læknirinn eða lyfjafræðingur breytir skömmtum Caprelsa
- Ef þú byrjar að taka lyf sem hafa áhrif á hjartað
- Samkvæmt ráðleggingum læknisins eða lyfjafræðings

Börn

Caprelsa er ekki ætlað börnum yngri en 5 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Caprelsa

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf. Þetta er vegna þess að Caprelsa getur haft áhrif á verkun sumra lyfja og sum lyf geta haft áhrif á Caprelsa.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur eitthvert eftirtalinna lyfja:

- itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin, rifampicin og moxifloxacin (lyf við sýkingum)
- carbamazepin og phenobarbital (notuð við flogum)
- ondansetron (notað við ógleði og uppköstum)
- cisaprid (notað við brjóstsviða), pimizid (notað við ósjálfráðum endurteknum hreyfingum og skyndilegum upphrópunum) og halofantrín og lumefantrín (notuð við malaríu)
- methadon (notað við fíkn), haloperidol, chlorpromazin, sulpirid, amisulprid, og zuclepenthixol (notuð við geðsjúkdómum)
- pentamidín (notað við sýkingum)
- K-vítamín hemla og dabigatran, oft nefnd „blóðþynningarlyf“
- cyclosporín og tacrolímús (notuð við líffærahöfnun), digoxín (notað við óreglulegum hjartslætti) og metformín (notað til að hafa stjórn á blóðsykri)
- prótónupumpuhemla (notaðir við brjóstsviða)

Þessar upplýsingar er einnig að finna í Öryggiskorti sjúklings sem lækurinn hefur látið þig fá. Mikilvægt er að þú geymir Öryggiskort sjúklings og sýnir maka þínum eða umönnunaraðilum það.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þetta er vegna þess að Caprelsa getur skaðað ófætt barn. Lækurinn mun ræða við þig um ávinning og áhættu notkunar Caprelsa á meðgöngu.

Ef þú getur orðið barnshafandi skaltu nota virka getnaðarvörn meðan þú tekur Caprelsa og í að minnsta kosti fjóra mánuði eftir síðasta skammtinn af Caprelsa.

Þú mátt ekki vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Caprelsa stendur vegna öryggis barnsins þíns.

Akstur og notkun véla

Gætið varúðar við akstur og notkun véla. Athugið að Caprelsa getur valdið þreytu, þróttleysi og óskýrri sjón.

3. Hvernig nota á Caprelsa

Notkun hjá fullorðnum

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur er 300 mg á sólarhring.
- Taktu Caprelsa alltaf á um það bil sama tíma dags.
- Taka má Caprelsa með eða án fæðu.

Notkun hjá börnum og unglungum

Lækurinn lætur vita hve margar Caprelsa töflur barnið á að fá. Magn Caprelsa sem verður gefið fer eftir hæð og þyngd barnsins. Heildarsólarhringsskammtur hjá börnum má ekki vera stærri en 300 mg. Meðferð barnsins er skammtur einu sinni á dag, skammtur annan hvern dag eða samkvæmt endurtekinni 7-daga áætlun eins og kemur fram í skammtaleiðbeiningunum sem lækurinn hefur látið þig fá. Mikilvægt er að þú geymir skammtaleiðbeiningarnar og sýnir foreldrum/umönnunaraðila þær.

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna

Ef þú átt í erfiðleikum með að gleypa töfluna, máttu blanda henni við vatn samkvæmt eftirfarandi:

- Fylltu hálfu glas með vatni (ókolsýrðu). Notaðu einungis vatn, ekki nota aðra vökva.
- Settu töfluna í vatnið.
- Hrærðu í vatninu þar til taflan er uppleyst. Þetta getur tekið um 10 mínútur.
- Drekktu vatnið strax.

Til að ganga úr skugga um að ekkert sé eftir af lyfinu, fylltu glasið aftur til hálfis með vatni og drekktu vatnið.

Ef þú finnur fyrir aukaverkunum

Segðu læknum alltaf frá því ef þú finnur fyrir aukaverkunum. Lækurinn gæti sagt þér að taka minni eða stærri skammta af Caprelsa (t.d. tvær 100 mg töflur eða eina 100 mg töflu). Lækurinn gæti einnig ávísað öðrum lyfjum við aukaverkununum. Aukaverkanir Caprelsa eru taldar upp í kafla 4.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira Caprelsa en þér hefur verið ávísað, ræddu við lækinn eða farðu strax á sjúkrahús.

Ef gleymist að taka Caprelsa

Það fer eftir því hve langt er í næsta skammt hvað þú átt að gera ef þú gleymir að taka töflu.

- **Ef það eru 12 klst. eða meira í næsta skammt:** Taktu töfluna sem þú gleymdir um leið og þú manst eftir því. Taktu svo næsta skammt á venjulegum tíma.

- **Ef það eru minna en 12 klst. í næsta skammt:** Slepptu skammtinum sem þú gleymdir. Taktu svo næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt (tvo skammta á sama tíma) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ef þú finnur fyrir aukaverkunum gæti læknirinn sagt þér að taka lægri skammt af Caprelsa. Læknirinn gæti einnig ávísað öðrum lyfjum við aukaverkunum.

Segðu lækninum strax frá því ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum – þú gætir þurft bráða læknismeðferð:

- Máttleysi, sundl eða breytingar á hjartslætti. Þetta geta verið merki um breytingar á rafvirkni hjartans. Þær koma fram hjá 8% sjúklinga sem taka Caprelsa við kjarnakrabbameini í skjaldkirtli. Læknirinn gæti ráðlagt þér að taka Caprelsa í minni skömmtum eða hætta að taka Caprelsa. Caprelsa hefur verið tengt við lífshættulegar breytingar á hjartslætti, en það er sjaldgæft.
- Þú skalt hætta að nota Caprelsa og leita tafarlaust læknisaðstoðar ef eftirfarandi einkenni koma fram: rauðleitir, óupphleyptir skotskífur- eða hringlaga flekkir á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot (Stevens Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos).
- Alvarlegur niðurgangur.
- Alvarleg mæði eða skyndileg versnun mæði, hugsanlega með hósta eða háum hita (sótthita). Þetta getur þýtt að þú hafir bólgur í lungum sem kallast „millivefslungnasjúkdómur“. Þetta er sjaldgæft (kemur fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100) en getur verið lífshættulegt.
- Flog, höfuðverkur, ringl eða einbeitingarerfiðleikar. Þetta geta verið merki um sjúkdóm sem kallast afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (RPLS). Þessi einkenni ganga yfirleitt til baka þegar töku Caprelsa er hætt. RPLS er sjaldgæft (kemur fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100).

Segðu lækninum strax frá ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum aukaverkunum.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.

Mjög algengar (koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Niðurgangur. Læknirinn gæti ávísað lyfi til að meðhöndla þetta. Láttu lækninn vita strax ef þetta verður alvarlegt.
- Kviðverkur.
- Húðútbrot eða þrymlabólur.
- Þunglyndi.
- Syfja.
- Ógleði.
- Meltingartruflun.
- Breytingar á nögglum.
- Uppköst.
- Lystarleysi.
- Þróttleysi.
- Hár blóðþrýstingur. Læknirinn gæti ávísað öðru lyfi til að meðhöndla þetta.
- Höfuðverkur.
- Þreyta.
- Svefnerfiðleikar (svefnleysi).
- Bólgur í nefholi.
- Berkjubólga.
- Sýkingar í efri hluta öndunarfæra.

- Þvagfærasýkingar.
- Dofi eða náladofi.
- Óeðlilegt húðskyn.
- Sundl.
- Verkur.
- Þroti vegna vökvasöfnunar (þjúgur).
- Steinar eða kalkútfellingar í þvagrás (nýrnasteinar).
- Þokusýn, þar með taldar vægar breytingar í auga sem geta leitt til þokusýnar (ógegnsæi hornhimnu).
- Húð viðkvæm fyrir sólarljósi. Meðan þú tekur Caprelsa skaltu verja þig þegar þú ferð út með því að nota ávallt sólarvörn og klæðast fatnaði sem ver þig fyrir sólinni.

Algengar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10)

- Ofþornun.
- Verulega hækkaður blóðþrýstingur.
- Þyngdartap.
- Heilaslag eða aðrir sjúkdómar þar sem blóðflæði til heila er ekki nóg.
- Ákveðin gerð útbrotá á hand- og fótleggjum (handa-fótaheilkenni).
- Sár í munnni (munnbólga).
- Munnþurrkur.
- Lungnabólga.
- Eiturefni í blóði vegna sýkingar.
- Inflúensa.
- Bólga í þvagblöðru.
- Bólga í ennis- og kinnholum.
- Bólga í raddböndum (barkakýli).
- Bólga í sekkjum, sérstaklega háirsekkjum.
- Graftarkýli.
- Sveppasýking.
- Sýking í nýrum.
- Vökvatap (ofþornun).
- Kvíði.
- Skjálfti.
- Syfja.
- Yfirlið.
- Jafnvægistrufnanir.
- Aukinn þrýstingur í auga (gláka).
- Blóðlitaður uppgangur.
- Bólga í lungnavef.
- Erfiðleikar við að kyngja.
- Hægðatregða.
- Bólga í magaslímhúð (magabólga).
- Blæðingar í meltingarfærum.
- Gallsteinar (gallsteinaveiki).
- Verkir við þvaglát.
- Nýrnabilun.
- Tíð þvaglát.
- Bráð þvaglátsþörf.
- Hiti.
- Blóðnasir.
- Augnþurrkur.
- Erting í auga (tárubólga).
- Skert sjón.
- Baugasýn.

- Sjá ljósblossa (blossasýn).
- Kvilli í hornhimnu augans (glærukvilli).
- Ákveðin tegund niðurgangs (ristilbólga).
- Hármisur á höfði eða líkama (hárlas).
- Breytt bragðskyn (bragðtruflun).

Sjaldgæfar (koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100)

- Hjartabilun.
- Botnlangabólga.
- Bakteríusýking.
- Bólga í garnatotum (litlar totur sem geta myndast í meltingarvegi).
- Bakteríusýking í húð.
- Graftarkýli í slímhúð magans.
- Vannæring.
- Ósjálfráðar vöðvahreyfingar (krampar).
- Hraður vöðvasamdráttur og vöðvaslökun (vöðvakippir).
- Bólga í heila.
- Skýmyndun í auga.
- Truflanir á hjartslætti og hjartsláttartíðni.
- Skert starfsemi hjarta.
- Skert starfsemi lungna.
- Lungnabólga vegna aðskotahlutar í lungum.
- Parmateppa.
- Gatmyndun í þörmum.
- Vangeta til að hafa stjórn á hægðalosun.
- Óvenjulegur litur þvags.
- Lítið þvag.
- Skert græðsla sára.
- Bólga í brisi (brislbólga).
- Blöðrur í húð (blöðruhúðbólga).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar).
- Rauðleitir, óupphleypfir skotskífur- eða hringlaga flekkir á búknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sárum í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Hiti og flensulík einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot (Stevens Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos).
- Húðviðbrögð með rauðum blettum eða flekkjum á húð sem geta líkst skotskífur með ljósrauðum hringjum með dökkrauðri miðju (regnbogaróði).

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram í prófum sem lækurinn mun hugsanlega framkvæma:

- Prótein eða blóð í þvagi (kemur fram í þvagprufum).
- Breytingar á hjartslætti (koma fram á hjartalínuriti). Lækurinn gæti sagt þér að hætta að taka Caprelsa eða taka Caprelsa í minni skömmtum.
- Breytingar á lifur eða brisi (koma fram í blöðprufum). Þetta veldur venjulega ekki einkennum en lækurinn gæti viljað fylgjast með þeim.
- Minnkað magn kalsíums í blóði. Lækurinn gæti ávísað eða breytt skjalkirtilhormónameðferð.
- Minnkað magn kalíums í blóði.
- Aukið magn kalsíums í blóði.
- Aukið magn glúkósa í blóði.
- Minnkað magn natríums í blóði.
- Minnkuð virkni skjaldkirtils.
- Aukið magn rauðra blóðkorna.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita **strax** ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Caprelsa

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Caprelsa inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vandetanib. Hver tafla inniheldur 100 eða 300 mg af vandetanibi.
- Önnur innihaldsefni eru kalsíumhýdrógenfosfat díhýdrat, örkristallaður sellulósi, krospóvídón (gerð A), póvídón (K29-32), magnesíum sterat, hýprómellósi, makrógól og títaníumdíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Caprelsa og pakkningastærðir

Caprelsa 100 mg er hvít, kringlótt filmuhúðuð tafla með „Z100“ áletrað á aðra hliðina.

Caprelsa 300 mg er hvít, sporöskjulaga filmuhúðuð tafla með „Z300“ áletrað á aðra hliðina.

Caprelsa fæst í þynnupakkningum með 30 töflum.

Markaðsleyfishafi

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

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 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI IV

**VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á
SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir vandetanib eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um húðþekjudrepslos úr klínískum rannsóknum, birtum gögnum og aukaverkanatilkynningum m.a. 8 tilvik af 11 sem benda til samrýmanlegra tímatengsla, í einu tilviki kom verkunin aftur fram þegar notkun hófst á ný og þar sem Stevens-Johnson heilkenni er þegar skráð sem aukaverkun vandetanibs, telur PRAC að orsakasamband milli vandetanibs og húðþekjudrepsloss sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að uppfæra eigi lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda vandetanib í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir vandetanib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur vandetanib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.