

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caprelsa 100 mg filmdragerade tabletter  
Caprelsa 300 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Caprelsa 100 mg tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg vandetanib.

Caprelsa 300 mg tabletter  
Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg vandetanib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Caprelsa 100 mg tabletter  
Caprelsa 100 mg tablett är en rund, bikonvex, vit filmdragerad tablett märkt "Z100" på ena sidan.

Caprelsa 300 mg tabletter  
Caprelsa 300 mg tablett är en oval, bikonvex, vit filmdragerad tablett märkt "Z300" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoideacancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Caprelsa är indicerat hos vuxna samt barn och ungdomar från 5 års ålder.

Vid ställningstagande till behandling hos patienter som är RET (Rearranged during Transfection)-mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre (se viktig information i avsnitt 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av MTC och cancerläkemedel och med kompetens att tolka elektrokardiogram (EKG).

Endast ett uttag per ordination är tillåten. För fler uttag krävs en ny ordination.

Om patienten missar att ta en dos ska den tas så snart patienten upptäcker detta. Om det är mindre än 12 timmar tills nästa dos ska tas ska patienten inte ta den uteblivna dosen. Patienter ska inte ta dubbla doser (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Patienter som behandlas med Caprelsa måste få ett patientinformationskort och informeras om riskerna med Caprelsa (se även bipacksedeln).

### Dosering för vuxna patienter med MTC

Den rekommenderade doseringen är 300 mg dagligen, som intas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

### Dosjusteringar för vuxna patienter med MTC

QTc-intervall ska noggrant utvärderas före initiering av behandling. I händelse av CTCAE grad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) toxicitet eller högre eller vid förlängning av QTc-intervall i EKG ska doseringen med vandetanib åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med reducerad dos när toxiciteten har avklingat eller förbättrats till CTCAE grad 1 (se avsnitt 4.4). Den dagliga dosen på 300 mg kan sänkas till 200 mg (två 100 mg tabletter) och därefter till 100 mg om nödvändigt. Patienten måste övervakas på lämpligt sätt. Eftersom halveringstiden är 19 dagar kan biverkningar, inklusive ett förlängt QTc-intervall, inte vara snabbt avhjälpda (se avsnitt 4.4).

### Dosering för pediatrika patienter med MTC

Dosering för pediatrika patienter ska baseras på kroppsytan (BSA) i mg/m<sup>2</sup>. Pediatrika patienter som behandlas med Caprelsa och patienternas vårdgivare måste få doseringsguiden och informeras om den korrekta dosen som ska tas med originalföreskrivningen och för varje efterföljande dosjustering. Rekommenderade doseringsregimer och dosjusteringar visas i tabell 1.

**Tabell 1: Doseringsnomogram för pediatrika patienter med MTC**

BSA (m <sup>2</sup> )	Startdos (mg) <sup>a</sup>	Dosökning (mg) <sup>b</sup> vid god tolerans efter 8 veckors startdos	Dosminskning (mg) <sup>c</sup>
0,7 - <0,9	100 varannan dag	100 per dag	-
0,9 - <1,2	100 per dag	7-dagars schema: 100-200-100-200-100- 200-100	100 varannan dag
1,2 - <1,6	7-dagars schema: 100-200-100-200-100- 200-100	200 per dag	100 per dag
≥ 1,6	200 per dag	300 per dag	7-dagars schema: 100-200-100-200-100- 200-100

<sup>a</sup> Startdosen är den dos som behandlingen ska initieras på

<sup>b</sup> Högre vandetanibdoser än 150 mg/m<sup>2</sup> har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter

<sup>c</sup> Patienter med en negativ reaktion som kräver dosreduktion ska sluta ta vandetanib under minst en vecka. Dosering kan därefter återupptas med en minskad dos efter full återhämtning från negativa reaktioner

### Dosjusteringar för pediatrika patienter med MTC

- I händelse av CTCAE grad 3 toxicitet eller högre eller vid förlängning av QTc-intervall i EKG, ska doseringen med vandetanib åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med reducerad dos när toxiciteten har avklingat eller förbättrats till CTCAE grad 1.
- Patienter som är på startdosen (<sup>a</sup> i tabell 1), ska börja om med den reducerade dosen (<sup>c</sup> i tabell 1).
- Patienter som är på den ökade dosen (<sup>b</sup> i tabell 1), ska börja om med startdosen (<sup>a</sup> i tabell 1). I händelse av CTCAE grad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) toxicitet eller högre eller vid förlängning av QTc-intervallet i EKG ska doseringen med Caprelsa åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med reducerad dos (<sup>c</sup> i tabell 1) när toxiciteten har avklingat eller förbättrats till CTCAE grad 1.
- Om ytterligare händelse med CTCAE grad 3 toxicitet eller högre eller förlängning av QTc-intervallet i EKG uppstår ska dosering med vandetanib avbrytas permanent.

Patienten måste övervakas på lämpligt sätt. Eftersom halveringstiden är 19 dagar kan biverkningar, inklusive ett förlängt QTc-intervall, inte vara snabbt avhjälpda (se avsnitt 4.4).

### Varaktighet

Vandetanib kan administreras till sjukdomsprogression eller tills nyttan med fortsatt behandling inte längre uppväger dess risker där bedömning får göras med hänsyn till biverkningarnas svårighetsgrad (se avsnitt 4.8) i förhållande till graden av klinisk stabilisering av tumörstatus.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Pediatrik population*

Caprelsa ska inte ges till barn under 5 år. Caprelsas säkerhet och effekt för barn under 5 år har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.

Det finns ingen erfarenhet av pediatrika patienter med ärftlig MTC under 9 års ålder (se avsnitt 5.1). Patienter i åldern 5-18 år ska doseras enligt nomogrammet i tabell 1. Vandetanibdoser över 150 mg/m<sup>2</sup> har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

#### *Äldre*

Ingen justering av startdosen behövs för äldre patienter. Kliniska data avseende vandetanib hos patienter över 75 år med MTC är begränsade.

#### *Nedsatt njurfunktion hos vuxna patienter med MTC*

En farmakokinetisk studie hos frivilliga försökspersoner med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion visar att exponering för vandetanib efter en enkeldos ökar med upp till 1,5; 1,6 respektive 2 gånger hos patienter med lindrigt, måttligt (kreatininclearance  $\geq 30$  till  $< 50$  ml/min) och svårt (clearance under 30 ml/min) nedsatt njurfunktion vid baslinjen (se avsnitt 5.2). Kliniska data antyder att ingen förändring av startdosen behövs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion. Det finns begränsade data med 300 mg hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som visar att dosen behövde sänkas till 200 mg hos 5 av 6 patienter. Startdosen kan reduceras till 200 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, säkerhet och effekt har emellertid inte fastställts med 200 mg (se avsnitt 4.4). Vandetanib rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eftersom data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsade och säkerhet och effekt inte har fastställts.

#### *Nedsatt njurfunktion hos pediatrika patienter med MTC*

Det finns ingen erfarenhet av att använda vandetanib hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion. Med tanke på data som finns tillgängliga från vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

- Ingen förändring av startdosen rekommenderas för pediatrika patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.
- Den reducerade dosen som anges i tabell 1 kan användas för pediatrika patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det krävs att patienter hanteras individuellt av läkaren, särskilt barn med lågt BSA.
- Vandetanib rekommenderas inte till pediatrika patienter med gravt nedsatt njurfunktion

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vandetanib rekommenderas inte för användning till pediatrika och vuxna patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mer än 1,5 gånger högre än den övre gränsen för referensområdet (ULRR - upper limit of reference range), detta kriterium gäller inte för patienter med Gilberts sjukdom och alaninaminotransferas (ALT), aspartataminotransferas (AST) eller alkaliskt fosfat (ALP) mer än 2,5 gånger högre än ULRR, eller mer än 5,0 gånger högre än ULRR, om det av läkaren bedöms vara relaterat till levermetastaser), eftersom det finns begränsade data från patienter med nedsatt leverfunktion, samt att säkerhet och effekt inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data från frivilliga indikerar att startdosen inte behöver ändras för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

För patienter som har svårt att svälja kan vandetanib-tabletterna lösas upp i ett halvt glas ej kolsyrat dricksvatten. Inga andra vätskor ska användas. Släpp ned tabletten, utan att krossa den, i vattnet och rör tills den har lösts upp (ca 10 minuter). Lösningen ska drickas omedelbart. Eventuella rester i glaset

ska blandas med ett halvt glas vatten och drickas upp. Vätskan kan också administreras med nasogastrisk sond eller gastrostomisonnd.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Medfött långt QTc-syndrom.
- Patienter med ett QTc-intervall på över 480 ms.
- Samtidig användning av vandetanib med följande läkemedel som är också kända att förlänga QTc-intervallet och/eller framkalla torsades de pointes: arsenik, cisaprid, intravenös (IV) erytromycin, toremifen, mizolastin, moxifloxacin, klass IA och III antiarytmika (se avsnitt 4.5).
- Amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Med anledning av riskerna är det viktigt att begränsa behandling med vandetanib till patienter som är i stort behov av behandlingen, dvs. med ett symtomatiskt-aggressivt förlopp av sjukdomen. Varken symtomatisk sjukdom eller progressiv sjukdom är ensamt tillräckligt för att påverka behovet av behandling med vandetanib. Förändringshastigheten av biomarkörnivåer som t.ex. kalcitonin och/eller carcinoembryonalt antigen (CEA) liksom förändringshastigheten av tumörstorlek under vaksam väntan kan bidra till att både identifiera patienter i behov av behandling och att välja det optimala tillfället att påbörja behandling med vandetanib.

#### **QTc-förlängning och torsades de pointes**

Vid en dos på 300 mg associeras vandetanib med en betydande och koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet (medelvärde 28 ms, median 35 ms). De första QT-förlängningarna uppstod oftast under de 3 första månaderna av behandlingen, men fortsatte att debutera efter denna tid. Halveringstiden för vandetanib (19 dagar) gör denna QTc-förlängning särskilt problematisk (se avsnitt 4.8). Med en dos på 300 mg per dag vid MTC observerades en QTc-förlängning till över 500 ms i EKG hos 11 % av patienterna i en fas III-studie. Den observerade EKG QTc-förlängning förefaller vara dosberoende. Fall av torsades de pointes och ventrikulär takykardi har mindre vanligtvis rapporterats hos patienter som behandlats med vandetanib 300 mg dagligen. Risken för torsades de pointes kan öka hos patienter med elektrolytobalans (se avsnitt 4.8).

Behandling med vandetanib får inte påbörjas hos patienter vars QTc-intervall är större än 480 ms. Vandetanib ska inte ges till patienter med torsades de pointesi anamnesen. Vandetanib har inte studerats på patienter med ventrikulära arytmier eller nyligen genomgången hjärtinfarkt.

Ett EKG samt serumnivåer av kalium, kalcium och magnesium och tyreoidestimulerande hormon (TSH) ska tas vid behandlingsstart, efter 1, 3, 6 och 12 veckor och sedan var 3:e månad i minst ett år efter att behandlingen påbörjades. Detta kontrollschema ska tillämpas under perioden efter dosminskning p.g.a. QTc-förlängning och efter behandlingsavbrott på över två veckor. EKG och blodprover ska också tas när det är kliniskt indicerat under och efter behandlingsperioden. Frekvent EKG-kontroll av QTc-intervallet ska fortsätta.

Serumkaliumnivån, serummagnesium och serumkalcium ska hållas inom normalt intervall för att minska risken för QTc-förlängning. Ytterligare kontroll av QTc-intervallet, liksom kontroll av elektrolyter och njurfunktion är nödvändiga särskilt om diarré uppstår eller förvärras, uttorkning, elektrolytobalans och/eller nedsatt njurfunktion. Om QTc-intervallet ökar markant men förblir under 500 ms bör kardiologisk rådgivning inhämtas.

Administrering av vandetanib tillsammans med substanser som är kända att förlänga QTc-intervallet i EKG är kontraindicerat eller inte rekommenderat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av vandetanib med ondansetron är inte rekommenderat (se avsnitt 4.5).

**Patienter som utvecklar enstaka värde med QTc-intervall  $\geq 500$  ms ska avbryta behandling med vandetanib. Doseringen kan återupptas med en reducerad dos efter att det bekräftats att QTc-intervallet har återgått till samma värde som före behandlingen och efter att korrigering av eventuell elektrolytobalans har skett.**

#### Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom, PRES (reversibelt posterioert leukoencefalopati syndrom-RPLS)

PRES är ett syndrom med subkortikalt vasogent ödem som diagnostiseras med magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan, har observerats vid behandling med vandetanib i kombination med kemoterapi. PRES har även observerats hos patienter som får vandetanib som monoterapi. Syndromet ska övervägas som diagnos hos alla patienter som uppvisar tecken på krampanfall, huvudvärk, synrubbningar, förvirring eller förändrad mental funktion. MRT av hjärnan ska utföras på alla patienter som uppvisar tecken på krampanfall, förvirring eller förändrad mental funktion.

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

Patienter utan RET-mutation kan ha mindre nytta av vandetanibbehandling och nytta/riskförhållandet för denna patientgrupp kan därför skilja sig från gruppen med RET-mutationer.. För patienter vars RET-mutationsstatus kan vara negativ, bör man ta en eventuell lägre nytta i beaktande innan enskilda behandlingsbeslut och användningen av vandetanib bör noga övervägas på grund av de behandlingsrelaterade riskerna. Därför rekommenderas RET-mutationstestning. När RET-mutationsstatus fastställs bör vävnadsprover om möjligt tas vid tidpunkten för behandlingsinitiering snarare än vid tidpunkten för diagnos (se avsnitt 4.1 och 5.1).

#### Hudreaktioner

Utslag och andra hudreaktioner inklusive ljuskänslighetsreaktioner och palmoplantar erytrodysestesisyndrom har observerats hos patienter som har fått vandetanib.

Lindriga till måttliga hudreaktioner kan hanteras med symtomatisk behandling eller genom dosreduktion eller dosavbrott. För svårare hudreaktioner (som Stevens-Johnsons syndrom) är rekommendationen att hänvisa patienten till att uppsöka sjukvården akut.

Försiktighet bör iaktas avseende solexponering genom användning av skyddande kläder och/eller solskyddskräm på grund av risken för fototoxiska reaktioner i samband med behandling med vandetanib.

#### Diarré

Diarré är ett sjukdomsrelaterat symtom liksom en känd biverkning av vandetanib. Rutinmässig behandling med medel mot diarré rekommenderas. QTc och serumelektrolyter ska övervakas med tätare intervall. Om svår diarré (CTCAE grad 3-4) utvecklas bör behandlingen med vandetanib avbrytas tills diarrén avtar. Vid förbättring bör behandlingen återupptas med reducerad dos (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Blödning

Försiktighet bör vidtas vid administrering av vandetanib hos patienter med hjärnmetastaser, då intrakranial blödning har rapporterats.

#### Hjärtsvikt

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som fått vandetanib. Det kan bli nödvändigt att tillfälligt eller definitivt avbryta behandlingen hos patienter med hjärtsvikt. Tillståndet kan vara icke-reversibelt vid avbrytandet av vandetanib behandlingen. Några fall har haft dödlig utgång.

#### Hypertoni

Hypertoni, inklusive akut hypertoni, har observerats hos patienter som behandlas med vandetanib. Patienter ska kontrolleras avseende hypertoni på lämpligt sätt. Om högt blodtryck inte kan kontrolleras medicinskt ska behandlingen med vandetanib inte återupptas förrän blodtrycket är medicinskt kontrollerat. Det kan bli nödvändigt att reducera dosen (se avsnitt 4.8).

### Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan vandetanib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

### Nedsatt njurfunktion

Vandetanib rekommenderas inte för användning till vuxna och pediatrika patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, eftersom data är begränsade och säkerhet och effekt inte har fastställts (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Vandetanib rekommenderas inte för användning till patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin högre än 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eftersom data från patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade och säkerhet och effekt inte har fastställts. Farmakokinetiska data från frivilliga antyder att ingen förändring av startdosen behövs för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Förhöjning av alaninaminotransferasnivåer

Förhöjningar av alaninaminotransferasnivåer är vanliga hos patienter som behandlas med vandetanib. Vanligtvis avtar ökningarna under pågående behandling medan hos några avtar ökningarna 1-2 veckor efter behandlingsavbrott. Regelbunden kontroll avseende alaninaminotransferas rekommenderas.

### Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom (ILD) har observerats hos patienter som fått vandetanib, i vissa fall med dödlig utgång. Om en patient uppvisar luftvägssymtom som andnöd, hosta och feber ska behandlingen med vandetanib avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med vandetanib avbrytas definitivt och patienten behandlas på lämpligt sätt.

### CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av vandetanib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört, karbamazepin och fenobarbital) ska undvikas (se avsnitt 4.5).

### Kalcitonin lägre än 500 pg/ml

Fördelarna med vandetanib hos patienter med kalcitonin lägre än 500 pg/ml har inte fastställts och därför ska användning till patienter med kalcitonin < 500 pg/ml noggrant övervägas på grund av de behandlingsrelaterade riskerna med vandetanib.

### Patientinformationskort

**Alla som ordinerar Caprelsa måste vara förtrogna med informationen för sjukvårdspersonal och riktlinjer för behandlingen. Förskrivaren måste diskutera riskerna av behandlingen med Caprelsa med patienten. Patienten kommer att få ett patientinformationskort vid varje förskrivning.**

### Pediatrik population

Baserat på längdmätningar vid alla besök, uppvisade alla barn och ungdomar i en pediatrik studie linjär tillväxt under behandling med vandetanib. Men långsiktiga säkerhetsdata hos pediatrika patienter finns inte tillgängliga.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetiska interaktioner

#### *Effekten av vandetanib på andra läkemedel*

Hos friska försökspersoner påverkades inte exponeringen för midazolam (CYP3A4-substrat) när det gavs tillsammans med en engångsdos av vandetanib på 800 mg.

Vandetanib är en hämmare av organisk katjontransportör 2 (OCT2). Hos friska försökspersoner med vildtyp av OCT2 ökade AUC<sub>(0-t)</sub> och C<sub>max</sub> för metformin (OCT2-substrat) med 74 % respektive 50 %

och njurclearance ( $CL_R$ ) av metformin minskade med 52 % när det gavs tillsammans med vandetanib. Lämplig klinisk övervakning och/eller laboratorieövervakning rekommenderas för patienter som får metformin och vandetanib samtidigt, och sådana patienter kan behöva få en lägre dos av metformin.

Hos friska försökspersoner ökade  $AUC_{(0-t)}$  och  $C_{max}$  för digoxin (P-glykoprotein, P-gp-substrat) med 23 % respektive 29 % när det gavs tillsammans med vandetanib på grund av P-gp-hämning av vandetanib. Vidare kan digoxins bradykardiska effekt öka risken för att vandetanib ska ge förlängt QTc-intervall och Torsade de Pointes. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning (t.ex. EKG) och/eller laboratorieövervakning för patienter som får digoxin och vandetanib samtidigt, och sådana patienter kan behöva få en lägre dos av digoxin. (Beträffande vandetanib-övervakning, se avsnitt 4.2, Dosering och administrerings sätt och avsnitt 4.4, Varningar och försiktighet).

När det gäller andra P-gp-substrat såsom dabigatran, rekommenderas klinisk övervakning om de ges i kombination med vandetanib.

#### *Effekten av andra läkemedel på vandetanib*

Hos friska försökspersoner sågs ingen kliniskt signifikant interaktion mellan vandetanib (en engångsdos på 300 mg) och den potenta CYP3A4-hämmaren itraconazol (upprepade doser på 200 mg en gång dagligen). Hos friska manliga försökspersoner minskade exponeringen för vandetanib med 40 % när det gavs tillsammans med den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin. Administrering av vandetanib tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare bör undvikas.

Hos friska försökspersoner minskade  $C_{max}$  för vandetanib med 15 %, medan  $AUC_{(0-t)}$  för vandetanib inte påverkades när de gavs tillsammans med omeprazol. Varken  $C_{max}$  eller  $AUC_{(0-t)}$  för vandetanib påverkades när det gavs tillsammans med ranitidin. Därför krävs ingen förändring av dosen vandetanib när vandetanib ges tillsammans med antingen omeprazol eller ranitidin.

#### Farmakodynamiska interaktioner

Biliär utsöndring av oförändrad vandetanib är en av utsöndringsvägarna för vandetanib. Vandetanib är inte ett substrat för MRP2 (multidrug resistance protein 2), Pgp (p-glykoprotein) eller BCRP (breast cancer resistance protein).

#### *Läkemedel kända för att förlänga QTc-intervallet*

Vandetanib har påvisats förlänga QTc-intervallet i EKG. Torsades de pointes har sällsynt rapporterats. Därför är samtidig användning av vandetanib och läkemedel som är kända att förlänga QTc-intervallet och/eller inducera torsades de pointes antingen kontraindicerat eller inte rekommenderat beroende på befintlighet av alternativa behandlingsmöjligheter.

- Kombinationer som är kontraindicerade (se avsnitt 4.3): Cisaprid, intravenös (IV) erytromycin, toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsenik, klass I A and III antiarytmika
- Kombinationer som inte rekommenderas: Metadon, haloperidol, amisulprid, klorpromazin, sulpirid, zuklopentixol, halofantrin, pentamidin och lumefantrin.

Om det inte finns något lämpligt behandlingsalternativ kan kombinationer som inte rekommenderas ändå kombineras med vandetanib om det görs ytterligare kontroll av QTc-intervallet, utvärdering av elektrolyter och ytterligare kontroll vid fall av debut eller förvärrad diarré.

Resultat från en farmakodynamisk och farmakokinetisk interaktionsstudie visade att samtidig administrering med ondansetron till friska patienter verkade ha liten effekt på farmakokinetiken för vandetanib, men hade en liten additiv effekt på förlängningen av QTc-intervallet med ungefär 10 ms. Samtidig användning av ondansetron med vandetanib rekommenderas därför inte. Om ondansetron administreras tillsammans med vandetanib ska serumelektrolyter och EKG kontrolleras noggrant och aggressiv hantering av avvikelser är nödvändig.

#### Vitamin K-antagonister

På grund av ökad trombotisk risk hos patienter med cancer används antikoagulantia frekvent. Med hänsyn till den höga intraindividuell variabiliteten avseende responsen på antikoagulantia, och möjlig



interaktion mellan vitamin K-antagonister och kemoterapi, rekommenderas en tätare övervakning av INR (International Normalised Ratio) hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst fyra månader efter den sista dosen.

##### Graviditet

Data om användningen av vandetanib under graviditet är begränsad. Som förväntat, utifrån dess farmakologiska verkan, har vandetanib uppvisat betydande effekter i alla reproduktionssteg hos honråttor (se avsnitt 5.3).

Om vandetanib används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med vandetanib, ska patienten bedömas avseende potentiell risk för fosterskador eller missfall. Behandlingen av den gravida kvinnan ska endast fortgå om den potentiella fördelen för modern överväger risken för fostret.

##### Amning

Det finns inga data om användning av vandetanib hos ammande kvinnor. Vandetanib och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor och har hittats i plasma från ungarna efter dosering till diande råttor (se avsnitt 5.3).

Amning är kontraindicerat under behandling med vandetanib.

##### Fertilitet

Hos hanråttor hade vandetanib ingen effekt på fertiliteten medan fertiliteten hos honråttor försämrades (se avsnitt 5.3).

Reproduktionseffekter hos pediatriiska patienter som behandlas med vandetanib är okänt.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier om effekterna av vandetanib avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Däremot har extrem trötthet och suddigt seende rapporterats och patienter som upplever sådana symtom ska iakttä försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna som rapporterats har varit diarré, utslag, illamående, hypertoni och huvudvärk.

##### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats vid kliniska studier med patienter som behandlades med vandetanib för MTC. I tabell 2 anges biverkningar enligt CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences), efter organsystemklass enligt MedDRA System Organ Class (SOC) och på föredragen term-nivå och därefter efter frekvens. Biverkningsfrekvens definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Det här avsnittet omfattar endast data från avslutade studier där patientexponeringen är känd.

<b>Tabell 2: Biverkningar och organsystemklass</b>				
<b>Organsystemklass</b>	<b>Mycket vanliga</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<i>Infektioner och infestationer</i>	Nasofaryngit, bronkit, övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner	Pneumoni, sepsis, influensa, cystit, sinuit, laryngit, follikulit, furunkel, svampinfektion, pyelonefrit	Appendicit, stafylokockinfektion, divertikulit, cellulit, bukväggsabscess	
<i>Endokrina systemet</i>		Hypotyreos		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit, hypokalcemi	Hypokalemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, dehydrering, hyponatremi	Malnutrition	
<i>Psykiska störningar</i>	Insomni, depression	Oro		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, parestesi, dysestesi, yrsel	Tremor, letargi, medvetlöshet, balansstörningar, dysgeusi	Våldsamma muskelryckningar, klonus, hjärnödem	
<i>Ögon</i>	Dimsyn, korneala strukturförändringar (inklusive korneala avlagringar och kornealopacitet)	Synförsämring, haloeffekt, fotopsi, glaukom, konjunktivit, ögontorrhet, keratopati	Katarakt, ackommodationsstörningar	
<i>Hjärtat</i>	Förlängning av QTc-intervallet (*)(**)		Hjärtsvikt, akut hjärtsvikt, frekvens- och rytmstörningar, ledningsstörningar i hjärtat, ventrikulär arytm och hjärtstillestånd	
<i>Blodkärl</i>	Hypertoni	Akut hypertoni, ischemiska cerebrovaskulära tillstånd		Aneurysmer och arteriella dissektioner
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>		Näsblödning, hemoptys, pneumonit	Andningssvikt, aspirationspneumoni	
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmärta, diarré, illamående, kräkningar, dyspepsi	Kolit, muntorrhet, stomatit, dysfagi, förstoppning, gastrit, gastrointestinal blödning	Pankreatit, peritonit, ileus, tarmperforation, fekal inkontinens	
<i>Lever och gallvägar</i>		Kolelitiatis		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Ljuskänslighetsreaktion, utslag och andra	Palmoplantar erytrodysestesisyndrom, alopeci	Bullös dermatit	

	hudreaktioner (inklusive akne, torr hud, dermatit, pruritus), nagelsjukdomar			
<i>Njurar och urinvägar</i>	Proteinuri, nefrolitiasis	Dysuri, hematuri, njursvikt, pollakuri, urinträngningar	Kromaturi, anuri	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Asteni, extrem trötthet, smärta, ödem	Pyrexia	Försämrad sårhäkning	
<i>Undersökningar</i>	Förlängt QTc-intervall	Förhöjda serumkoncentrationer av ALAT och ASAT, viktminskning, förhöjt kreatinin i blod	Hemoglobinökning, ökad serumamylas	

\* 13,4 % av patienterna som fick vandetanib hade QTc-intervaller (Bazetts) på  $\geq 500$  ms jämfört med 1,0 % av patienterna som fick placebo. QTcF-förlängningen var  $> 20$  ms hos över 91 % av patienterna,  $> 60$  ms hos 35 %,  $> 100$  ms hos 1,7 %. Åtta procent av patienterna fick sänka dosen p.g.a. QTc-förlängning.

\*\* Inklusive två dödsfall hos patienter med QTc-intervaller på  $> 550$  ms (ett p.g.a. sepsis och ett p.g.a. hjärtsvikt)

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som torsades de pointes, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, interstitiell lungsjukdom (ibland med dödlig utgång) och PRES (RPLS) har uppstått hos patienter som fått monoterapibehandling med vandetanib. Dessa biverkningar förväntas vara mindre vanliga hos patienter som får vandetanib för MTC.

Okulära biverkningar som suddigt seende är vanliga hos patienter som fått vandetanib för MTC. Vid kontrollundersökningar med spaltlampa har korneal opacitet (vortexkeratopati) avslöjats hos behandlade patienter. Emellertid krävs inte rutinemässiga undersökningar med spaltlampa av patienter som får vandetanib.

Vid olika exponeringstider ökade medianvärdet för hemoglobinnivåerna hos patienter som behandlades med vandetanib med 0,5-1,5 g/dl jämfört med baslinjen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### Pediatrik population

Pediatrika data från kliniska prövningar med vandetanib i MTC (se avsnitt 5.1) som erhållits under läkemedelsutveckling är begränsad till 16 patienter i åldern 9 till 17 år med ärftlig medullär sköldkörtelcancer (Studie IRUSZACT0098). Trots att studien är liten på grund av att det är sällsynt med MTC hos barn, anses den vara representativ för målgruppen. Säkerhetsfynden i denna studie överensstämmer med vandetanibs säkerhetsprofil hos vuxna patienter med MTC. Långsiktiga säkerhetsdata hos barn finns inte tillgängliga.

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig i händelse av överdosering av vandetanib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts. Ökad frekvens och ökad svårighetsgrad av några biverkningar som utslag, diarré och hypertoni observerades vid multipla doser på 300 mg och högre i studier på friska frivilliga och patienter. Risken att QTc-förlängning och torsades de pointes uppstår ska också övervägas. Vandetanibdoser över 150 mg/m<sup>2</sup> har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

Biverkningar förenade med överdosering ska behandlas symtomatiskt. I synnerhet svår diarré måste behandlas på lämpligt sätt. I händelse av överdosering måste ytterligare dosering avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att säkerställa att inte någon biverkning uppstått, dvs. EKG inom 24 timmar för att fastställa QTc-förlängning. Biverkningar som är förknippade med överdosering kan finnas kvar under en längre tid på grund av den långa halveringstiden för vandetanib (se avsnitt 5.2).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Proteinkinashämmare, övriga cytostatiska, cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XE12

#### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Vandetanib är en potent hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor-2 (VEGF-2, även kallad KDR [kinase insert domain containing receptor]), epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och RET-tyrosinkinaser. Vandetanib är även en submikromolär vaskulär endotelial receptor-3 tyrosinkinashämmare.

Vandetanib hämmar VEGF-stimulerad endotelial cellmigration, cellproliferation, cellöverlevnad och bildandet av nya blodkärl i *in vitro*-modeller av angiogenes. Vandetanib hämmar dessutom EGF (epidermal tillväxtfaktor)-stimulerat tyrosinkinasa hos EGF-receptorn i tumörceller och endoteliala celler. Vandetanib hämmar EGFR-beroende cellproliferation och cellöverlevnad *in vitro*. Vandetanib hämmar även vildtyper och majoriteten av muterade, aktiverade former av RET och i betydande grad proliferationen av MTC-celler *in vitro*.

*In vivo*-administrering av vandetanib reducerade tumörens cellinducerade angiogenes, tumörkärlens permeabilitet och densiteten i tumörens mikrokärl och hämmade tumörtillväxten i humana xenografttumörmodeller hos atymiska möss. Vandetanib hämmade även tillväxten av MTC-xenografttumörer *in vivo*.

Den exakta verkningsmekanismen för vandetanib vid lokalt framskriden eller metastatisk MTC är okänd.

#### Klinisk effekt hos vuxna

##### Kliniska data från MTC

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (Studie 58) utfördes för att påvisa säkerhet och effekt hos vandetanib 300 mg jämfört med placebo. Studien omfattade 331 patienter med icke-resecerbar lokalt framskriden eller metastaserande MTC. Endast patienter med kalcitonin  $\geq 500$  pg/ml (konventionella enheter) eller  $\geq 146,3$  pmol/l (internationella standardenheter) registrerades. Av de patienter som ingick i studien hade 10 patienter som fick vandetanib och 4 som fick placebo (4 % av alla patienter) ett poängvärde enligt Världshälsoorganisationens funktionsklassificering (performance status; WHO PS) på  $\geq 2$ . 28 (12,1 %) patienter som fick vandetanib och 10 (10,1 %) som fick placebo hade nedsatt hjärtfunktion definierat som patienter med tidigare kardiovaskulär abnormitet.

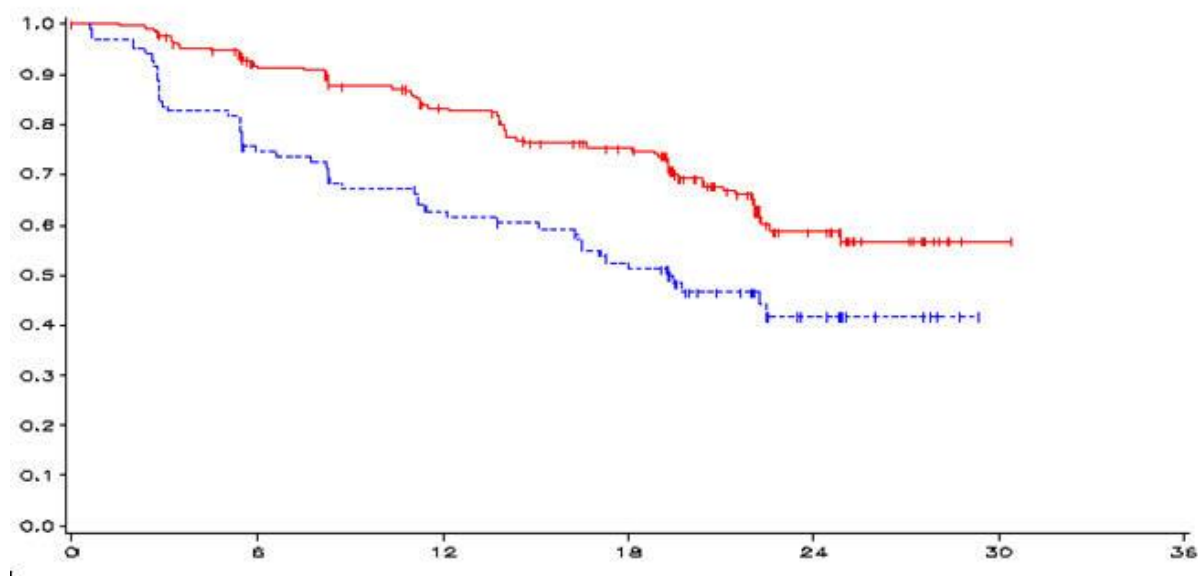
Studiens primära mål var att visa en förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS) med vandetanib jämfört med placebo. Sekundära effektmått var utvärdering av övergripande objektiv svarsfrekvens (ORR), sjukdomskontroll (DCR) definierad som, partiell respons (PR) eller komplett respons (CR) eller stabil sjukdom (SD) som varade i minst 24 veckor, duration av respons (DOR), tid till försämring av smärta enligt BPI-skalan (Brief Pain Inventory) för värsta tänkbara smärta samt total överlevnad (OS). Det primära effektmåttet PFS, ORR och DCR baserades på en centraliserad, oberoende granskning av röntgendata. Biokemisk respons med vandetanib jämfört med placebo enligt mätning av kalcitonin och CEA utvärderades också som sekundära effektmått.

Patienterna behandlades med vandetanib eller placebo tills objektiv sjukdomsprogression uppnåddes. Vid objektiv sjukdomsprogression, enligt prövarens utvärdering, avbröts behandlingen med blindat studieläkemedel och patienterna erbjöds möjlighet att få öppen behandling med vandetanib. Tjugoåtta av de 231 patienterna (12,1 %) som fått vandetanib och 3 av de 99 (3,0 %) som fått placebo avbröt behandlingen på grund av biverkning. Fjorton av de 28 patienterna (50 %) som slutat med vandetanib på grund av biverkning (adverse event, AE) avbröt behandlingen utan dosreduktion. För 5 av 6 patienter (83 %) med måttlig njursvikt som behandlades med vandetanib minskades dosen till 200 mg p.g.a. biverkningar; för en (1) patient minskades dosen ytterligare till 100 mg.

Resultatet från den primära analysen av PFS visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS för patienter som randomiserats till vandetanib jämfört med placebo (riskkvot (HR) = 0,46; 95 % konfidensintervall (CI) = 0,31-0,69; p=0,0001).

Medianvärdet för PFS hos patienter som randomiserats till vandetanib har inte uppnåtts, däremot, baserat på statistisk modellering av data som observerades upp till 43:e percentilen, förutsägs medianvärdet för PFS att bli 30,5 månader med 95 % konfidensintervall för 25,5 till 36,5 månader. Medianvärdet för PFS hos patienter som randomiserats till placebo var 19,3 månader. Vid 12 månader var andelen patienter som var vid liv och progressionsfria 192 (83 %) för patienter som randomiserats till vandetanib och 63 (63 %) för patienter som randomiserats till placebo. I vandetanibarmen hade totalt 73 (32 %) patienter progredierat: 64 (28 %) hade progredierat enligt RECIST-kriterier (response evaluation criteria in solid tumours) och 9 (4 %) hade avlidit utan tumörprogression. Återstående 158 patienter (68 %) uteslöts ur analysen av PFS. I placeboarmen hade totalt 51 (51 %) patienter progredierat: 46 (46 %) hade progredierat enligt RECIST-kriterier (response evaluation criteria in solid tumours) och 5 (5 %) hade avlidit utan tumörprogression. Återstående 49 patienter (49%) uteslöts ur analysen av PFS.

**Figur 1: Kaplan Meier-diagram för PFS**



Månad	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-axel=PFS, x-axel=tid i månader, n-vandetanib=antal patienter i farozonen-vandetanib, n-placebo=antal patienter i farozonen-placebo

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

PFS	N	Median PFS	HR	95 % CI	p-värde
Vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	Inte uppnådd (estimerat 30,5 månader)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 månader			

Överlevnadsstatus och median slutlig överlevnad (81,6 månader i vandetanibarmen och 80,4 månader i placeboarmen) var likartade över båda behandlingsarmarna. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det slutliga OS (HR 0,99; 95,002% CI 0,72 1,38, p = 0,9750). Resultaten ska tolkas med försiktighet på grund av den höga andelen patienter i placeboarmen som bytte till öppen behandling med vandetanib (79,0% [79/100] av patienterna).

De flesta (95 % av patienterna) hade metastaserande sjukdom. Fjorton patienter som behandlades med vandetanib och tre som behandlades med placebo hade endast icke-resektabel lokalt framskriden sjukdom. Det finns begränsad klinisk erfarenhet av vandetanib för patienter med icke-resektabel och icke-metastaserande lokalt framskriden sjukdom.

Statistiskt signifikanta fördelar visades för vandetanib avseende sekundära effektmått som svarsfrekvens, sjukdomskontroll, biokemisk respons.

**Tabell 3: Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten i studie 58**

<b>ORR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Svarsfrekvens</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-värde</b>
Vandetanib 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
<b>DCR<sup>a</sup></b>	<b>N</b>	<b>Svarsfrekvens</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-värde</b>
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
<b>Kalcitonin-RESPONS</b>	<b>N</b>	<b>Svarsfrekvens</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-värde</b>
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
<b>CEA(Carcinoembyonalt antigen)-RESPONS</b>	<b>N</b>	<b>Svarsfrekvens</b>	<b>OR<sup>b</sup></b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-värde</b>
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			
<b>SLUTLIG ÖVERLEVAD (OS)</b>	<b>N</b>	<b>Median OS</b>	<b>HR<sup>c</sup></b>	<b>95 % CI</b>	<b>p-värde</b>
<b>Vandetanib 300 mg</b>	116/231	81.6 månader	0.99	0.72, 1.38	0.9750

<sup>a</sup> Total svarsfrekvens = kompletta + partiella svar. Sjukdomskontroll = svarsfrekvens + stabil sjukdom vid 24 veckor. Intent to treat-analys (ITT) inkluderar patienter som fått öppen behandling med vandetanib före progression enligt central avläsning.

<sup>b</sup> OR=Oddsquot. Ett värde > 1 innebär fördel för vandetanib. Analysen utfördes med hjälp av en logistisk regressionsmodell med behandling som enda faktor.

<sup>c</sup> HR= Riskförhållande. Ett värde <1 gynnar vandetanib. Analysen utfördes med användning av ett logrank test med behandling som den enda faktorn.

N=Antal händelser/antal randomiserade patienter.

En statistiskt signifikant fördel sågs hos patienterna som fick vandetanib för det sekundära effektmåttet av tid till förvärrad smärta (härlett som ett sammansatt effektmått med hjälp av smärtskalan från BPI och patientrapporterad användning av smärtstillande opioider) (vandetanib 49 %, placebo 57 %, HR 0,61, 97,5 % CI 0,43-0,87, p< 0,006: 8 vs. 3 månader). Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades för exploratoriska effektmått för diarré (rapporterat som tarmtömningsfrekvens).

### RET-mutationsstatus i studie 58

I studie 58 gjordes RET-mutationstestning med analysmetoden Amplification Refractory Mutation System (ARMS) som baserar sig på polymeraskedjereaktion för M918T-mutation och med direkt sekvensering av DNA för mutationer i exonerna 10, 11, 13, 14, 15 och 16 (läge för M918T-mutation). Testningen gjordes hos alla sporadiska patienter för vilka DNA fanns tillgängligt (297/298).

RET-status kunde dock inte testas hos en stor del av patienterna (främst p.g.a. att resultat för direkt sekvensering av DNA inte fanns tillgängliga) och svarsfrekvensen var något lägre hos patienter med okänd RET-status än hos RET-mutationspositiva patienter: svarsfrekvensen var 51,8 % respektive 35,9 %. I den blindade jämförelsen av vandetanib och placebo fick endast 2 patienter som man visste vara RET-negativa i alla 6 exoner vandetanib och ingendera av dem svarade på behandlingen.

En post-hoc subgruppsanalys gjordes hos patienter med RET-negativ status baserat på avsaknad av M918T-mutation i studie 58. En patient ansågs ha en RET-mutation om tumören uppvisade antingen en M918T-mutation enligt ARMS-analysen eller en RET-mutation i någon sekvenserad exon. 79 patienter identifierades genom avsaknad av M918T-mutation och ingen RET-mutation identifierades i någon av de andra 6 exonerna som testades, men hos 71 av dessa patienter var sekvenseringen av de 6 exonerna ofullständig. M918T-mutation är den mest frekvent förekommande mutationen hos patienter med sporadisk medullär tyreoidcancer (MTC). Det kan dock inte uteslutas att en del patienter som enligt test var RET-negativa för M918T-mutation kan vara positiva för mutationer i andra exoner.

Resultat enligt RET-status (positiv, okänd och RET M918T-mutationsnegativ) presenteras i tabell 4.

**Tabell 4: Sammanställning av fynd gällande effekt hos ett segment patienter enligt RET-mutationsstatus**

	<b>Patienter med dokumenterad RET-mutation (n=187)</b>	<b>Patienter utan M918T-mutation och andra mutationer inte testade eller negativa (n=79)*</b>
Objektiv svarsfrekvens (vandetanibarmen)	52%	35%

Effektmått	0,45 (0,26; 0,78)	0,57 (0,29; 1,13)
PFS HR (95 %)		
konfidensintervall		

\*RET-mutationsstatus fastställdes vid tidpunkten för diagnos hos majoriteten av patienterna och statusen kan ha förändrats sedan dess.

#### *Klinisk effekt hos pediatrika patienter:*

En fas I/II öppen, enarmad studie på ett center (studie IRUSZACT0098) utvärderade aktiviteten av vandetanib hos 16 patienter med icke-resektabel lokalt framskriden eller metastaserande ärftlig MTC. Patienternas karaktäristik var vid studiestart följande: medelålder 14,2 år (mellan 9-17 år), 50 % flickor, 50% pojkar, 93,8 % var vita, 26,7 % spanska/latinamerikanska och 6,3 % svarta. De flesta patienter (81,3 %) hade genomgått partiell eller fullständig tyreoidektomi före studiestarten. Startdosen vandetanib var 100 mg/m<sup>2</sup>/dag för alla patienter utom en som började på 150 mg/m<sup>2</sup>/dag. Efter god tolereras av de första 1 eller 2 behandlingscyklerna (en cykel = 28 dagar), fortsatte de återstående patienterna med behandling med 100 mg/m<sup>2</sup>. Det primära effektmåttet var ORR enligt RECIST v 1.0. Den observerade objektiva svarsfrekvensen (ORR) var 43,8 %, där alla svar var partiella. 31,3 % av patienterna hade en stabil sjukdom i minst 8 veckor. Sjukdomskontroll (DCR), inklusive bästa respons eller stabil sjukdom  $\geq$ 24 veckor var 75,0 %. Det finns ingen erfarenhet med Caprelsa hos patienter i åldern 5-8 år i denna studie.

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Vid oral administrering av vandetanib är absorptionen långsam och maximal plasmakoncentration nås normalt vid en mediantid av 6 timmar, intervall 4-10 timmar efter dosering. Vandetanib ackumuleras ungefär 8-faldigt vid multipel dosering och steady state uppnås från ungefär 2 månader.

### Distribution

Vandetanib binder till humant serumalbumin och surt alfa-1-glykoprotein med en proteinbindningsgrad *in vitro* på ungefär 90 %. I plasmaprover *ex vivo* från patienter med kolorektal cancer, vid steady state-exponering efter 300 mg en gång dagligen, var den genomsnittliga proteinbindningsgraden 93,7 % (intervall 92,2 till 95,7 %). Farmakokinetiken för vandetanib vid dosering av 300 mg till patienter med MTC karakteriseras av en distributionsvolym på ungefär 7 450 l.

### Metabolism

Vid oral dosering av <sup>14</sup>C-vandetanib detekterades oförändrad vandetanib och metaboliter av vandetanib-N-oxid och N-desmetyl-vandetanib i plasma, urin och feces. Ett glukuronidkonjugat identifierades som en mindre metabolit enbart i exkret. N-desmetyl-vandetanib produceras primärt av CYP3A4, och vandetanib-N-oxid av flavinnehållande monooxygenaszymer (FM01 och FM03). N-desmetyl-vandetanib och vandetanib-N-oxid cirkulerar vid koncentrationer på ungefär 11 % och 1,4 % för vandetanib.

### Eliminering

Farmakokinetiken för vandetanib vid dosering av 300 mg till patienter med MTC karakteriseras av en eliminering på ungefär 13,2 l/tim och en plasmahalveringstid på ungefär 19 dagar. Under en insamlingsperiod på 21 dagar efter en engångsdos av <sup>14</sup>C-vandetanib återfanns ungefär 69 % med 44 % i feces och 25 % i urin. Dosen utsöndrades långsamt och ytterligare utsöndring efter de 21 dagarna kan förväntas baserat på plasmahalveringstiden.



### Speciella patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

I en farmakokinetisk studie med engångsdoser på frivilliga visades att exponeringen för vandetanib är förhöjd (upp till 1,5, 1,6 och 2 gånger) hos patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

#### *Nedsatt leverfunktion*

I en farmakokinetisk studie med engångsdoser till frivilliga visades att nedsatt leverfunktion inte påverkade exponeringen för vandetanib. Data från patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade (serumbilirubin högre än 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Effekter av föda

Exponeringen för vandetanib påverkas inte av föda.

#### *Farmakokinetik i den pediatrika populationen*

De farmakokinetiska parametrarna för vandetanib i pediatrika MTC-patienter 9-17 år var likartade de hos vuxna. Vandetanibexponering hos barn mellan 5-8 år med gliom-relaterade indikationer var jämförbar med MTC-patienter i åldern 9-18 år. Dosering på 100 mg/m<sup>2</sup>/dag av angiven dosering (beroende på BSA) i pediatrika patienter ger liknande exponering som uppnås hos vuxna vid 300 mg per dag.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Vandetanib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential.

I studier av toxicitet med upprepade doser med upp till 9 månaders varaktighet observerades emesis, viktminskning och diarré hos hundar och fyseal dysplasi hos unga hundar och råttor med öppna tillväxtplattor. Hos råttor observerades effekter på tänder, njure och hud. Dessa fynd, som påträffades vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer, var i hög grad reversibla inom 4 veckor efter att doseringen upphört och kunde anses bero på hämning av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor (VEGFR) eller EGFR.

Effekter som noterades i andra studier inkluderade hämning av hERG-kanalen (human ether-a-go-go related gene) och förlängning av QTc-intervallet hos hundar. Ett förhöjt systoliskt och diastoliskt blodtryck observerades hos råttor och hundar. Hos möss visade sig vandetanib fördröja, men inte förhindra, sårsläkning. Vandetanib uppvisade även evidens för fototoxisk potential i en cytotoxicitets-assay *in vitro*. I en djurmodell för sårsläkning hade möss som doserades med vandetanib reducerad hudhållfasthet jämfört med kontrollerna. Detta antyder att vandetanib fördröjer, men inte förhindrar, sårsläkning. Lämpligt intervall mellan avbrytandet av behandlingen med vandetanib vid elektiv kirurgi för att undvika risken för försämrad sårsläkning har inte fastställts. I kliniska studier opererades ett mindre antal patienter samtidigt under behandling med vandetanib och inga sårsläkningskomplikationer rapporterades.

### Reproduktionstoxikologi

Vandetanib hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor. I en fertilitetsstudie på honor fanns en trend mot ökad oregelbundenhet i brunstcykeln, en svag nedgång i dräktighetsincidens och en ökning av förluster efter implantation. I en toxicitetsstudie med upprepade doser på råttor sågs en minskning i antalet *corpora lutea* i äggstockarna hos råttor som fått vandetanib under 1 månad.

Evidens för embryofetal toxicitet hos råttor var fetal förlust, fördröjd fetal utveckling, abnormiteter i hjärtkärl och för tidig ossifikation av vissa skallben. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor, vid dosering som producerade maternell toxicitet under dräktighet och/eller digivning, ökade vandetanib missfallen och minskade den postnatala tillväxten av ungarna. Vandetanib utsöndrades i mjölken hos råttor och påträffades i plasma från ungarna efter dosering av digivande råttor.

## Karcinogenicitet

Vandetanib visade inte någon potentiell karcinogenisk effekt hos rasH2-transgena möss i en 6-månaders karcinogenicitetsstudie. En 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor försämrades av låg överlevnad hos honor i högdosgruppen och begränsade exponering av djuren för vandetanib. Däremot observerades inga karcinogena effekter hos de återstående djuren.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kalciumhydrogenfosfatdihydrat

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon (typ A)

Povidon (K 29-32)

Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos

Makrogol (300)

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Alu-blister, förseglad med aluminiumfolie, var och en innehållande 30 filmdragerade tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25,

1105 BP Amsterdam

Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 februari 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 15 januari 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

eller

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill  
Suffolk, CB9 8PU  
Storbritannien

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av CAPRELSA i varje medlemsland ska innehavaren av försäljningstillståndet godkänna innehållet och formatet av utbildningsmaterialet, inklusive kommunikationsmedia, distributionssätt och andra eventuella aspekter, med behörig nationell myndighet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska, i varje medlemsland där CAPRELSA marknadsförs, se till att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdgivare som förväntas förskriva, administrera och använda CAPRELSA har tillgång till/förses med ett **utbildningspaket** som ska innehålla:

### Hälso- och sjukvårdspersonal

- Produktresumé
- Utbildningsmaterialet, inklusive:
  - Information om de risker som är förknippade med CAPRELSA:
    - QTc-förlängning och torsades de pointes
    - Posteriot reversibelt encefalopati-syndrom (PRES);
    - Abnormiteter i tand- och skelettutveckling hos pediatrika patienter
    - Medicineringsfel i den pediatrika populationen
  - Läkarens doserings- och övervakningsguide för pediatrika patienter;
- Doserings- och övervakningsguiden för pediatrika patienter och patientens vårdgivare;
- Bipacksedeln för patienter;
- Patientinformationskortet

### Patienter/vårdgivare

- Doserings- och övervakningsguiden för pediatrika patienter och patientens vårdgivare;
- Bipacksedeln för patienter;
- Patientinformationskortet

**Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innefatta följande huvudpunkter:

#### **QTc-förlängning och torsades de pointes**

- CAPRELSA förlänger QTc-intervallet och kan orsaka torsades de pointes och plötsligt dödsfall
- CAPRELSA-behandling får inte ges till patienter:
  - vars QTc-intervall i EKG är över 480 ms;
  - som har kongenitalt långt QTc-syndrom;
  - som har haft torsades de pointes, om inte alla riskfaktorer som orsakade torsades de pointes har korrigerats;
- Behovet att kontrollera EKG och serumnivåer av kalium, kalcium, magnesium och tyreoidestimulerande hormon (TSH), och vid vilka tillfällen och förhållanden som det ska utföras;
- Patienter som utvecklar ett enskilt värde av korrigerat QTc-intervall på minst 500 ms ska sluta ta CAPRELSA. Medicinering kan återupptas med nedsatt dos när det bekräftats att QTc-intervallet har återgått till förbehandlingsvärdet och korrigerings av eventuell elektrolytobalans har gjorts;
- Om QTc-intervallet ökar markant men förblir under 500 ms bör kardiologisk rådgivning inhämtas.

- Information om läkemedel som är kontraindicerade eller ej rekommenderade tillsammans med CAPRELSA.
- Syftet och användningen av patientinformationskortet.

### **Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES), även känt som reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS)**

- PRES ska övervägas som diagnos hos alla patienter som uppvisar tecken på krampanfall, huvudvärk, synrubbingar, förvirring eller förändrad mental funktion. MRT av hjärnan ska utföras på alla patienter som uppvisar tecken på krampanfall, förvirring eller förändrad mental funktion;
- Behovet av att informera patienterna om risken av QTc-förlängning och PRES, och informera dem om symptom och tecken de ska vara uppmärksamma på samt hur de ska agera om de uppstår;
- Syftet och användningen av patientinformationskortet.

### **Abnormiteter i tand- och skelettutveckling hos pediatrika patienter**

- Vandetanib försämrade inte linjär tillväxt vid kliniska prövningar på barn och ungdomar;
- Vandetanib har visat negativ effekt på tillväxande vävnad som är beroende av vaskularisering såsom tänder och tillväxtplattor, i icke-kliniska studier;
- Behovet av att noga övervaka tand- och skelettavvikelser i den pediatrika populationen;

### **Medicineringsfel i den pediatrika populationen**

**Läkarens doserings- och övervakningsguide för pediatrika patienter** ska innehålla följande huvudpunkter:

- Hur man beräknar dosen CAPRELSA för spädbarn och ungdomar;
- Doseringsregimer enligt patientens kroppsyta (BSA), inklusive en visuell representation av tvåveckorsdoseringsregimen per BSA;
- Hur CAPRELSA används/administreras;
- Instruktioner om hur man använder doserings- och övervakningsguiden och den dagliga uppföljaren för pediatrika patienter och vårdgivare.

**Doserings- och övervakningsguide för patienter och deras vårdgivare** ska innehålla följande huvudpunkter:

- Vad CAPRELSA är, vad det behandlar, hur det administreras;
- Hur dosen CAPRELSA beräknas;
- Vilka biverkningar är förknippade med CAPRELSA och vilken övervakning som krävs;
- Hur man använder den dagliga uppföljartabellen (inklusive exempel på en ifylld daglig uppföljare);
- Den allmänna dagliga uppföljaren för 14 dagar och tomma kopior av den dagliga uppföljaren.

**Patientinformationskortet** ska innefatta följande huvudpunkter:

- Information om riskerna med QTc-förlängning och torsades de pointes, och posteriort reversibelt encefalopati -syndrom (PRES);
- Tecken eller symptom på säkerhetsproblem och när man bör söka läkarvård;
- Att inte sluta ta CAPRELSA eller ändra dosen utan att konsultera den förskrivande läkaren;
- Kontaktuppgifter till läkaren som förskriver CAPRELSA.

**E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
<p>För att bekräfta effekten och säkerheten hos Caprelsa hos RET-negativa patienter, bör innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Den kliniska studierapporten från studie D4200C00104, en observationsstudie med en retrospektiv arm för att utvärdera nytta/riskförhållande hos vandetanib (Caprelsa) 300 mg hos RET-mutations-negativa och RET-mutationspositiva patienter med symtomatisk, aggressiv, sporadisk, icke-resektabel, lokalt framskriden/ metastaserad tyroideacancer (MTC).</li><li>- Re-utvärderingen av behandlingseffektivitet hos RET-negativa patienter baserat på omanalysen av arkiverade tumörprover från den pivotala studien D4200C00058.</li></ul>	3Q 2020



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR CAPRELSA 100 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Caprelsa 100 mg filmdragerade tabletter  
vandetanib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 100 mg vandetanib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/749/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Caprelsa 100 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR CAPRELSA 100 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Caprelsa 100 mg tabletter  
vandetanib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Genzyme Europe B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR CAPRELSA 300 mg**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Caprelsa 300 mg filmdragerade tabletter  
vandetanib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje tablett innehåller 300 mg vandetanib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU71/11/749/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Caprelsa 300 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS  
BLISTER FÖR CAPRELSA 300 mg**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Caprelsa 300 mg tabletter  
vandetanib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Genzyme Europe B.V.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

**Bipacksedel: Information till patienten**  
**Caprelsa 100 mg filmdragerade tabletter**  
**Caprelsa 300 mg filmdragerade tabletter**  
vandetanib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Förutom den här bipacksedeln kommer du att få ett patientinformationskort som innehåller viktig säkerhetsinformation som du måste känna till innan du börjar använda Caprelsa och under behandlingen med Caprelsa.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information och patientkortet, du kan behöva läsa dem igen.
- Det är viktigt att du bär med dig patientkortet under hela behandlingen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Caprelsa är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Caprelsa
3. Hur du tar Caprelsa
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Caprelsa ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**1. Vad Caprelsa är och vad det används för**

**Caprelsa är en behandling för vuxna och barn från 5 år med:**

Medullär sköldkörtelcancer som inte kan avlägsnas med kirurgi eller som har spridit sig till andra delar av kroppen.

Caprelsa verkar genom att bromsa tillväxten av nya blodkärl i (cancer-) tumörer. På så sätt stryps tillförseln av näring och syre till tumören. Caprelsa kan även ha effekt direkt på cancerceller genom att döda cellerna eller bromsa tillväxten.

**2. Vad du behöver veta innan du tar Caprelsa**

**Ta inte Caprelsa:**

- om du är allergisk mot vandetanib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en medfödd hjärtsjukdom som kallas ”långt QTc-syndrom”. Detta syns på elektrokardiogram (EKG).
- om du ammar.
- om du tar något av följande läkemedel: arsenik, cisaprid (för behandling av halsbränna), intravenös erytromycin och moxifloxacin (för behandling av infektion), toremifen (för

behandling av bröstcancer), mizolastin (för behandling av allergier), antiarytmika av klass IA och III (för kontroll av hjärtrytm).

Ta inte Caprelsa om något av ovanstående stämmer in på dig. Tala med din läkare om du är osäker.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Caprelsa:

- Om du är känslig för solljus. Vissa personer som använder Caprelsa blir känsligare för sol. Detta kan orsaka skadlig solbränna. När du använder Caprelsa måste du skydda dig när du är utomhus genom att alltid använda solskyddskräm och kläder för att undvika solexponering.
- Om du har högt blodtryck.
- Om du har eller har haft en aneurysm (förstoring och försvagning av en kärlvägg) eller en bristning i en kärlvägg.

Kontroll av dina blodvärden och ditt hjärta:

Din läkare eller sköterska ska ta prover för att kontrollera nivåerna av kalium, kalcium, magnesium och sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i blodet och kontrollera den elektriska aktiviteten i hjärtat med ett test som kallas elektrokardiogram (EKG). Testerna ska utföras:

- Innan du börjar med Caprelsa
- Regelbundet under behandlingen med Caprelsa
- 1, 3 och 6 veckor efter att du börjat med Caprelsa
- 12 veckor efter att du börjat med Caprelsa
- Var 3:e månad därefter
- Om din dos Caprelsa ändras av läkare eller apotekspersonal
- Om du börjar använda mediciner som påverkar hjärtat
- Enligt anvisningar av läkare eller apotekspersonal

### **Barn**

Caprelsa ska inte ges till barn under 5 år.

### **Andra läkemedel och Caprelsa**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana, naturläkemedel eller andra örtmediciner. Caprelsa kan påverka vissa läkemedels verkan och vissa läkemedel kan ha effekt på Caprelsa.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycin, rifampicin och moxifloxacin (läkemedel som används vid behandling av infektioner)
- karbamazepin och fenobarbital (används för att kontrollera krampanfall)
- ondansetron (används vid behandling av illamående och kräkningar)
- cisaprid (används vid behandling av halsbränna), pimozid (används vid behandling av okontrollerade upprepade kroppsrörelser och verbala utbrott) och halofantrin och lumefantrin (används vid behandling av malaria)
- metadon (används vid behandling av narkotikaberoende), haloperidol, klorpromazin, sulpirid, amisulprid, och zuklopentixol (används vid behandling av psykiska sjukdomar)
- pentamidin (används vid behandling av infektion)
- vitamin K-antagonister och dabigatran, kallas i dagligt tal för blodförtunnande medel
- ciklosporin och takrolimus (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ), digoxin (används vid behandling av oregelbunden hjärtrytm) och metformin (används för att stabilisera blodsockernivån)
- protonpumpshämmare (används vid behandling av halsbränna)

Den här informationen finns också i patientkortet som du har fått av din läkare. Det är viktigt att du har med dig patientkortet och visar det för din partner eller vårdgivare.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Caprelsa kan skada ett ofött barn. Din läkare kommer att diskutera fördelarna och riskerna med att ta Caprelsa under den tiden.

- Om du kan tänkas bli gravid måste du använda effektiva preventivmedel när du tar Caprelsa och minst fyra månader efter den sista dosen av Caprelsa.

För att skydda ditt barn får du inte amma under behandlingen med Caprelsa.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Var försiktig med att köra bil eller använda maskiner. Tänk på att Caprelsa kan få dig att känna dig trött och svag och kan göra att du ser suddigt.

## **3. Hur du tar Caprelsa**

### **Användning för vuxna**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos är 300 mg varje dag.
- Ta Caprelsa ungefär vid samma tidpunkt varje dag.
- Caprelsa kan tas med eller utan mat.

### **Användning för barn**

Läkaren kommer att tala om för dig hur många Caprelsa tabletter du ska ge till ditt barn. Mängden Caprelsa som ges beror på barnets kroppsvikt och längd. Den totala dagliga dosen till barn får inte överstiga 300 mg. Behandlingen kan antingen ges till ditt barn som en daglig engångsdos, en dos varannan dag eller enligt ett upprepat 7-dagarsschema som anges i doseringsguiden som läkaren har gett dig. Det är viktigt att du behåller denna doseringsguide och visar den för vårdgivare.

### **Om du har svårt att svälja tablett**

Om du har svårt att svälja tablett kan du blanda den med vatten på följande sätt:

- Ta ett halvt glas med vanligt (ej kolsyrat) vatten. Använd endast vatten, inte andra vätskor.
- Läg tablett i vattnet.
- Rör tills tablett har löst sig i vattnet. Det kan ta ungefär 10 minuter.
- Drick vätskan genast.

För att vara säker på att du fått i dig allt läkemedel ska du fylla glaset till hälften med vatten igen och dricka upp det.

### **Om du får biverkningar**

Om du får biverkningar ska du alltid tala om det för din läkare. Din läkare kan då ordinera en lägre eller högre dos av Caprelsa (t.ex. två 100 mg tabletter eller en 100 mg tablett). Din läkare kan även skriva ut andra läkemedel som hjälper dig att kontrollera biverkningarna. Biverkningarna av Caprelsa beskrivs i avsnitt 4.

### **Om du har tagit för stor mängd av Caprelsa**

Om du tar mer Caprelsa än vad som ordinerats till dig ska du omedelbart kontakta läkare eller besöka sjukhus.

### **Om du har glömt att ta Caprelsa**

Vad du ska göra om du har glömt att ta en tablett beror på hur lång tid det är kvar tills nästa dos.

- **Om det är 12 timmar eller mer tills du ska ta nästa dos:** Ta den glömda tablett så snart du kommer på att du glömt att ta tablett. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.

- **Om det är mindre än 12 timmar tills du ska ta nästa dos:** Hoppa över den glömda dosen. Ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du får biverkningar kan din läkare be dig ta en lägre dos av Caprelsa. Din läkare kan även skriva ut andra läkemedel som hjälper dig att kontrollera biverkningarna.

#### **Kontakta din läkare genast om du får någon av följande biverkningar – du kan behöva omedelbar medicinsk behandling:**

- Svimmingsanfall, yrsel eller förändrad hjärtrytm. Detta kan vara tecken på en förändring i hjärtats elektriska aktivitet. Detta kan ses hos 8 % av de personer som tar Caprelsa för medullär sköldkörtelcancer. Din läkare kan rekommendera dig att ta en lägre dos av Caprelsa eller att sluta ta Caprelsa. Caprelsa har i mindre vanliga fall associerats med livshotande förändringar i hjärtrytmen.
- Allvarliga hudreaktioner som drabbar stora delar av kroppen. Tecken på detta kan vara rodnad, smärta, sår, blåsor och avflagning av huden. Läppar, näsa, ögon och könsorgan kan också drabbas. Detta kan vara vanligt (drabbar färre än 1 av 10 personer) eller mindre vanligt (drabbar färre än 1 av 100 personer) beroende på typ av hudreaktion.
- Svår diarré.
- Kraftig andfåddhet, eller plötsligt förvärrad andfåddhet och eventuellt också hosta och feber. Detta kan betyda att du har fått en inflammation i lungorna som kallas interstitiell lungsjukdom. Detta är mindre vanligt (drabbar färre än 1 av 100 personer) men kan vara livshotande.
- Krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationssvårigheter. Detta kan vara tecken på ett tillstånd som kallas RPLS (reversibelt posterioert leukoencefalopatiskt syndrom). Biverkningarna försvinner vanligtvis när behandlingen med Caprelsa avbryts. RPLS är mindre vanligt (drabbar färre än 1 av 100 personer).

Kontakta genast din läkare om du får någon av biverkningarna ovan.

#### **Andra biverkningar är:**

##### **Mycket vanliga (drabbar fler än 1 av 10 personer)**

- Diarré. Din läkare kan ordinera läkemedel som behandlar detta. Om det blir värre ska du kontakta din läkare genast.
- Magsmärta.
- Hudutslag eller akne.
- Depression.
- Trötthet.
- Illamående.
- Magbesvär (dyspepsi).
- Nagelsjukdomar.
- Kräkningar.
- Aptitlöshet (anorexi).
- Kraftlöshet (asteni).
- Högt blodtryck. Din läkare kan ordinera ett läkemedel som behandlar detta.
- Huvudvärk.
- Extrem trötthet.
- Sömnsvårigheter (insomni).
- Inflammation i näsgångarna.
- Inflammation i de större luftvägarna till lungorna.
- Infektioner i de övre luftvägarna.
- Urinvägsinfektioner.

- Domningar eller stickningar i huden.
- Onormal känsla i huden.
- Yrsel.
- Smärta.
- Svullnad orsakad av ett överskott av vätska (ödem).
- Stenar eller kalciumavlagringar i urinvägarna (nefrolitiasis).
- Suddigt seende, inklusive mindre förändringar i ögat som kan leda till suddigt seende (hornhinneopacitet).
- Solkänslig hud. När du använder Caprelsa måste du skydda dig när du är utomhus genom att alltid använda solskyddskräm och kläder för att undvika solexponering.

#### **Vanliga (drabbar färre än 1 av 10 personer)**

- Uttorkning.
- Mycket högt blodtryck.
- Viktminskning.
- Stroke eller andra tillstånd med otillräcklig blodtillförsel till hjärnan.
- En typ av utslag som drabbar händer och fötter (hand-fotsyndrom).
- Ömhet i munnen (stomatit).
- Muntorrhet.
- Lunginflammation.
- Toxiner i blodet som en komplikation av infektioner.
- Influensa.
- Inflammation i urinblåsan.
- Inflammation i bihålorna.
- Inflammation i struphuvudet (larynx).
- Inflammation i folliklar, särskilt hårsäckar.
- Bölder.
- Svampinfektion.
- Njurinfektion.
- Förlust av kroppsvätska (dehydrering).
- Oro.
- Darrningar.
- Dåsighet.
- Svimningsanfall.
- Ostadighet.
- Ökat ögontryck (glaukom).
- Blod i upphostningar.
- Inflammation i lungvävnaden.
- Sväljsvårigheter.
- Förstoppning.
- Inflammation i magsäckens slemhinnor (gastrit).
- Mag-tarmblödning.
- Gallstenar (kolelitiasis).
- Smärta vid urinering.
- Njursvikt.
- Frekvent urinering.
- Akut kissnödighet.
- Feber.
- Näsblod (epistaxis).
- Ögontorrhet.
- Ögonirritation (konjunktivit).
- Synförsämring.
- Haloeffekt på synen.
- Ljusblixtar i synfältet (fotopsi).

- Sjukdom i hornhinnan (keratopati).
- En viss typ av diarré (kolit).
- Håravfall från huvud eller kropp (alopeci).
- Smakrubbningar (dysgeusi).

#### **Mindre vanliga (drabbar färre än 1 av 100 personer)**

- Hjärtsvikt.
- Blindtarmsinflammation (appendicit).
- Bakterieinfektion.
- Inflammation i divertiklarna (små utbuktande säckar som kan bildas i matsmältningssystemet).
- Bakteriell hudinfektion.
- Bukväggsabscess.
- Undernäring.
- Ofrivilliga muskelsammandragningar (kramper).
- Snabbt växlande mellan muskelsammandragning och muskelavslappning (klonus).
- Svullnad i hjärnan.
- Grumlig ögonlins.
- Störningar i hjärtfrekvens och hjärtrytm.
- Försämrad hjärtfunktion.
- Oförmåga hos lungorna att fungera normalt.
- Lunginflammation som uppkommer då främmande material andas in i lungorna.
- Tarmobstruktion.
- Hål i tarmen.
- Oförmåga att kontrollera tarmtömningarna.
- Missfärgad urin.
- Brist på urin.
- Oförmåga till normal sårläkning.
- Inflammation i bukspottskörteln (pankreatit).
- Hudblåsor (bullös dermatit).

#### **Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- En förstoring och försvagning av en kärlvägg eller en bristning i en kärlvägg (aneurysmer och arteriella dissektioner).

#### **Följande biverkningar kan påvisas genom tester som utförs av läkare:**

- Protein eller blod i urinen (påvisas med urinprov).
- Förändrad hjärtrytm (påvisas med EKG). Din läkare kan be dig avbryta behandlingen med Caprelsa eller att ta en lägre dos av Caprelsa.
- Avvikelser i lever eller bukspottskörtel (påvisas med blodprov). Avvikelserna ger normalt inga symtom men din läkare kan vilja övervaka dem.
- Minskade nivåer av kalcium i blodet. Din läkare kan behöva ordinera eller ändra din behandling med sköldkörtelhormon.
- Minskade nivåer av kalium i blodet.
- Ökade nivåer av kalcium i blodet.
- Ökade nivåer av glukos i blodet.
- Minskade nivåer av natrium i blodet.
- Försämrad sköldkörtelfunktion.
- Förhöjda nivåer av röda blodkroppar i blodet.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal **genast**.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Caprelsa ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vandetanib. Varje tablett innehåller 100 eller 300 mg vandetanib.
- Övriga innehållsämnen är kalciumhydrogenfosfatdihydrat, mikrokristallin cellulosa, krospovidon (typ A), povidon (K29-32), magnesiumstearat, hypromellos, makrogol och titandioxid (E171).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Caprelsa 100 mg är en vit, rund filmdragerad tablett märkt "Z100" på ena sidan.

Caprelsa 300 mg är en vit, oval filmdragerad tablett märkt "Z300" på ena sidan.

Caprelsa tillhandahålls i blisterförpackningar med 30 tabletter.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

eller

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU, Storbritannien

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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**

SANOFI Bulgaria EOOD  
Тел: +35 9 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +42 0 233 086 111

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0)845 372 7101

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

**Lietuva**

UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“

Tel. +370 5 275 5224

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>