

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caprelsa 100 mg filmomhulde tabletten
Caprelsa 300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Caprelsa 100 mg tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg vandetanib.

Caprelsa 300 mg tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg vandetanib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Caprelsa 100 mg tabletten

Caprelsa 100 mg tabletten zijn ronde, biconvexe, witte, filmomhulde tabletten waarin aan één kant 'Z100' gedrukt staat.

Caprelsa 300 mg tabletten

Caprelsa 300 mg tabletten zijn ovale, biconvexe, witte, filmomhulde tabletten waarin aan één kant 'Z300' gedrukt staat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Caprelsa is geïndiceerd voor de behandeling van agressieve en symptomatische RET-gemuteerde (Rearranged during Transfection) medullaire schildklierkanker (MTC) bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

Caprelsa is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten in de leeftijd van 5 jaar en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in het behandelen van MTC, het gebruik van anti-kankergeneesmiddelen en het beoordelen van electrocardiogrammen (ECG).

RET-status (Rearranged during Transfection)

Omdat de activiteit van Caprelsa, op basis van de beschikbare gegevens, onvoldoende wordt geacht bij patiënten zonder geïdentificeerde RET-mutatie, moet de aanwezigheid van een RET-mutatie door een gevalideerde test worden bevestigd voordat een behandeling met Caprelsa wordt gestart. Bij het vaststellen van de RET-mutatie-status moeten, indien mogelijk, weefselmonsters bij aanvang van de behandeling worden genomen en niet op het moment van de diagnose.

Dosering voor MTC bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosering is één keer per dag 300 mg, ingenomen met of zonder voedsel op ongeveer hetzelfde tijdstip van iedere dag.

Als een dosis vergeten is, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt het zich herinnert. De patiënt moet de vergeten dosis niet innemen indien het minder dan 12 uur duurt voordat de volgende dosis moet worden ingenomen. Patiënten moeten geen dubbele dosis innemen (twee doses tegelijk) om de vergeten dosis in te halen.

Dosisaanpassingen bij volwassen patiënten met MTC

Het QTc-interval moet zorgvuldig worden beoordeeld vóór de start van de behandeling. Wanneer een geval van CTCAE graad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events schaal) of een hogere toxiciteit optreedt, of wanneer een verlenging van het QTc-interval in het ECG optreedt, moet de toediening van vandetanib in ieder geval tijdelijk worden gestaakt en met een lagere dosis worden hervat wanneer de toxiciteit verdwenen is of verbeterd is tot CTCAE graad 1 (zie rubriek 4.4). De dagelijkse dosis van 300 mg kan worden verlaagd tot 200 mg (twee 100 mg tabletten) en daarna tot 100 mg, indien nodig. De patiënt moet op passende wijze worden gecontroleerd. Bijwerkingen, met inbegrip van een langer QTc-interval, verdwijnen vanwege de halfwaardetijd van 19 dagen, niet altijd snel (zie rubriek 4.4).

Dosering bij pediatrie patiënten met MTC

Dosering bij pediatrie patiënten dient gebaseerd te worden op lichaamsoppervlak (BSA) in mg/m². Pediatrie patiënten die met Caprelsa behandeld worden en hun zorgverleners dienen de doseringshandleiding te krijgen en op de hoogte gesteld te worden van de correcte dosis die bij het eerste voorschrift genomen dient te worden en bij iedere verdere dosisaanpassing. Tabel 1 geeft een overzicht van de aanbevolen doseringsschema's en dosisaanpassingen.

Tabel 1: Diagram inzake dosering bij pediatrie patiënten met MTC

BSA (m ²)	Begindosis (mg) ^a	Dosisstoename (mg) ^b indien goed getolereerd na 8 weken toediening van de begindosis	Dosisvermindering (mg) ^c
0,7 - < 0,9	100 om de andere dag	100 per dag	-
0,9 - < 1,2	100 per dag	Schema voor 7 dagen: 100-200-100-200-100-200- 100	100 om de andere dag
1,2 - < 1,6	Schema voor 7 dagen: 100-200-100-200-100- 200-100	200 per dag	100 per dag
≥ 1,6	200 per dag	300 per dag	Schema voor 7 dagen: 100-200-100-200-100- 200-100

^a De begindosis is de dosis waarmee de behandeling gestart dient te worden.

^b Hogere vandetanib doses dan 150 mg/m² werden niet gebruikt in klinische studies met pediatrie patiënten.

^c Patiënten met een bijwerking die een dosisvermindering vereist, mogen vandetanib ten minste een week niet meer nemen. Als de patiënt volledig van de bijwerking hersteld is, kan de dosering achteraf hervat worden met een verminderde dosis.

Dosisaanpassingen bij pediatrie patiënten met MTC

- Wanneer een geval van CTCAE graad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events schaal) of een hogere toxiciteit optreedt, of wanneer een verlenging van het QTc-interval in het ECG optreedt, moet de toediening van vandetanib in ieder geval tijdelijk worden gestaakt en met een verminderde dosis worden hervat wanneer de toxiciteit verdwenen is of verbeterd is tot CTCAE graad 1.
- Patiënten die de begindosis nemen (^a in Tabel 1) dienen te herbeginnen met de verminderde dosis (^c in Tabel 1).
- Patiënten die de verhoogde dosis nemen (^b in Tabel 1) dienen te herbeginnen met de begindosis (^a in Tabel 1). Wanneer een ander geval van Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) graad 3 of een hogere toxiciteit optreedt, of wanneer een verlenging van het QTc-interval in het ECG optreedt, moet de toediening van Caprelsa in ieder geval

tijdelijk worden gestaakt en met een verminderde dosis worden hervat (° in Tabel 1) wanneer de toxiciteit verdwenen is of verbeterd is tot CTCAE graad 1.

- Wanneer nogmaals een geval van CTCAE graad 3 of een hogere toxiciteit optreedt, of wanneer een verlenging van het QTc-interval in het ECG optreedt, moet de toediening van vandetanib permanent worden gestaakt.

De patiënt moet op passende wijze worden gecontroleerd. Bijwerkingen, met inbegrip van een langer QTc-interval, verdwijnen vanwege de halfwaardetijd van 19 dagen niet altijd snel (zie rubriek 4.4).

Duur

Vandetanib mag worden toegediend totdat de ziekte erger wordt of totdat de voordelen van het voortzetten van de behandeling niet meer opwegen tegen de risico's, waarbij rekening gehouden wordt met de ernst van bijwerkingen (zie rubriek 4.8) in verhouding tot de mate van klinische stabilisatie van de status van de tumor.

Speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Caprelsa mag niet worden gegeven aan kinderen jonger dan 5 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van Caprelsa bij kinderen in de leeftijd van 5 jaar of jonger zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen ervaring met pediatrische patiënten jonger dan 9 jaar die erfelijke MTC hebben (zie rubriek 5.1). Patiënten in de leeftijd van 5 tot 18 jaar dienen doses toegediend te krijgen op basis van het diagram in Tabel 1. Hogere vandetanib doses dan 150 mg/m² werden niet gebruikt in klinische studies met pediatrische patiënten.

Ouderen

Er is geen aanpassing van de begintosis nodig bij oudere patiënten. Er zijn beperkte klinische gegevens over vandetanib bij patiënten met MTC ouder dan 75 jaar.

Nierfunctiestoornis bij volwassen patiënten met MTC

Een farmacokinetisch onderzoek bij vrijwilligers met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie toont aan dat blootstelling aan vandetanib na een enkelvoudige dosis respectievelijk 1,5 maal, 1,6 maal en 2 maal zo hoog is geworden ten opzichte van de beginsituatie (zie rubriek 5.2) bij patiënten met lichte, matige (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) en ernstige (klaring minder dan 30 ml/min) nierinsufficiëntie. Klinische gegevens wijzen er op dat geen verandering in begintosis nodig is bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie. Er zijn beperkte gegevens met 300 mg bij patiënten met matige nierinsufficiëntie: de dosis moest worden verlaagd tot 200 mg bij 5 op 6 patiënten vanwege een bijwerking van QT-verlenging. De begintosis moet tot 200 mg worden verlaagd bij patiënten met matige nierinsufficiëntie; veiligheid en werkzaamheid werden echter met 200 mg niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Vandetanib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, aangezien er beperkte gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld.

Nierfunctiestoornis bij pediatrische patiënten met MTC

Er is geen ervaring met het gebruik van vandetanib bij pediatriche patiënten met een nierfunctiestoornis.

Met inachtnaam van de beschikbare gegevens inzake nierinsufficiëntie bij volwassen patiënten met MTC:

- Een wijziging van de begintosis wordt niet aanbevolen bij pediatriche patiënten met lichte nierinsufficiëntie.
- De verminderde dosis zoals beschreven in Tabel 1 moet toegepast worden bij pediatriche patiënten met matige nierinsufficiëntie. De patiënt dient individueel door de arts gecontroleerd te worden, vooral bij pediatriche patiënten met een laag BSA.
- Vandetanib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatriche patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Leverfunctiestoornis

Vandetanib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij volwassen en pediatrische patiënten met een leverfunctiestoornis (serumbilirubine meer dan 1,5 maal de bovengrens van het referentiebereik (ULRR), dit criterium is niet van toepassing op patiënten met het Syndroom van Gilbert, alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), of alkalische fosfatase (AF) meer dan 2,5 maal de ULRR, of meer dan 5,0 maal de ULRR indien de arts van oordeel is dat dit verband houdt met uitzaaiingen in de lever), aangezien er beperkte gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie en de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische gegevens van vrijwilligers wijzen er op dat er geen verandering in de startdosering is vereist bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Caprelsa is voor oraal gebruik. Patiënten die moeite hebben met slikken kunnen de vandetanib tabletten oplossen in een half glas niet-koolzuurhoudend water. Andere vloeistoffen mogen niet worden gebruikt. De tablet moet zonder te worden verbrijzeld in het water worden gedaan en geroerd (ongeveer 10 minuten) tot deze volledig uiteengevallen is; de resulterende suspensie moet meteen worden doorgeslikt. Eventuele resten die in het glas achterblijven moeten met een half glas water worden gemengd en doorgeslikt. De vloeistof kan ook door middel van een neus-maag- of gastrostomiesonde worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Aangeboren lang QTc-syndroom.
- Patiënten met een QTc-interval van meer dan 480 msec.
- Gelijktijdig gebruik van vandetanib met de volgende geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen en/of Torsade de pointes induceren: arsenicum, cisapride, erytromycine intraveneus (IV), toremifeen, mizolastine, moxifloxacin, antiaritmica van klasse IA en III (zie rubriek 4.5).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Met het oog op de geassocieerde risico's is het belangrijk de behandeling met vandetanib te beperken tot patiënten die echt behandeling nodig hebben, d.w.z. met een symptomatisch-agressief ziekteverloop. Symptomatische ziekte of progressieve ziekte alleen maakt een behandeling met vandetanib niet noodzakelijk. De mate van verandering in biomarkerconcentraties zoals calcitonine (CTN) en/of carcino-embryonaal antigeen (CEA), alsook de mate van verandering in tumorvolume tijdens waakzaam afwachten, kunnen helpen bij het identificeren van niet alleen de patiënten die behoefte hebben aan de behandeling, maar ook van het optimale moment om de behandeling met vandetanib te starten.

QTc-verlenging en Torsade de Pointes

Vandetanib in een dosis van 300 mg is geassocieerd met een aanzienlijke en concentratieafhankelijke QTc-verlenging (gemiddeld 28 msec, mediaan 35 msec). De eerste QTc-verlengingen traden meestal op tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling, maar konden ook na deze periode voor de eerste keer optreden. De halfwaardetijd van vandetanib (19 dagen) maakt deze verlenging van het QTc-interval bijzonder problematisch (zie rubriek 4.8). Bij een dosis van 300 mg per dag voor MTC werd ECG QTc-verlenging tot meer dan 500 msec waargenomen bij 11% van de patiënten in een fase III studie. ECG QTc-verlenging lijkt dosisafhankelijk te zijn. Torsade de pointes en ventriculaire tachycardie werden soms gerapporteerd bij patiënten die 300 mg vandetanib per dag toegediend kregen. Het risico op Torsade kan verhoogd zijn bij patiënten met een verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.8).

Behandeling met vandetanib mag niet worden begonnen bij patiënten waarvan het ECG QTc-interval langer duurt dan 480 msec. Vandetanib mag niet worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van Torsade de pointes. Vandetanib is niet onderzocht bij patiënten met ventriculaire aritmieën of een recent myocardinfarct.

Een ECG en serumspiegels van kalium, calcium, magnesium en schildklierstimulerend hormoon (TSH) moeten worden vastgesteld bij het begin van de behandeling en bij 1, 3, 6 en 12 weken na het begin van de behandeling en vervolgens elke 3 maanden gedurende ten minste een jaar daarna. Dit schema is van toepassing op de periode na dosisvermindering vanwege QTc-verlenging en na een toedieningsonderbreking van meer dan twee weken. Tijdens deze periode en daarna moeten ook ECG's en bloedonderzoek worden uitgevoerd wanneer dat klinisch geïndiceerd is. Er moet worden doorgegaan met regelmatige controles van het QTc-interval d.m.v. ECG's.

Serumspiegels van kalium, magnesium en calcium moeten binnen normale waarden worden gehouden om het risico van ECG QTc-verlenging te verminderen.

Aanvullende controle van QTc, elektrolyten en nierfunctie zijn vereist, vooral bij diarree, verergering van diarree/dehydratie, verstoring van de elektrolytenbalans en/of nierinsufficiëntie. Als het QTc duidelijk in duur toeneemt maar onder 500 msec blijft, moet advies van een cardioloog worden gezocht.

De toediening van vandetanib samen met stoffen waarvan bekend is dat ze het ECG QTc-interval verlengen is gecontra-indiceerd of niet aanbevolen (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van vandetanib en ondansetron wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Patiënten, waarbij eenmalig een QTc-intervalwaarde van ≥ 500 msec is vastgesteld, moeten stoppen met het nemen van vandetanib. De dosering kan met een lagere dosis worden hervat na de bevestiging dat het QTc-interval weer naar de waarde van voor de behandeling is teruggekeerd en de mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans is gecorrigeerd.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom, PRES (reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom - RPLS)

PRES, een syndroom met subcorticaal vasogeen oedeem dat wordt vastgesteld m.b.v. een MRI van de hersenen, werd in sommige gevallen waargenomen bij behandeling met vandetanib in combinatie met chemotherapie. PRES werd ook waargenomen bij patiënten die vandetanib als monotherapie kregen. Met dit syndroom moet rekening worden gehouden bij elke patiënt met toevallen, hoofdpijn, gezichtsstoornissen, verwardheid of veranderde mentale functie. Er moet een MRI van de hersenen worden gemaakt bij elke patiënt met toevallen, verwardheid of veranderde geestestoestand.

Ernstige cutane bijwerkingen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's) en andere huidreacties SCAR's, waaronder toxische epidermale necrolyse (TEN) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden gemeld in samenhang met behandeling met vandetanib. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden voorgelicht over de tekenen en symptomen en dienen zij nauwgezet te worden gecontroleerd op huidreacties. Bij vermoeden van SJS of TEN moet de behandeling met vandetanib worden onderbroken en moet de patiënt worden doorverwezen naar een gespecialiseerde afdeling voor beoordeling en behandeling. Bij bevestiging van SJS of TEN dient men de behandeling met vandetanib permanent te stoppen en een alternatieve behandeling te overwegen (indien nodig).

Er zijn fotosensibiliteitsreacties waargenomen bij patiënten die vandetanib kregen. Voorzichtigheid is geboden bij blootstelling aan de zon door beschermende kleding te dragen en/of zonnebrandcrème te gebruiken vanwege het mogelijke risico van fototoxiciteitsreacties die verband houden met de vandetanibbehandeling.

Lichte tot matige huidreacties kunnen symptomatisch worden behandeld of door een verlaging of onderbreking van de dosis.

Diarree

Diarree is zowel een ziekte-gerelateerd symptoom als een bekende bijwerking van vandetanib. Gebruikelijke anti-diarreemiddelen worden aanbevolen voor de behandeling van diarree. QTc en serumelektrolyten moeten vaker worden gecontroleerd. Als zich ernstige diarree (CTCAE graad 3-4) ontwikkelt, moet men met vandetanib stoppen totdat de diarree minder wordt. Na verbetering moet de behandeling met een verlaagde dosis worden hervat (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Bloedingen

Voorzichtigheid is geboden wanneer vandetanib wordt toegediend aan patiënten met hersenmetastasen, aangezien intracranieële bloedingen zijn gemeld.

Hartfalen

Bij patiënten die met vandetanib werden behandeld is hartfalen waargenomen. Tijdelijk of permanent stopzetten van de therapie kan nodig zijn bij patiënten met hartfalen. Dit is mogelijk niet omkeerbaar na het stoppen met vandetanib. Sommige gevallen waren dodelijk.

Hoge bloeddruk

Hoge bloeddruk, met inbegrip van een hypertensieve crisis, is waargenomen bij patiënten die met vandetanib behandeld werden. Patiënten moeten gecontroleerd worden op hypertensie en op afdoende wijze worden behandeld. Als de hoge bloeddruk door medische interventies niet afdoende kan worden behandeld, moet niet opnieuw met vandetanib worden begonnen totdat de bloeddruk medicamenteus onder controle is gebracht. Een verlaging van de dosis kan nodig zijn (zie rubriek 4.8).

Complicaties bij wondgenezing

Er zijn geen formele studies uitgevoerd naar het effect van vandetanib op wondgenezing. Er kan verminderde wondgenezing optreden bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die de VEGF-signaalroute remmen; dit is gemeld bij patiënten die vandetanib kregen. Hoewel het bewijs voor een optimale duur van behandelingsonderbreking voorafgaand aan geplande chirurgie zeer beperkt is, moet tijdelijke onderbreking van vandetanib gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan electieve chirurgie worden overwogen, op basis van individuele risico-batenbeoordeling. De beslissing om vandetanib te hervatten na een grote chirurgische ingreep dient te worden gebaseerd op het klinisch oordeel van adequate wondgenezing.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met Caprelsa wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Nierfalen

Nierfalen is gemeld bij patiënten die met vandetanib werden behandeld (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). Onderbreking, aanpassing of stopzetting van de dosis kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2).

De blootstelling aan vandetanib is verhoogd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. De startdosering vandetanib moet worden verlaagd tot 200 mg bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring ≥ 30 tot < 50 ml/min) en het QT-interval moet nauwlettend worden gecontroleerd.

Gebruik van vandetanib wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (klaring onder 30 ml/min) (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2). Er is geen informatie beschikbaar over patiënten met eindstadium nierziekte die dialyse nodig hebben.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Vandetanib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie (serumbilirubine meer dan 1,5 maal de normale bovengrens) aangezien er beperkte gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie en de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Farmacokinetische gegevens van vrijwilligers wijzen er op dat er geen verandering in de startdosering is vereist bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Verhogingen in alanineaminotransferase

Verhogingen in alanineaminotransferase komen vaak voor bij patiënten die met vandetanib worden behandeld. De verhogingen verdwijnen in de meeste gevallen tijdens het voortzetten van de behandeling, andere verdwijnen meestal na een 1- tot 2-weekse onderbreking in de behandeling. Periodieke controle van alanineaminotransferase wordt aanbevolen.

Interstitiële longziekte

Interstitiële longziekte (ILD) is waargenomen bij patiënten die met vandetanib worden behandeld en was in sommige gevallen dodelijk. Als zich bij een patiënt ademhalingsproblemen zoals dyspneu, hoesten en koorts voordoen moet de behandeling met vandetanib worden onderbroken en moet onmiddellijk onderzoek ingesteld worden. Als ILD wordt bevestigd moet het gebruik van vandetanib permanent worden gestaakt en moet de patiënt op de juiste wijze worden behandeld.

CYP3A4-inductoren

Het gelijktijdig gebruik van vandetanib met sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, Sint-Janskruid, carbamazepine, fenobarbital) moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

CTN minder dan 500 pg/ml

Het voordeel van vandetanib bij patiënten met CTN van minder dan 500 pg/ml is niet vastgesteld, en daarom moet het gebruik bij patiënten met CTN < 500 pg/ml zorgvuldig worden afgewogen vanwege de aan de behandeling verbonden risico's van vandetanib.

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op lengtemetingen bij ieder bezoek vertoonden alle kinderen en adolescenten in een pediatrie studie een lineaire groei tijdens de behandeling met vandetanib. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn bij pediatrie patiënten.

Waarschuingskaart voor patiënten

Alle artsen die Caprelsa voorschrijven moeten vertrouwd zijn met de artseninformatie en behandelrichtlijnen. De arts moet de risico's verbonden aan Caprelsa-therapie met de patiënt bespreken. De waarschuingskaart voor patiënten moet bij elk voorschrift overhandigd worden aan de patiënt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Effect van vandetanib op andere geneesmiddelen

Bij gezonde personen werd de blootstelling aan midazolam (CYP3A4 substraat) niet beïnvloed bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis vandetanib van 800 mg.

Vandetanib is een remmer van de organische kationtransporter 2 (OCT2). Bij gezonde personen met OCT2 wild type stegen de $AUC_{(0-t)}$ en C_{max} voor metformine (OCT2 substraat) met respectievelijk 74% en 50%, en daalde de CL_R van metformine met 52% bij gelijktijdige toediening van vandetanib. Een gepaste klinische opvolging en/of monitoring van de laboratoriumwaarden wordt aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig metformine en vandetanib krijgen toegediend en het is mogelijk dat deze patiënten een lagere dosis metformine nodig hebben.

Bij gezonde personen stegen de $AUC_{(0-t)}$ en C_{max} voor digoxine (P-gp substraat) met respectievelijk 23% en 29% bij gelijktijdige toediening als gevolg van de P-gp remming door vandetanib. Bovendien

kan het bradycardiale effect van digoxine het risico op QTc intervalverlenging en Torsade de Pointes door vandetanib doen toenemen. Daarom is een gepaste klinische opvolging en/of monitoring van de laboratoriumwaarden aanbevolen voor patiënten die gelijktijdig digoxine en vandetanib krijgen toegediend en het is mogelijk dat deze patiënten een lagere dosis digoxine nodig hebben (voor de monitoring van vandetanib zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Ten aanzien van andere P-gp substraten, zoals dabigatran, wordt klinische monitoring aanbevolen bij combinatie met vandetanib.

Effect van andere geneesmiddelen op vandetanib

Bij gezonde personen werd geen klinisch significante interactie waargenomen tussen vandetanib (enkelvoudige dosis van 300 mg) en de krachtige CYP3A4 remmer itraconazol (herhaalde doses van 200 mg, eenmaal daags). Bij gezonde mannelijke personen werd de blootstelling aan vandetanib met 40% gereduceerd wanneer het tegelijk met de krachtige CYP3A4-inductor rifampicine werd toegediend. Gelijktijdige toediening van vandetanib met krachtige CYP3A4 inductoren dient te worden vermeden.

Bij gelijktijdige toediening van omeprazol en vandetanib aan gezonde personen was voor vandetanib de C_{max} verminderd met 15% terwijl de $AUC_{(0-t)}$ niet veranderde. Noch de C_{max} noch de $AUC_{(0-t)}$ voor vandetanib veranderde bij gelijktijdige toediening met ranitidine. Daarom is er geen aanpassing van de dosis van vandetanib nodig wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met omeprazol of ranitidine.

Farmacodynamische interacties

Het via de gal uitscheiden van onveranderd vandetanib is één van de manieren waarop vandetanib wordt uitgescheiden. Vandetanib is geen substraat voor het multidrugresistentie-eiwit 2 (MRP2), p-glycoproteïne (Pgp) of borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen

Het is aangetoond dat vandetanib het ECG QTc-interval verlengt; Torsade de pointes werd in sommige gevallen gemeld. Het gelijktijdige gebruik van vandetanib en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval ook verlengen en/of Torsade de pointes veroorzaken, is gecontra-indiceerd of niet aanbevolen, afhankelijk van het bestaan van alternatieve behandelingen.

- Gecontra-indiceerde combinaties (zie rubriek 4.3): cisapride, erytromycine intraveneus (IV), toremifeen, mizolastine, moxifloxacin, arsenicum, antiaritmica van klasse IA en III
- Niet-aanbevolen combinaties: methadon, haloperidol, amisulpride, chloorpromazine, sulpiride, zuclopentixol, halofantrine, pentamidine en lumefantrine.

Als er geen geschikte alternatieve behandeling is, kunnen niet-aanbevolen combinaties met vandetanib worden toegediend met extra ECG-toezicht op het QTc-interval, evaluatie van elektrolyten en verdere controle bij het optreden of verslechteren van diarree.

Uit de resultaten van een farmacodynamisch en farmacokinetisch interactie-onderzoek bleek gelijktijdige toediening met ondansetron bij gezonde patiënten weinig effect te hebben op de farmacokinetiek van vandetanib, maar het had wel een klein, additief effect op het verlengen van het QTc-interval met ongeveer 10 ms. Daarom is gelijktijdig gebruik van ondansetron met vandetanib niet aanbevolen. Indien ondansetron tegelijk met vandetanib wordt toegediend, is een striktere controle van serumelektrolyten en ECG's en een daadkrachtige aanpak van afwijkingen vereist.

Vitamine-K-antagonisten

Wegens het toegenomen risico op trombose bij patiënten met kanker worden antistollingsmiddelen vaak gebruikt. Met inachtneming van de hoge intra-individuele variabiliteit van de respons op antistolling, en de mogelijkheid van interactie tussen vitamine-K-antagonisten en chemotherapie,

wordt een veelvuldiger controle van de INR (International Normalised Ratio) aanbevolen, als wordt besloten om de patiënt met vitamine-K-antagonisten te behandelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal vier maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van vandetanib tijdens zwangerschap. Zoals te verwachten uit de farmacologische werking heeft vandetanib belangrijke effecten op alle stadia van de vrouwelijke voortplanting bij ratten vertoond (zie rubriek 5.3).

Als vandetanib wordt gebruikt tijdens zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens de behandeling met vandetanib moet zij op de hoogte worden gebracht van de mogelijke foetale afwijkingen of het verlies van de vrucht. Behandeling mag alleen worden voortgezet bij zwangere vrouwen als het mogelijke voordeel voor de moeder groter is dan het risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over het gebruik van vandetanib door vrouwen die borstvoeding geven. Vandetanib en/of de metabolieten daarvan worden in de melk bij ratten uitgescheiden en gevonden in het plasma van de jongen na toediening aan zogende ratten (zie rubriek 5.3).

Het geven van borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens vandetanib therapie.

Vruchtbaarheid

Vandetanib had geen effect op de mannelijke vruchtbaarheid bij ratten maar verminderde wel de vruchtbaarheid van de vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

Het effect op de voortplanting van pediatrische patiënten die met vandetanib behandeld worden, is niet bekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van vandetanib op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. Er is echter vermoeidheid en wazig zien gerapporteerd en patiënten die deze symptomen ervaren dienen voorzichtig te zijn bij het rijden en het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen zijn diarree, rash, nausea, hypertensie en hoofdpijn.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn in klinisch onderzoek vastgesteld bij patiënten die vandetanib als behandeling voor MTC ontvangen en in de post-marketing-setting. De frequentie is weergegeven in Tabel 2, Bijwerkingen, met gebruik van de Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III) en gerangschikt per MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC), met de aanbevolen terminologie en dan gerangschikt op frequentie. Frequenties van voorkomen van bijwerkingen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen en systeem/orgaanklasse				
Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Nasofaryngitis, bronchitis, hogeluchtweg-infecties, urineweginfecties	Pneumonie, sepsis, griep, cystitis, sinusitis, laryngitis, folliculitis, furunkel, schimmelinfectie, pyelonefritis	Appendicitis, stafylokokkeninfectie, diverticulitis, cellulitis, buikwandabces	
<i>Endocriene aandoeningen</i>		Hypothyreoïdie		
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Verminderde eetlust, hypocalciëmie	Hypokaliëmie, hypercalciëmie, hyperglykemie, uitdroging, hyponatriëmie	Ondervoeding	
<i>Psychische stoornissen</i>	Insomnia, depressie	Angst		
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn, paresthesie, dysesthesie, duizeligheid	Tremor, lethargie, bewustzijnsverlies, evenwichtsstoornissen, dysgeusie	Convulsies, clonus, hersenoedeem	
<i>Oogaandoeningen</i>	Gezichtsvermogen wazig, hoornvlies-structuurveranderingen (waaronder corneaneerslag en cornea-opaciteit)	Gezichtsvermogen afgenomen, halovisie, fotopsie, glaucoom, conjunctivitis, droog oog, keratopathie	Cataract, accommodatiestoornissen	
<i>Hartaandoeningen</i>	Verlenging van het ECG QTc-interval(*) (**)		Hartfalen, acuut hartfalen, frequentie- en ritmeaandoeningen, hartgeleidingsstoornissen, ventriculaire aritmie en hartstilstand	
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>	Hypertensie	Hypertensieve crisis, ischemische cerebrovasculaire aandoeningen		Aneurysma's en arteriële dissecties
<i>Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Bloedneus, haemoptysis, pneumonitis	Respiratoir falen, aspiratiepneumonie	
<i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>	Abdominale pijn, diarree, nausea, braken, dyspepsie	Colitis, droge mond, stomatitis, dysfagie, constipatie, gastritis, gastro-intestinale bloeding	Pancreatitis, peritonitis, ileus, gastro-intestinale perforatie, fecale incontinentie	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		Cholelithiase		
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	Fotosensitiviteitsreactie, rash en andere	Palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom, alopecia	Bulleuze dermatitis	Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale

	huidreacties (zoals acne, droge huid, dermatitis, pruritus), nagel-aandoeningen			necrolyse (***), erythema multiforme
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>	Proteïnurie, nefrolithiase	Dysurie, hematurie, nierfalen, pollakiurie, dringende urinelozing	Chromaturie, anurie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Asthenie, vermoeidheid, pijn, oedeem	Pyrexie	Verstoorde heling	
<i>Onderzoeken</i>	Verlengd ECG QTc-interval	Verhoogd serum-ALAT en -ASAT, gewicht verlaagd, verhoogd bloedcreatinine	Verhoogde hemoglobine, verhoogde serumamylase	

* 13,4% van de vandetanib-patiënten had QTc (Bazett) \geq 500 ms vergeleken met 1,0% van de placebopatiënten. QTcF-verlenging was > 20 ms bij meer dan 91% van de patiënten, > 60 ms bij 35%, > 100 ms bij 1,7%. Bij 8% van de patiënten werd de dosis verlaagd wegens QTc-verlenging.

** inclusief twee sterfgevallen van patiënten met QTc > 550 ms (één door sepsis en één door hartfalen)

*** zie rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Gevalen van Torsade de pointes, interstitiële longziekte (soms fataal) en PRES (RPLS) hebben zich voorgedaan bij patiënten die werden behandeld met vandetanib-monotherapie. De verwachting is dat deze bijwerkingen zich soms voor kunnen doen bij patiënten die met vandetanib voor MTC worden behandeld.

Oogaandoeningen zoals wazig gezichtsvermogen komen vaak voor bij patiënten die werden behandeld met vandetanib voor MTC. Uit gepland spleetlamponderzoek is gebleken dat cornea-opaciteit (vortexkeratopathieën) voorkomt bij de behandelde patiënten; routinematig spleetlamponderzoek is echter niet vereist voor patiënten die vandetanib krijgen.

Bij verschillende blootstellingsduren, waren de mediane hemoglobineconcentraties bij met vandetanib behandelde patiënten verhoogd met 0,5-1,5 g/dl ten opzichte van de concentraties vóór de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Pediatrie patiënten:

Klinische onderzoeksgegevens over het gebruik van vandetanib bij pediatrie patiënten met MTC (zie rubriek 5.1) verkregen tijdens de ontwikkeling van het geneesmiddel zijn beperkt tot 16 patiënten in de leeftijd van 9 tot 17 jaar met erfelijke medullaire schildklierkanker (Studie IRUSZACT0098). Ondanks de beperkte omvang van de studie, die te wijten is aan de zeldzaamheid van het voorkomen van MTC bij kinderen, wordt de studie toch als representatief voor de doelgroep beschouwd. De bevindingen omtrent veiligheid afkomstig uit deze studie komen overeen met het veiligheidsprofiel van vandetanib bij volwassen patiënten met MTC. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid op lange termijn bij pediatrie patiënten.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling in het geval van een overdosis vandetanib en mogelijke symptomen van een overdosis zijn niet vastgesteld. In studies met gezonde vrijwilligers en bij patiënten is een toename in de frequentie en ernst van sommige bijwerkingen, zoals rash, diarree en hoge bloeddruk waargenomen bij meervoudige doses van of hoger dan 300 mg. Daarnaast moet er rekening worden gehouden met de mogelijkheid op QTc-verlenging en Torsade de pointes. Hogere vandetanib doses dan 150 mg/m² werden niet gebruikt in klinische studies met pediatrische patiënten.

Bijwerkingen geassocieerd met overdosering moeten symptomatisch worden behandeld; vooral ernstige diarree moet op passende wijze worden behandeld. In het geval van een overdosis moet verdere toediening worden onderbroken, en passende maatregelen moeten worden genomen om zeker te stellen dat een bijwerking zich niet heeft voorgedaan, d.w.z. een ECG, binnen 24 uur om QTc-verlenging vast te kunnen stellen. Bijwerkingen geassocieerd met overdosering kunnen langer aanhouden wegens de lange halfwaardetijd van vandetanib (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EX04

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Vandetanib is een krachtige remmer van de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor-2 (VEGFR-2, ook bekend als 'kinase insert domain containing receptor' [KDR]), epidermale groeifactorreceptor (EGFR) en RET-tyrosinekinases. Vandetanib is ook een sub-micromolaire remmer van de vasculaire endotheliale receptor-3-tyrosinekinase.

Vandetanib remt de door VEGF gestimuleerde endotheliale celmigratie, proliferatie, overleving en vorming van nieuwe bloedvaten in *in vitro* modellen van angiogenese. Bovendien remt vandetanib de door epidermale groeifactor (EGF) gestimuleerde EGF-receptortyrosinekinase in tumorcellen en endotheelcellen. Vandetanib remt de EGFR-afhankelijke cel-proliferatie en overleving van cellen *in vitro*. Vandetanib remt ook zowel wild-type als het merendeel van gemuteerde, geactiveerde vormen van RET, en remt significant de proliferatie van MTC-cellijnen *in vitro*.

Toediening van vandetanib *in vivo* verminderde de tumorcel-geïnduceerde angiogenese, tumorbloedvatpermeabiliteit, tumormicrovatdichtheid en remde tumorgroei van een scala aan menselijke xeno-transplantaattumormodellen in athymische muizen. Vandetanib remde *in vivo* ook de groei van MTC-xeno-transplantaattumoren.

Het precieze werkingsmechanisme van vandetanib bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde MTC is niet bekend.

Klinische werkzaamheid bij volwassenen

Klinische gegevens van MTC

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek (Studie 58) werd uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van 300 mg vandetanib ten opzichte van placebo aan te tonen. Deze studie omvatte 331 patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde MTC. Alleen patiënten met CTN \geq 500 pg/ml (conventionele eenheden) of \geq 146,3 pmol/l (internationale standaardeenheden) werden in de studie opgenomen. Van de patiënten die in de studie waren ingesloten, hadden er 10 die vandetanib kregen, en 4 die een placebo kregen (4% van alle patiënten), een Wereldgezondheidsorganisatieprestatiestatusscore (WHO PS) van \geq 2, en 28 (12,1%) patiënten die

vandetanib kregen en 10 (10,1%) die een placebo kregen hadden een hartfunctiestoornis. Hartfunctiestoornis was gedefinieerd als patiënten met een bestaande cardiovasculaire abnormaliteit.

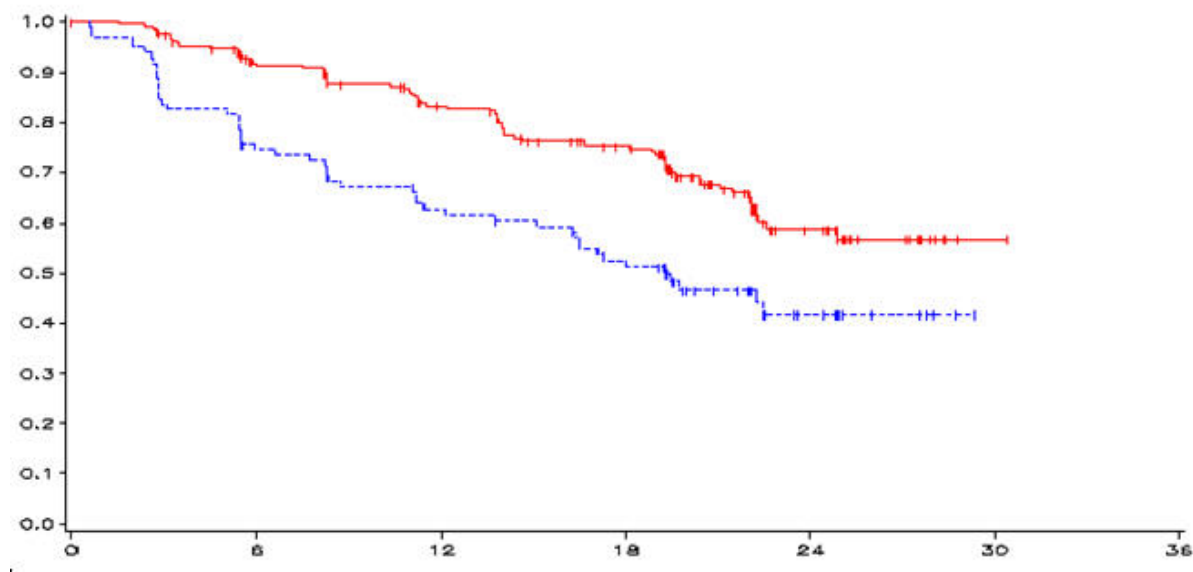
Het primaire doel van deze studie was om een verbetering van de progressievrije overleving (PFS) met vandetanib ten opzichte van placebo aan te tonen. De secundaire eindpunten waren de evaluatie van het totale objectieve-responspercentage (ORR), het percentage ziektecontrole (DCR) gedefinieerd als partiële respons (PR), volledige respons (CR) of een stabiele ziekte (SD) van tenminste 24 weken, de duur van de respons (DOR), tijd tot verergering van de pijn op basis van de 'Brief Pain Inventory' (BPI) schaal voor ergste pijn, en de totale overleving (OS). Het primaire eindpunt PFS en de ORR en DCR waren gebaseerd op gecentraliseerde, onafhankelijk geblindeerde beoordeling van de beeldgegevens. De biochemische respons op vandetanib ten opzichte van placebo, zoals gemeten met CTN en CEA, werd ook als secundair eindpunt beoordeeld.

Patiënten werden met vandetanib of placebo behandeld tot het bereiken van objectieve ziekteprogressie. Wanneer volgens de beoordeling van de onderzoeker een objectieve ziekteprogressie was bereikt, werden de patiënten uit de geblindeerde onderzoeksbehandeling gehaald en de mogelijkheid gegeven om open label vandetanib te krijgen. Achtentwintig van de 231 patiënten (12,1%) die vandetanib kregen en 3 van de 99 (3,0%) die een placebo kregen stakten de behandeling vanwege een bijwerking. Veertien van de 28 patiënten (50%) die met vandetanib stakten vanwege een bijwerking stopten zonder een verlaging van de dosis. Voor vijf van de 6 patiënten (83%) met matige nierinsufficiëntie die met vandetanib werden behandeld werd de dosis verlaagd tot 200 mg wegens een bijwerking; voor 1 patiënt moest de dosis verder worden verlaagd tot 100 mg.

De resultaten van de primaire analyse van de PFS toonden een statistisch significante verbetering in PFS bij patiënten die naar vandetanib gerandomiseerd waren, vergeleken met placebo (Hazard Ratio (HR) = 0,46; 95% Betrouwbaarheidsinterval (CI) = 0,31-0,69; p=0,0001).

De mediane PFS van patiënten die naar vandetanib gerandomiseerd waren was niet bereikt; echter, op basis van de statistische modellering van de gegevens die tot het 43^{ste} percentiel zijn waargenomen, wordt de mediane PFS voorspeld 30,5 maanden te zijn, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 25,5 tot 36,5 maanden. De mediane PFS voor patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo was 19,3 maanden. Na 12 maanden was het aantal patiënten dat nog in leven en progressie-vrij was 192 (83%) voor patiënten die naar vandetanib gerandomiseerd waren en 63 (63%) voor patiënten die gerandomiseerd waren naar placebo. In de vandetanib-groep was er progressie bij in totaal 73 (32%) patiënten; 64 (28%) daarvan hadden volgens evaluatiecriteria voor respons in vaste tumoren (RECIST) progressie en 9 (4%) waren overleden in afwezigheid van progressie. De overige 158 patiënten (68%) werden voor de PFS-analyse gecensureerd. In de placebo-groep was er progressie bij in totaal 51 (51%) patiënten; 46 (46%) had progressie volgens RECIST en 5 (5%) waren overleden in afwezigheid van progressie. De overige 49 patiënten (49%) werden voor de PFS-analyse gecensureerd.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van PFS



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

_____ vandetanib 300 mg, ----- placebo, y-as = PFS, x-as = tijd in maanden, n-vandetanib = aantal risicopatiënten met vandetanib, n-placebo = aantal risicopatiënten met placebo

HR = 0,46, 95% CI (0,31-0,69), p = 0,0001

PFS	N	Mediaan PFS	HR	95% CI	p waarde
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Niet bereikt (voorspeld 30,5 maand)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 maand			

De overlevingsstatus en de mediane totale overleving (81,6 maanden in de vandetanib-groep en 80,4 maanden in de placebo-groep) waren vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen. Er was geen statistisch significant verschil in de finale OS (HR 0,99, 95,002% CI 0,72, 1,38, p=0,9750). De resultaten moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens het hoge percentage van patiënten in de placebo-groep die overgingen naar open-label vandetanib (79,0% [79/100] van de patiënten).

De meeste patiënten (95%) hadden gemetastaseerde ziekte. Veertien patiënten die met vandetanib werden behandeld en 3 patiënten die placebo kregen hadden alleen niet-reseceerbare lokaal gevorderde ziekte. De klinische ervaring met vandetanib, bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde ziekte en zonder metastase, is beperkt.

Voor vandetanib werden statistisch significante voordelen waargenomen met betrekking tot de secundaire eindpunten van het responspercentage, percentage ziektecontrole en biochemische respons.

Tabel 3: Samenvatting van andere werkzaamheidsbevindingen in studie 58

ORR^a	N	Respon- percentage	OR^b	95% CI	p-waarde
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR^a	N	Respon- percentage	OR^b	95% CI	p-waarde
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
CTN-respons	N	Respon- percentage	OR^b	95% CI	p-waarde
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
CEA-respons	N	Respon- percentage	OR^b	95% CI	p-waarde
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
ALGEHELE OVERLEVING	N	Mediane OS	HR^c	95% CI	p-waarde
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 maanden	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 maanden			

a Totale responspercentage = volledige + partiële respons. Percentage ziektecontrole = responspercentage + stabiele ziekte bij 24 weken. Intentie-tot-behandelen (ITT) analyse omvat patiënten die open label vandetanib kregen voordat de progressie was vastgesteld bij centrale analyse.

b OR=Odds Ratio (kansverhouding). Een waarde > 1 is in het voordeel van vandetanib. De analyse was uitgevoerd met gebruik van een logistisch regressiemodel met behandeling als de enige factor.

c HR= Hazard Ratio (hazardratio). Een waarde <1 is in het voordeel van vandetanib. De analyse werd uitgevoerd aan de hand van een log-ranktest met behandeling als enige factor.

N = Aantal voorvallen/aantal gerandomiseerde patiënten

Er werd een statistisch significant voordeel waargenomen voor vandetanib voor het secundaire eindpunt van tijd tot verslechtering van de pijn (afgeleid als een samengesteld eindpunt waarbij gebruik wordt gemaakt van de ergste pijnscore van BPI en door de patiënt gemeld gebruik van opioïde pijnstillers) (vandetanib 49%, placebo 57% HR 0,61, CI 97,5%: 0,43-0,87, p < 0,006: 8 vs 3 maanden). Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen voor het verkennend eindpunt van diarree (gemeld als stoelgangfrequentie).

RET-mutatie-status

Heranalyse van de RET-mutatie-status in Studie 58

In Studie 58 werd aanvankelijk getest op RET-mutaties met behulp van de op de Polymerase Chain Reaction (PCR) gebaseerde Amplification Refractory Mutation System (ARMS) test voor de M918T-mutatie, en bij alle sporadische patiënten waarvan DNA beschikbaar was (297/298) werd direct DNA sequencing gebruikt voor mutaties in exons 10, 11, 13, 14, 15 en 16 (plaats van de M918T-mutatie). Voor heranalyse van monsters zonder M918T-mutatie werden de RET-sequenties verrijkt met behulp van een aangepast Agilent SureSelect-reagens en gesequencet op een Illumina-sequencer. De gegevensverwerking en geautomatiseerde bepaling van RET-varianten werden uitgevoerd met de

Broad Genome Analysis ToolKit (GATK)-pipeline met handmatige curatie van moeilijke gevallen met behulp van de Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Aanvankelijk werd er bij 79 patiënten geen M918T-mutatie geïdentificeerd. Van deze 79 patiënten hadden er 69 voldoende weefselmonster voor een post-hoc heranalyse van de RET-mutatie-status op basis van nieuwe beschikbare tests. De meeste patiënten werden geherclassificeerd als RET-gemuteerd (52/69) en bij 17/69 patiënten werd er geen RET-mutatie (M918T of andere) gedetecteerd (11 met vandetanib en 6 met placebo). De patiënten die als RET-gemuteerd waren geherclassificeerd (N = 52), werden samengevoegd met de 187 patiënten die aanvankelijk als RET-gemuteerd waren geïdentificeerd. Dit resulteerde in een totaal aantal van 239 RET-gemuteerde patiënten (172 behandeld met vandetanib en 67 behandeld met placebo). De resultaten waren gebaseerd op een geblindeerde centrale beoordeling van de beeldvorming.

Tabel 4: Werkzaamheidseindpunten bij RET-gemuteerde patiënten

Werkzaamheids-eindpunt (vandetanib vs placebo)	Patiënten met een RET-mutatie (n=239)
Objectieve responspercentage	51,7 % vs 14,9 %
Eindpunt werkzaamheid PFS HR (95%) betrouwbaarheidsinterval	0,46 (0,29, 0,74)
2-jaarlijks PFS-percentage	55,7 % vs 40,1 %

Klinische werkzaamheid bij pediatrische patiënten

Een fase I/II monocenter, open-label studie met één onderzoeksgroep (Studie IRUSZACT0098) evalueerde de werking van vandetanib bij 16 patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde erfelijke MTC. De patiënten hadden bij aanvang van de studie de volgende kenmerken: gemiddelde leeftijd 14,2 jaar (van 9 tot 17 jaar), 50% vrouw, 50% man, 93,8% blank, 26,7% hispanic en 6,3% zwart. De meeste patiënten (81,3%) hadden een volledige of gedeeltelijke thyroïdectomie ondergaan alvorens aan de studie deel te nemen. De beginndosis vandetanib was 100 mg/m²/dag voor alle patiënten, behalve voor één patiënt die begon met een dosis van 150 mg/m²/dag. Na een goede verdraagbaarheid van de eerste 1-2 behandelingscycli (1 cyclus = 28 dagen) zetten de overgebleven patiënten de behandeling voort met een dosis van 100 mg/m². Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was ORR (objectieve-responspercentage) volgens RECIST (evaluatiecriteria voor respons in vaste tumoren) v 1.0. Het vastgestelde objectieve-responspercentage was 43,8%, waarbij alle respons partieel was. 31,3% van de patiënten had een stabiele ziekte van ten minste 8 weken. Het percentage ziektecontrole inclusief beste respons of stabiele ziekte \geq 24 weken was 75,0%. Er is geen ervaring met Caprelsa bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 8 jaar in deze studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absorptie van vandetanib na orale toediening is langzaam waarbij piekplasmaconcentraties meestal worden bereikt na een mediane duur van 6 uur, met een bereik van 4 - 10 uur, na de toediening. Vandetanib accumuleert ongeveer 8-voudig na meervoudige doseringen met een steady-state die na ongeveer 2 maanden wordt bereikt.

Distributie

Vandetanib bindt zich aan menselijk serumalbumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne met een *in vitro* eiwitbinding van ongeveer 90%. De gemiddelde eiwitbinding was 93,7% (bereik 92,2 tot 95,7%) in *ex-vivo* plasmamonsers van patiënten met colorectale kanker bij steady-state blootstelling na 300 mg

eenmaal daags. De farmacokinetiek van vandetanib bij de 300 mg-dosis in MTC-patiënten wordt gekarakteriseerd door een distributievolume van ongeveer 7450 liter.

Biotransformatie

Na orale toediening van ¹⁴C-vandetanib werd onveranderde vandetanib en de metabolieten vandetanib-N-oxide en N-desmethyl-vandetanib in plasma, urine en ontlasting aangetroffen. Een glucuronideconjugaat werd als een minder belangrijke metaboliet alleen in de ontlasting gevonden. N-desmethyl-vandetanib wordt voornamelijk geproduceerd door CYP3A4, en vandetanib-N-oxide door flavine-bevattende mono-oxygenase-enzymen (FM01 en FMO3). N-desmethyl-vandetanib en vandetanib-N-oxide circuleren met concentraties van ongeveer 11% en 1,4% van die van vandetanib.

Eliminatie

De farmacokinetiek van vandetanib bij de 300 mg-dosis in MTC-patiënten wordt gekenmerkt door een klaring van ongeveer 13,2 liter per uur en een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 19 dagen. Gedurende een 21-daagse collectieperiode werd na een enkelvoudige dosis ¹⁴C-vandetanib ongeveer 69% teruggevonden, waarvan 44% in de ontlasting en 25% in de urine. Uitscheiding van de dosis was langzaam en verdere uitscheiding na 21 dagen verloopt naar verwachting op basis van de plasmahalfwaardetijd.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

Een farmacokinetische studie met een enkelvoudige dosis bij vrijwilligers gaf aan dat de blootstelling aan vandetanib verhoogd is (tot 1,5 maal, 1,6 maal en 2 maal zo hoog) bij respectievelijk patiënten met lichte, matige en ernstige nierinsufficiëntie, in vergelijking tot personen met een normale nierfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

Leverfunctiestoornis

Een farmacokinetische studie met een enkelvoudige dosis bij vrijwilligers gaf aan dat leverinsufficiëntie de blootstelling aan vandetanib niet beïnvloedde. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met een leverinsufficiëntie (serumbilirubine hoger dan 1,5 keer de normale bovengrens) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Effect van voedsel

De blootstelling aan vandetanib wordt niet beïnvloed door voedsel.

Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten

De farmacokinetische parameters van vandetanib bij pediatrische MTC-patiënten van 9 tot 17 jaar waren gelijkaardig aan die bij volwassenen. De blootstelling aan vandetanib bij kinderen van 5 tot 8 jaar die glioomindicaties vertoonden, was vergelijkbaar met MTC-patiënten van 9 tot 18 jaar. Bij pediatrische patiënten levert een dosis van 100 mg/m²/dag van de geïndiceerde dosering (gebaseerd op het BSA) een gelijkaardige blootstelling op als die verkregen wordt bij volwassenen met een dosis van 300 mg per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vandetanib is niet mutageen of clastogeen gebleken.

In toxiciteitsstudies met herhaalde doseringen gedurende maximaal 9 maanden omvatten de effecten braken, gewichtsverlies en diarree bij honden, epifyse-dysplasie bij jonge honden en ratten met open groeischijven. In ratten werden effecten op tanden, nieren en huid gezien. Deze bevindingen traden op bij klinisch relevante plasmaconcentraties, waren grotendeels omkeerbaar binnen 4 weken na het beëindigen van de toediening en waren toe te schrijven aan de remming van de vasculaire endotheliale groeifactorreceptor (VEGFR) of EGFR.

De effecten die in andere studies werden waargenomen waren onder andere remming van de menselijke ether-à-go-go gerelateerde gen- (hERG-) stroom en verlenging van het QTc-interval bij

honden. Verhoging van de systolische en diastolische bloeddruk werd bij ratten en honden waargenomen. In muizen is aangetoond dat vandetanib wondgenezing vertraagt maar niet verhindert. Vandetanib toonde ook aan potentieel fototoxisch te zijn in een *in vitro* cytotoxiciteitstest. In een diermodel voor wondgenezing hadden muizen, die vandetanib kregen, verminderde huid-breeksterkte in vergelijking met de controlegroep. Dit wijst er op dat vandetanib wondheling vertraagt maar niet verhindert. Het juiste interval tussen het staken van een behandeling met vandetanib en daaropvolgende electieve chirurgie, nodig om de risico's van verminderde wondgenezing te voorkomen is nog niet vastgesteld. In klinisch onderzoek onderging een klein aantal patiënten een operatie terwijl ze met vandetanib werden behandeld en er waren geen gemelde complicaties met betrekking tot wondgenezing.

Reproductietoxiciteit

Vandetanib had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten. In een vrouwelijk vruchtbaarheidsonderzoek was er een tendens naar toenemende onregelmatigheid in de oestruscyclus, een lichte afname van het aantal zwangerschappen en een toename van implantatieverlies. In een toxiciteitsonderzoek bij herhaalde dosering bij ratten met herhaalde doseringen was er een afname in het aantal *corpora lutea* in de eierstokken van ratten die gedurende 1 maand vandetanib kregen toegediend.

Bij ratten werd embryofoetale toxiciteit waargenomen, vertraagde ontwikkeling van de foetus, afwijkingen in de bloedvaten van het hart en vroegtijdige ossificatie van sommige schedelbeenderen. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij de rat veroorzaakte vandetanib een toename in het verlies van de foetus en een afname in de groei van de jongen na de geboorte, bij doseringen die maternale toxiciteit tijdens de zwangerschap en/of lactatie veroorzaken. Vandetanib werd uitgescheiden in de melk van ratten en gevonden in het plasma van de jongen na toediening aan zogende ratten.

Carcinogeniteit

Vandetanib vertoonde geen potentieel carcinogeen effect in een 6 maanden durend carcinogeniciteitsonderzoek in transgene rasH2-muizen. Een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek in ratten werd beperkt door een lage overleving in de hooggedoseerde vrouwelijke groep en een beperkte blootstelling aan vandetanib van de dieren; in de overblijvende dieren werden er echter geen carcinogene effecten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Calciumwaterstoffosfaatdihydraat
Microkristallijn cellulose
Crospovidon (type A)
Povidon (K 29-32)
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Macrogol (300)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Alu blisterverpakkingen, afgesloten met aluminiumfolie, elk met 30 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 januari 2019

Datum van laatste verlenging: 15 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór het op de markt brengen van CAPRELSA in elke lidstaat, moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de inhoud en opmaak van het educatieve programma - inclusief communicatiemedia, distributiewijze en elk ander aspect van het programma - overeenkomen met de nationaal bevoegde instantie.

De vergunninghouder moet in elke lidstaat waar Caprelsa in de handel gebracht wordt, ervoor zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/zorgverleners die naar verwachting CAPRELSA zullen voorschrijven, verdelen en gebruiken, toegang hebben tot of voorzien worden van een **Educatiepakket** met als inhoud:

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

- De samenvatting van de productkenmerken (SKP);
- Het educatief materiaal, met inbegrip van:
 - Informatie over de risico's geassocieerd met CAPRELSA:
 - QTc-verlenging en Torsade de pointes
 - posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)
 - afwijkende ontwikkeling van de tanden en botten bij pediatrische patiënten
 - medicatiefouten in de pediatrische populatie
 - De handleiding voor de arts inzake dosering en monitoring bij pediatrische patiënten;
- De handleiding inzake dosering en monitoring voor pediatrische patiënten en hun zorgverleners;
- De bijsluiter;
- De waarschuwingskaart voor patiënten.

Patiënten/zorgverleners

- De handleiding inzake dosering en monitoring voor pediatrische patiënten en hun zorgverleners;
- De bijsluiter;
- De waarschuwingskaart voor patiënten.

Het educatief materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende hoofdzaken bevatten:

QTc-verlenging en Torsade de pointes

- CAPRELSA verlengt het QTc-interval en kan Torsade de pointes en plotseling overlijden veroorzaken
- Een behandeling met CAPRELSA mag niet worden opgestart bij patiënten:
 - Waarvan het ECG QTc-interval langer is dan 480 msec
 - Die een aangeboren lang QTc-syndroom hebben
 - Die een voorgeschiedenis van Torsade de pointes hebben tenzij alle risicofactoren die bijdragen aan Torsade de pointes verholpen zijn
- De noodzaak voor een ECG, serumspiegels van kalium, calcium, magnesium en schildklierstimulerend hormoon (TSH), en de tijdstippen wanneer en omstandigheden waarbij deze moeten worden bepaald;
- Patiënten die één enkele waarde van minstens 500 msec van gecorrigeerd ECG QTc-interval ontwikkelen, moeten stoppen met het innemen van CAPRELSA. De toediening kan worden hervat met een lagere dosis nadat bevestigd is dat het ECG QTc-interval weer dezelfde waarde heeft als vóór de behandeling en de eventuele verstoring van de elektrolytenbalans is gecorrigeerd;
- Als de QTc duidelijk toeneemt maar onder de 500 msec blijft, moet een cardioloog worden geraadpleegd;
- Details van geneesmiddelen waarvan de gelijktijdige toediening met CAPRELSA ofwel gecontra-indiceerd is of niet aanbevolen is;
- De rol en het gebruik van de waarschuwingskaart voor patiënten.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES), ook bekend als reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS)

- Er moet rekening worden gehouden met PRES bij elke patiënt met toevallen, hoofdpijn, zichtstoornissen, verwardheid of veranderde geestestoestand. Als een patiënt lijdt aan toevallen, verwardheid of veranderde geestestoestand moet een MRI van de hersenen worden gemaakt;

- De noodzaak om patiënten te adviseren over het risico van verlengd QTc en PRES en de noodzaak om ze te informeren over de symptomen en klachten waarop moet worden gelet en wat dan gedaan moet worden;
- De rol en het gebruik van de waarschuwingskaart voor patiënten.

Afwijkende ontwikkeling van de tanden en botten bij pediatrie patiënten

- In klinische studies bij kinderen en adolescenten werd aangetoond dat vandetanib geen negatief effect heeft op de lineaire groei;
- Vandetanib vertoonde een negatief effect op groeiweefsel dat steunt op vascularisatie zoals tanden en groeischijven in niet-klinische studies;
- In de pediatrie populatie moet nauwgezet gecontroleerd worden op afwijkingen in de ontwikkeling van tanden en botten;

Medicatiefouten in de pediatrie populatie

De **handleiding voor de arts inzake dosering en monitoring bij pediatrie patiënten** moet de volgende hoofdzaken bevatten:

- Hoe de dosis CAPRELSA voor baby's en adolescenten wordt berekend
- De doseringsschema's volgens het lichaamsoppervlak van de patiënt (BSA), inclusief een visuele voorstelling van het doseringsschema van twee weken volgens BSA;
- Hoe CAPRELSA wordt gebruikt / toegediend
- Instructies over een juist gebruik van de handleiding inzake dosering en monitoring en de dagelijkse tracker voor pediatrie patiënten en hun zorgverleners.

De **handleiding inzake dosering en monitoring voor patiënten en hun zorgverleners** moet de volgende hoofdzaken bevatten:

- Wat CAPRELSA is, waarvoor het wordt gebruikt en hoe het wordt toegediend;
- Hoe de dosis CAPRELSA wordt berekend;
- Welke bijwerkingen geassocieerd worden met CAPRELSA en welke controles verzocht worden;
- Hoe de dagelijkse tracker tabel gebruikt moet worden (inclusief voorbeelden van een ingevulde dagelijkse tracker);
- De algemene dagelijkse tracker voor 14 dagen en blanco kopieën van de dagelijkse tracker.

De **waarschuwingskaart voor patiënten** moet de volgende hoofdzaken bevatten:

- Informatie over de risico's van QTc-verlenging, Torsades de pointes en Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES);
- De tekenen of symptomen van de veiligheidsrisico's en wanneer het advies van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg ingewonnen moet worden
- Dat de behandeling met CAPRELSA niet stopgezet mag worden, noch de dosis aangepast mag worden zonder de voorschrijver te raadplegen;
- De contactgegevens van de voorschrijver van CAPRELSA.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caprelsa 100 mg filmomhulde tabletten
vandetanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg vandetanib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/749/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Caprelsa 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caprelsa 100 mg tabletten
vandetanib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caprelsa 300 mg filmomhulde tabletten
vandetanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg vandetanib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/749/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Caprelsa 300 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Caprelsa 300 mg tabletten
vandetanib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Genzyme Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Caprelsa 100 mg filmomhulde tabletten Caprelsa 300 mg filmomhulde tabletten Vandetanib

In aanvulling op deze bijsluiter krijgt u de waarschuwingskaart voor patiënten, die belangrijke veiligheidsinformatie bevat die u moet weten voordat u Caprelsa krijgt en tijdens de behandeling met Caprelsa.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter en de waarschuwingskaart voor patiënten. Misschien heeft u ze later weer nodig.
- Het is belangrijk dat u de waarschuwingskaart gedurende de behandeling bij u houdt.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Caprelsa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Caprelsa en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Caprelsa is een behandeling voor volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar met:

Een soort medullaire schildklierkanker dat “RET (Rearranged during Transfection)-mutant” wordt genoemd en niet met een operatie kan worden verwijderd of zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam.

Caprelsa werkt door de groei van nieuwe bloedvaten in tumoren (kanker) te vertragen. Dit beperkt de toevoer van voedsel en zuurstof naar de tumor. Caprelsa kan ook rechtstreeks op kankercellen inwerken door ze te doden of hun groei te vertragen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een aangeboren hartprobleem dat 'congenitaal lang QTc-syndroom' heet. Dit kan worden gezien op een elektrocardiogram (ECG).
- U geeft borstvoeding.
- U gebruikt één of meerdere van de volgende geneesmiddelen: arsenicum, cisapride (ter behandeling van brandend maagzuur), erytromycine intraveneus en moxifloxacin (ter behandeling van infecties), toremifeen (ter behandeling van borstkanker), mizolastine (ter behandeling van allergieën), antiaritmica van klasse IA en III (ter regulering van het hartritme).

U mag Caprelsa niet innemen als ten minste één van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Raadpleeg uw arts als u twijfelt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- Als u gevoelig voor zonlicht bent. Sommige mensen die Caprelsa innemen worden gevoeliger voor zonlicht. Dit kan leiden tot zonnebrand. Als u Caprelsa inneemt dient u zich, als u naar buiten gaat, altijd te beschermen met zonnebrandcrème en door het dragen van kleding, om blootstelling aan de zon te voorkomen.
- Als u hoge bloeddruk heeft.
- Als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- Als u een chirurgische ingreep moet ondergaan. Uw arts kan overwegen om Caprelsa te stoppen als u een grote chirurgische ingreep zult ondergaan, omdat Caprelsa van invloed kan zijn op de wondgenezing. Zodra voldoende wondgenezing is vastgesteld, kan weer gestart worden met Caprelsa.
- Als u nierproblemen heeft.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR's) gemeld, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) tijdens behandeling met vandetanib. Stop het gebruik van Caprelsa en roep onmiddellijk medische hulp in als u klachten van deze ernstige huidreacties opmerkt zoals beschreven in rubriek 4.

Het is nodig om de RET-status van uw kanker te bepalen voordat uw behandeling met Caprelsa start.

Controleren van uw bloed en hart

Uw arts of verpleegkundige moet tests uitvoeren om de bloedspiegels van kalium, calcium, magnesium en schildklier-stimulerend hormoon (TSH) te controleren, en de elektrische activiteit van uw hart meten met een zogenaamd elektrocardiogram (ECG). U dient deze onderzoeken te ondergaan:

- Alvorens met Caprelsa te beginnen
- Regelmatig gedurende de behandeling met Caprelsa
- 1, 3 en 6 weken na met Caprelsa te zijn begonnen
- 12 weken na met Caprelsa te zijn begonnen
- Daarna elke 3 maanden
- Als uw arts uw dosis Caprelsa verandert
- Als u geneesmiddelen gaat nemen die invloed hebben op uw hart
- Op instructie van uw arts

Kinderen

Caprelsa dient niet te worden gegeven aan kinderen jonger dan 5 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Caprelsa nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt kopen en voor kruidengeneesmiddelen. Caprelsa kan namelijk invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen en sommige geneesmiddelen kunnen een effect hebben op Caprelsa.

Vertel het uw arts of apotheker als u één of meerdere van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine, rifampicine en moxifloxacin (geneesmiddelen die gebruikt worden om infecties te behandelen)
- carbamazepine en fenobarbital (gebruikt om epileptische aanvallen onder controle te houden)
- ondansetron (gebruikt om misselijkheid en braken te behandelen)

- cisapride (gebruikt om brandend maagzuur te behandelen), pimozide (gebruikt om ongecontroleerde herhaalde bewegingen van het lichaam en verbale uitbarstingen te behandelen) en halofantrine en lumefantrine (gebruikt voor de behandeling van malaria)
- methadon (ter behandeling van verslaving), haloperidol, chloorpromazine, sulpiride, amisulpride en zuclopentixol (ter behandeling van geestesziekte)
- pentamidine (ter behandeling van infecties)
- vitamine-K-antagonisten en dabigatran, vaak aangeduid als 'bloedverdunners'
- ciclosporine en tacrolimus (gebruikt om afstoting van transplantaten te behandelen), digoxine (gebruikt om een onregelmatige hartslag te behandelen), en metformine (gebruikt om uw bloedglucose onder controle te houden)
- protonpompremmers (ter behandeling van brandend maagzuur)

U vindt deze informatie ook in de waarschuwingskaart voor patiënten die uw arts u gegeven heeft. Het is belangrijk dat u deze waarschuwingskaart voor patiënten bewaart en aan uw partner of verzorgers laat zien.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Caprelsa kan namelijk schadelijk zijn voor een ongeboren kind. Uw arts zal dan ook de voordelen en risico's van het nemen van Caprelsa tijdens deze periode met u bespreken.

- Als u zwanger zou kunnen worden dan moet u effectieve contraceptie gebruiken wanneer u Caprelsa gebruikt en gedurende tenminste vier maanden na de laatste dosis Caprelsa. Voor de veiligheid van uw baby mag u geen borstvoeding geven gedurende de behandeling met Caprelsa.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig als u rijdt of machines gebruikt. Houd er rekening mee dat Caprelsa u moe en zwak kan maken, of een wazig zicht kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik bij volwassenen

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is 300 mg per dag.
- Neem Caprelsa elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in.
- Caprelsa kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten Caprelsa uw kind moet krijgen. De hoeveelheid Caprelsa die toegediend wordt, zal afhangen van het lichaamsgewicht en de grootte van uw kind. De totale dagelijkse dosering bij kinderen mag niet hoger zijn dan 300 mg. Uw kind kan behandeld worden met één enkele dosis per dag, een dosis om de andere dag of een herhaald doseringsschema van 7 dagen zoals beschreven in de doseringshandleiding die u van uw arts gekregen heeft. Het is belangrijk dat u deze doseringshandleiding bewaart en aan uw zorgverlener toont.

Als u moeite heeft de tablet door te slikken

Als u moeite heeft de tablet door te slikken, kunt u deze als volgt met water mengen:

- Neem een half glas (niet-koolzuurhoudend) water. Gebruik alleen water, geen andere vloeistoffen.
- Plaats de tablet in het water.
- Roer totdat de tablet in het water uiteengevallen is. Dit kan ongeveer 10 minuten duren.
- Daarna drinkt u het meteen op.

Om er voor te zorgen dat er geen medicijn in het glas achterblijft, moet u het glas weer half met water vullen en het opdrinken.

Als u bijwerkingen ervaart

Als u bijwerkingen ervaart moet u dit altijd aan uw arts vertellen. Uw arts kan u vertellen om een lagere of hogere dosis Caprelsa te nemen (zoals twee 100 mg tabletten of één 100 mg tablet). Uw arts kan u ook andere geneesmiddelen voorschrijven om de bijwerkingen onder controle te houden. De bijwerkingen van Caprelsa zijn in rubriek 4 vermeld.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Caprelsa heeft ingenomen dan u was voorgeschreven, moet u contact opnemen met een arts of meteen naar een ziekenhuis gaan.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat u moet doen als u een tablet vergeten bent hangt af van hoe lang het nog duurt tot uw volgende dosis.

- **Als het minstens 12 uur tot uw volgende dosis is:** Neem de tablet in zodra u eraan denkt. Daarna neemt u de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.
- **Als het minder dan 12 uur tot uw volgende dosis is:** Sla de vergeten dosis over. Daarna neemt u de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis (twee doses tegelijk) om een vergeten tablet in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u bijwerkingen krijgt kan uw arts u een lagere dosis Caprelsa voorschrijven. Uw arts kan u ook andere geneesmiddelen voorschrijven om de bijwerkingen onder controle te houden.

Vertel uw arts onmiddellijk als u één van de volgende bijwerkingen bemerkt - u kunt dringende medische behandeling nodig hebben:

- Flauwvallen, duizeligheid of veranderingen in hartritme. Dit kunnen verschijnselen zijn van een verandering in de elektrische activiteit van uw hart. Dit komt voor bij 8% van de mensen die Caprelsa voor medullaire schildklierkanker gebruiken. Uw arts kan aanbevelen dat u een lagere dosis Caprelsa neemt of stopt met het gebruiken van Caprelsa. Caprelsa is soms in verband gebracht met levensbedreigende veranderingen in hartritme.
- Stop het gebruik van Caprelsa en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende klachten heeft: rode, platte, doelwitachtige of ronde vlekken op uw romp, vaak met blaren in het midden, schilferende huid, zweren in de mond, keel, neus, ogen en geslachtsdelen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten (Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse).
- Ernstige diarree.
- Ernstige kortademigheid, of plotselinge verergering van kortademigheid, eventueel met een hoest of een hoge temperatuur (koorts). Dit kan betekenen dat u een ontsteking van de longen heeft, die 'interstitiële longziekte' genoemd wordt. Dit gebeurt soms (bij minder dan 1 op 100 mensen), maar kan levensbedreigend zijn.
- Toevallen, hoofdpijn, verwardheid of moeite met concentreren. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die RPLS heet (reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom). Deze verdwijnen meestal na het stoppen met Caprelsa. RPLS komt soms voor (bij minder dan 1 op 100 mensen).

Vertel uw arts onmiddellijk als u een van de bovengenoemde bijwerkingen bemerkt.

Andere bijwerkingen zijn:

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 mensen):

- Diarree. Uw arts kan een geneesmiddel voorschrijven om dit te behandelen. Als het ernstig wordt moet u meteen contact opnemen met uw arts.
- Buikpijn.
- Huiduitslag of acne.
- Depressie.
- Vermoeidheid.
- Misselijkheid.
- Maagklachten (dyspepsie).
- Nagelaandoeningen.
- Braken.
- Verlies van eetlust (anorexia).
- Zwakte (asthenie).
- Hoge bloeddruk. Uw arts kan een geneesmiddel voorschrijven om dit te behandelen.
- Hoofdpijn.
- Vermoeidheid.
- Moeite met slapen (insomnia).
- Ontsteking van de neusdoorgangen.
- Ontsteking van de belangrijkste luchtwegen naar de longen.
- Infecties van de bovenste luchtwegen.
- Urineweginfecties.
- Gevoelloosheid of een tintelend gevoel in de huid.
- Abnormale gewaarwording in de huid.
- Duizeligheid.
- Pijn.
- Zwelling veroorzaakt door overmatig vocht (oedeem).
- Stenen of calciumafzettingen in de urinewegen (nierstenen).
- Wazig zien, met inbegrip van lichte veranderingen in de ogen die tot wazig zien kunnen leiden (vertroebeling van het hoornvlies).
- Gevoeligheid van de huid voor zonlicht. Terwijl u Caprelsa gebruikt dient u zich altijd te beschermen met zonnebrandcrème en door kleding te dragen om blootstelling aan de zon te voorkomen wanneer u naar buiten gaat.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 mensen)

- Uitdroging.
- Ernstige hoge bloeddruk.
- Gewichtsverlies.
- Beroerte of andere aandoeningen waarbij de hersenen niet voldoende bloed krijgen.
- Een soort uitslag op de handen en voeten (hand-voet syndroom).
- Mondzweren (stomatitis).
- Droge mond.
- Longontsteking.
- Gifstoffen in het bloed als een complicatie van infectie.
- Griep.
- Ontsteking van de urineblaas.
- Ontsteking van de sinussen.
- Ontsteking van het strottenhoofd (larynx).
- Ontsteking van een follikel, vooral een haarfollikel.
- Steenpuist.
- Schimmelinfectie.
- Nierinfectie.
- Verlies van lichaamsvocht (uitdroging).
- Angst.
- Tremor.
- Slaperigheid.

- Flauwvallen.
- Onstabiel gevoel.
- Verhoogde druk in het oog (glaucoom).
- Ophoesten van bloed.
- Ontsteking van het longweefsel.
- Slikproblemen.
- Verstopping.
- Ontsteking van de binnenbekleding van de maag (gastritis).
- Maagdarmbloeding.
- Galstenen (cholelithiase).
- Pijn bij het plassen.
- Nierinsufficiëntie.
- Vaak plassen.
- Grote drang om te plassen.
- Koorts.
- Neusbloeding (epistaxis).
- Droge ogen.
- Een irritatie van de ogen (conjunctivitis).
- Slechtziendheid.
- Halovisie.
- Het zien van lichtflitsen (fotopsie).
- Aandoening van het hoornvlies van het oog (keratopathie).
- Een soort diarree (colitis).
- Verlies van hoofdhaar of lichaamshaar (alopecia).
- Veranderingen in de smaak van voedingsmiddelen (dysgeusie).

Soms (komt voor bij minder dan 1 op 100 mensen)

- Hartfalen.
- Blindedarmontsteking (appendicitis).
- Bacteriële infectie.
- Ontsteking van de diverticula (kleine uitpuilende zakjes die zich in uw spijsverteringsstelsel kunnen vormen).
- Bacteriële huidinfectie.
- Buikwand-abces.
- Ondervoeding.
- Onwillekeurige spiersamentrekkingen (convulsies).
- Snel afwisselende spiersamentrekking en spierontspanning (clonus).
- Zwelling van de hersenen.
- Vertroebeling van de ooglens.
- Hartslag- en hartritmestoornissen.
- Verlies van hartfunctie.
- Falen van de longen om naar behoren te functioneren.
- Longontsteking doordat u vreemde stoffen in uw longen inademt.
- Darmverstopping.
- Een gaatje in uw darm.
- Onvermogen om uw stoelgang te controleren.
- Abnormale kleur van de urine.
- Ontbreken van urine.
- Slechte wondgenezing.
- Ontsteking van de alveesklier (pancreatitis).
- Blaarvorming van de huid (bulleuze dermatitis).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie).
- Rode, platte, doelwitachtige of ronde vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden, schilferende huid, zweren in de mond, keel, neus, ogen en geslachtsdelen. Deze kunnen worden voorafgegaan door koorts en griepachtige klachten. Deze ernstige huiduitslag kan levensbedreigend zijn (Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse).
- Een huidreactie met rode puntjes of vlekken op de huid die lijken op een doelwit of ‘bulls-eye’, met een donkerrood centrum omringd door lichtere rode kringen (erythema multiforme).

De volgende bijwerkingen kunnen aangetoond worden in tests die door uw arts kunnen worden uitgevoerd:

- Eiwit of bloed in de urine (te zien in een urinetest).
- Veranderingen in hartritme (te zien op een ECG). Uw arts kan u vertellen te stoppen met het nemen van Caprelsa of een lagere dosis Caprelsa te nemen.
- Afwijkingen in de lever of alvleesklier (te zien in bloedonderzoek). Deze leiden meestal niet tot symptomen maar het kan zijn dat uw arts dit wil controleren.
- Daling van het calciumgehalte in uw bloed. Uw arts kan u een schildklierbehandeling voorschrijven of deze veranderen.
- Daling van het kaliumgehalte in uw bloed.
- Stijging van het calciumgehalte in uw bloed.
- Stijging van het glucosegehalte in uw bloed.
- Daling van het natriumgehalte in uw bloed.
- Afname van de schildklierfunctie.
- Toename in het aantal rode bloedcellen.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan **onmiddellijk** contact op met uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is vandetanib. Elke tablet bevat 100 mg of 300 mg vandetanib.

- De andere stoffen in dit middel zijn calciumwaterstoffosfaat-dihydraat, microkristallijn cellulose, crospovidon (type A), povidon (K29-32), magnesiumstearaat, hypromellose, macrogol en titaniumdioxide (E171).

Hoe ziet Caprelsa eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Caprelsa 100 mg is een witte, ronde, filmomhulde tablet waarin aan één kant "Z100" gedrukt staat. Caprelsa 300 mg is een witte, ovale, filmomhulde tablet waarin aan één kant "Z300" gedrukt staat.

Caprelsa wordt geleverd in blisterverpakkingen van 30 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

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

España
sanofi-aventis, S.A.

România
Sanofi Romania SRL

Tel: +34 93 485 94 00
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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING
VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor vandetanib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over toxische epidermale necrolyse (TEN) uit klinische onderzoeken, literatuur en spontane meldingen, waaronder in 8 van 11 gevallen een suggestief/compatibel tijdsverband, in één geval een positieve hernieuwde toediening (re-challenge) en in overweging nemend dat Stevens-Johnsonsyndroom als ongewenste huidreactie wordt vermeld voor vandetanib, beschouwt de PRAC-rapporteur een oorzakelijk verband tussen vandetanib en TEN ten minste als een redelijke mogelijkheid. De PRAC-rapporteur concludeert dat de productinformatie van producten die vandetanib bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor vandetanib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) vandetanib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.