

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caprelsa 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Caprelsa 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Caprelsa 100 mg tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg vandetaniibi.

Caprelsa 300 mg tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 300 mg vandetaniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Caprelsa 100 mg tabletid

Caprelsa 100 mg tabletid on ümmargused kaksikkumerad valged õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Z100”.

Caprelsa 300 mg tabletid

Caprelsa 300 mg tabletid on ovaalsed kaksikkumerad valged õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Z300”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Caprelsa on näidustatud agressiivse ja sümptomaatilise RET (*rearranged during transfection*)-mutantse medullaarse kilpnäärmevähi raviks mitte-eemaldatava lokaalselt levinud või metastaseerunud haigusega patsientidele.

Caprelsa on näidustatud täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 5 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima medullaarse kilpnäärmevähi ravis, vähivastaste ravimite kasutamises ja elektrokardiogrammi (EKG) hindamises kogenud arst.

RET (*Rearranged during transfection*) staatus

Kuna olemasolevate andmete põhjal peetakse Caprelsa aktiivsust ebapiisavaks patsientidel, kellel ei ole tuvastatud RET-mutatsiooni, tuleb enne Caprelsa'ga ravi alustamist kinnitada RET-mutatsiooni olemasolu valideeritud testiga. RET-mutatsiooni staatuse kindlakstegemisel tuleb koeproovid võimalusel võtta pigem ravi alustamise kui diagnoosimise ajal.

Annustamine medullaarse kilpnäärmevähi ravis täiskasvanud patsientidel

Soovitav annus on 300 mg üks kord ööpäevas, manustades koos toiduga või ilma, iga päev ligikaudu samal ajal.

Kui annus jääb vahele, tuleb see sisse võtta niipea, kui see patsiendile meenub. Kui järgmise manustamiskorrani on vähem kui 12 tundi, ei tohi patsient vahelejäanud annust võtta. Patsiendid ei tohi võtta topeltannust (kaks annust ühekorraga) vahelejäanud annuse kompenseerimiseks.

Annuse kohandamised medullaarse kilpnäärmevähiga täiskasvanud patsientidel

Enne ravi alustamist tuleb QTc-intervalli hoolikalt hinnata. 3. astme CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) või raskema toksilisuse ilmnemisel või EKG-s QTc-intervalli pikenemisel tuleb vandetaniibi annustamine vähemalt ajutiselt katkestada ning taas alustada vähendatud annusega, kui toksilisus on taandunud või paranenud CTCAE 1. astmeni (vt lõik 4.4). 300 mg ööpäevane annus tuleb vähendada kuni 200 mg-ni (kaks 100 mg tabletti) ning seejärel vajadusel 100 mg-ni. Patsienti tuleb asjakohaselt jälgida. Ravimi poolväärtusaeg on 19 päeva, mistõttu ei pruugi kõrvaltoimed, sealhulgas QTc-intervalli pikenemine, kiiresti taanduda (vt lõik 4.4).

Annustamine medullaarse kilpnäärmevähiga lastel

Annustamine lastel peab põhinema kehapiindalal (mg/m^2). Caprelsa[®] ga ravitavatele lastele ja nende hooldajatele tuleb anda annustamisjuhiseid ning neid peab teavitama õigest annusest ravimi esmasel väljakirjutamisel ning järgnevatest annuse muutustest. Soovituslik annustamisskeem ja annuse kohandamised on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Annustamise nomogramm medullaarse kilpnäärmevähiga lastel

Kehapiindala (m^2)	Alustusannus (mg) ^a	Annuse suurendamine (mg) ^b hea talutavuse korral 8 nädala jooksul pärast esimest annust	Annuse vähendamine (mg) ^c
0,7...< 0,9	100 igal teisel päeval	100 iga päev	-
0,9...< 1,2	100 iga päev	7-päevane raviskeem: 100-200-100-200-100-200-100	100 igal teisel päeval
1,2...< 1,6	7-päevane raviskeem: 100-200-100-200-100-200-100	200 iga päev	100 iga päev
$\geq 1,6$	200 iga päev	300 iga päev	7-päevane raviskeem: 100-200-100-200-100-200-100

^a Alustusannus on see, millega ravi alustatakse

^b Kliinilistes uuringutes ei ole lastele manustatud annuseid, mis on suuremad kui 150 mg/m^2

^c Patsiendid, kes vajavad annuse vähendamist kõrvaltoimete tõttu, peavad katkestama vandetaniibi manustamise vähemalt nädalaks. Manustamist võib taas alustada väiksemas annuses pärast kõrvaltoime täielikku möödumist.

Annuse kohandamine medullaarse kilpnäärmevähiga lastel

- Kõrvalnähtude üldterminoloogia (CTCAE) alusel 3. või kõrgema raskusastmega toksilisuse või QTc-intervalli pikenemise korral EKG-s tuleb vandetaniibi manustamine vähemalt ajutiselt peatada ning seda võib taas alustada väiksemas annuses pärast toksilisuse taandumist või leevenemist 1. raskusastmeni.
- Patsiendid, kes said ravi alustusannusega (^a tabelis 1), peavad taas alustama ravi vähendatud annusega (^c tabelis 1).
- Patsiendid, kes said ravi suurendatud annusega (^b tabelis 1), peavad taas alustama ravi alustusannusega (^a tabelis 1). CTCAE alusel 3. või kõrgema raskusastmega toksilisuse või QTc-intervalli pikenemise korral EKG-s tuleb vandetaniibi manustamine vähemalt ajutiselt peatada ning seda võib taas alustada väiksemas annuses (^c tabelis 1) pärast toksilisuse taandumist või leevenemist 1. raskusastmeni.
- Kui tekib uuesti CTCAE 3. või kõrgema raskusastmega toksilisus või QTc-intervalli pikenemine EKG-s, tuleb vandetaniibi manustamine püsivalt lõpetada.

Patsiente peab asjakohaselt jälgima. Ravimi poolväärtusaeg on 19 päeva, mistõttu ei pruugi kõrvaltoimed, sealhulgas QTc-intervalli pikenemine, kiiresti taanduda (vt lõik 4.4).

Ravi kestus

Vandetaniibi võib manustada kuni haiguse progresseerumiseni või kuni ravist saadav kasu ei ületa enam raviga seotud ohte, arvestades kõrvaltoimete raskusastet (vt lõik 4.8) võrdluses kasvaja seisundi kliinilise stabiliseerumisega.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Puudub medullaarse kilpnäärmevähi ravikogemus lastel, kes on nooremad kui 9 aastat (vt lõik 5.1). Annustamisel patsientidele vanuses 5...18 aastat tuleb juhinduda nomogrammist tabelis 1. Kliinilistes uuringutes lastega ei ole kasutatud suuremaid vandetaniibi annuseid kui 150 mg/m².

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja algannust kohandada. Kliinilised andmed vandetaniibi kohta üle 75-aastastel medullaarse kilpnäärmevähiga patsientidel on piiratud.

Neerukahjustus medullaarse kilpnäärmevähiga täiskasvanud patsientidel

Kerge, keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega vabatahtlikel läbiviidud farmakokineetilises uuringus ilmnas, et pärast üksikannuse manustamist tõusis vandetaniibi sisaldus vereplasmas kerge, keskmise raskusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 50 ml/min) ja raske (kliirens alla 30 ml/min) neerukahjustusega patsientidel algväärtusega võrreldes vastavalt kuni 1,5-, 1,6- ja 2-kordseks (vt lõik 5.2). Olemasolevate kliiniliste andmete alusel võib öelda, et kerge neerukahjustusega patsientide lähteannus on sama mis tervetel. 300 mg annuse kasutamise kohta keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel on piiratud hulgal andmeid: annust tuli langetada 200 mg-le viiel patsiendil kuuest kõrvaltoimena tekkinud QT-intervalli pikenemise tõttu. Keskmise raskusega neerukahjustuse korral peab lähteannust vähendama annuseni 200 mg; ohutust ja efektiivsust ei ole 200 mg annuse puhul tõestatud (vt lõik 4.4). Vandetaniibi ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientide ravis, sest ohutus ja efektiivsus ei ole tõestatud.

Neerukahjustus medullaarse kilpnäärmevähiga lastel

Puudub kogemus neerukahjustusega laste ravist vandetaniibiga.

Arvestades andmeid neerukahjustusega täiskasvanud patsientide kohta,

- ei ole kerge neerukahjustusega lastel alustusannust vaja muuta,
- mõõduka neerukahjustusega lastel peab kasutama tabelis 1 määratletud vähendatud annust; ravi peab olema individualiseeritud, eriti väikese kehapindalaga lastel,
- raske neerukahjustusega lastele vandetaniibi ei soovitata.

Maksakahjustus

Vandetaniibi ei soovitata kasutada maksakahjustusega lastel ja täiskasvanud patsientidel (bilirubiin seerumis normi ülempiirist 1,5 korda kõrgem (see kriteerium ei kohaldu Gilberti haigusega patsientide puhul),alaniini aminotransferaas (ALAT), aspartaadi aminotransferaas (ASAT) või alkaalne fosfataas (ALP) normi ülempiirist 2,5 korda kõrgemad või 5,0 korda kõrgemad, kui see on raviarsti hinnangul tingitud metastaasidest maksas), sest maksakahjustusega patsientidega on kogemus piiratud ning ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud (vt lõik 4.4).

Vabatahtlikel saadud farmakokineetilised andmed näitavad, et kerge, keskmise astme või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Caprelsa on suukaudseks kasutamiseks. Neelamisraskusega patsientide puhul võib vandetaniibi tabletid lahustada pooles klaasitäies mittekarboniseeritud joogivees. Teisi vedelikke ei tohi kasutada. Tablett tuleb panna vette ning ilma purustamata segada, kuni see lahustub (ligikaudu 10 minutit), ning juua saadud dispersioon kohe. Igasugune jääk klaasis tuleb segada poole klaasitäie veega ning alla neelata. Vedelikku võib manustada ka nasogastraalsondi või gastrostoomi toru kaudu.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Kaasasündinud pika QTc-sündroom.
- QTc-intervall pikkusega üle 480 msek.
- Vandetaniibi samaaegne kasutamine koos järgmiste teadaolevalt QTc-intervalli pikendavate ja (või) pöördvate tippude tahhükardiat indutseerivate ravimitega: arseeniühendid, tsisapriid,

- intravenoosne erütromütsiin, toremifeen, misolastiin, moksifloksatsiin, IA ja III klassi antiarütmikumid (vt lõik 4.5).
- Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses kaasnevate riskidega on oluline ravida vandetaniibiga neid patsiente, kes seda tõeliselt vajavad, st. kel on sümptomaatilis-agressiivne haiguse kulg. Ainult sümptomaatiline või ainult progresseeruv haigus ei ole piisav alus ravi alustamiseks vandetaniibiga. Biomarkerite, nagu kaltsitoniini ja (või) kartsinoembrüonaalse antigeeni (CEA) taseme muutuse ulatus, nagu ka kasvajamahu muutuse ulatus jälgimisperioodi ajal aitab kindlaks teha mitte ainult ravivajavaid patsiente, vaid ka sobivaimat hetke ravi alustamiseks vandetaniibiga.

QTc pikenemine ja pöörduvate tippude tahhükardia (*torsade de pointes*)

300 mg vandetaniibi annus võib olla seotud oluliste ja kontsentratsioonist sõltuva QTc pikenemisega (keskmine 28 msek, mediaan 35 msek). Esimene QTc pikenemine tekkis kõige sagedamini esimese kolme ravikuu jooksul, kuid nende esmane teke jätkus ka edaspidi. Vandetaniibi poolväärtusaeg (19 päeva) muudab QTc-intervalli pikenemise eriti probleemseks (vt lõik 4.8). III faasi uuringus täheldati 300 mg annuse korral ööpäevas 11% medullaarse kilpnäärmevähiga patsientidest EKG-s tuvastatud QTc pikenemine üle 500 msek. QTc pikenemine EKG-s näib olevat annusest sõltuv. 300 mg vandetaniibi saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud pöörduvate tippude tahhükardia ja ventrikulaarse tahhükardia esinemisest. Pöörduvate tippude tahhükardia risk võib tõusta elektrolüütide tasakaaluhäirega patsientidel (vt lõik 4.8).

Ravi vandetaniibiga ei tohi alustada patsientidel, kelle QTc-intervall EKG-s on üle 480 msek. Vandetaniibi ei tohi manustada patsientidele, kel on anamneesis pöörduvate tippude tahhükardia. Vandetaniibi ei ole uuritud ventrikulaarse arütmia ega hiljutise müokardiinfarktiga patsientidel.

EKG tuleb teha ning seerumi kaaliumi, kaltsiumi ja magneesiumi tasemed ja kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldus määrata enne ravi algust, 1, 3, 6 ja 12 nädalat pärast ravi algust ning iga 3 kuu jooksul vähemalt ühe aasta kestel. Sama graafikut tuleb järgida pärast QTc pikenemise tõttu toimunud annuse langetamist ning ravi katkestust enam kui kaheks nädalaks. Kui kliiniliselt näidustatud, tuleb sel perioodil ja hiljem teha ka EKG-d ning vere testid. Sagedane EKG registreerimine QTc-intervalli jälgimiseks peab jätkuma.

Kaalium, magneesium ja kaltsium seerumis tuleb hoida normi piires, et vähendada QTc pikenemist EKG-s. QTc, elektrolüütide ja neerufunktsiooni sagedasem jälgimine on vajalik eriti kõhulahtisuse, ägeneva kõhulahtisuse/dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaaluhäire ja (või) neerufunktsiooni kahjustumise korral. Kui QTc pikeneb oluliselt, kuid jääb alla 500 msek, tuleb pöörduda kardioloogi poole.

Vandetaniibi manustamine koos teadaolevalt EKG-s QTc-intervalli pikendavate ravimitega on vastunäidustatud või mittesoovitav (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Vandetaniibi samaaegne kasutamine ondansetroniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kel QTc-intervall pikeneb ühekordselt vähemalt 500 msek-ni, peavad katkestama ravi vandetaniibiga. Ravi võib taasalustada vähendatud annusega, kui on taastunud QTc-intervalli ravieelne pikkus ning elektrolüütide võimalik tasakaaluhäire on korrigeeritud.

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom ehk PRES (reversiibelse posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom ehk RPLS)

Posterioorse reversiibelse leukoentsefalopaatia sündroomi ehk subkortikaalse vasogeense turse sündroomi, mida diagnoositakse peaaju MRT abil, on harva täheldatud vandetaniibi kombineerimisel tsütotoksilise keemiaraviga. PRES-i on täheldatud ka vandetaniibi monoteraapiana saavatel patsientidel. Selle sündroomi olemasolu tuleb kaalutleda igal patsiendil, kel esinevad krampid,

peavalu, nägemishäired, segasus või vaimse funktsiooni muutus. MRT-uuring peaaugust tuleb teostada igal patsiendil, kellel ilmnevad krumbid, segasus või vaimse seisundi muutus.

Masked naha kõrvaltoimed ja muud nahareaktsioonid

Vandetanibiiga raviga seoses on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) ja Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), mis võib olla eluohtlik või lõppeda surmaga. Ravimi määramisel tuleb patsiente nendest nähtudest ja sümptomitest teavitada ning hoolikalt jälgida nahareaktsioonide suhtes. SJS-i või TEN-i kahtluse korral tuleb vandetanibi manustamine katkestada ning patsient suunata hindamiseks ja raviks eriosakonda. Kui SJS või TEN leiab kinnitust, tuleb vandetanibiiga ravi alaliselt lõpetada ja kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

Vandetanibi saanud patsientidel on täheldatud valgustundlikkusreaktsioone. Päikese käes olemisega tuleb olla ettevaatlik, kandes kaitsvaid riideid ja (või) kasutades päikesekaitse kreemi, sest vandetanibiiga kaasneb fototoksiliste reaktsioonide risk.

Kerge kuni mõõduka raskusega nahareaktsioone võib ravida sümptomaatiliselt või annuse vähendamise või ravi katkestamisega.

Kõhulahtisus

Kõhulahtisuse teke on haigusega seotud, samuti on see teadaolev vandetanibi kõrvaltoime. Kõhulahtisuse raviks soovitatakse rutiinseid kõhulahtisusevastaseid ravimeid. Sagedamini tuleb jälgida QTc ja elektrolüüte seerumis. Raskekujulise kõhulahtisuse (CTCAE 3.–4. aste) kujunemisel tuleb ravi vandetanibiiga katkestada kuni kõhulahtisuse paranemiseni. Pärast paranemist tuleb ravi taas alustada vähendatud annustega (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Verejooks

Ajumetastaasidega patsientidele vandetanibi manustades tuleb olla ettevaatlik, sest on teatatud intrakraniaalsest verejooksust.

Südamepuudulikkus

Vandetanibiiga ravitavatel patsientidel on täheldatud südamepuudulikkust. Südamepuudulikkusega patsientidel võib vajalikuks osutada ajutine või püsiv ravi lõpetamine. Südamepuudulikkus võib olla pärast vandetanibi ärajätmist pöördumatu. Mõned juhud on lõppenud surmaga.

Hüpertensioon

Vandetanibiiga ravitavatel patsientidel on täheldatud hüpertensiooni, sh hüpertensiivset kriisi. Patsiente tuleb hüpertensiooni osas jälgida ning vererõhku vajadusel ravida. Kui kõrge vererõhk ei allu medikamentoosle ravile, ei tohi taas alustada ravi vandetanibiiga enne, kui vererõhk on ravimitega ohjatud. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamine (vt lõik 4.8).

Haavade paranemise tüsistused

Vandetanibi toimet haavade paranemisele ei ole uuritud. VEGF-signaalraja inhibiitoritega ravitavatel patsientidel võivad haavad halvemini paraneda ja sellest on teatatud ka vandetanibiiga ravitavatel patsientidel. Kuigi tõendid ravi katkestamise optimaalse aja kohta enne plaanilist kirurgilist protseduuri on väga piiratud, tuleb kaaluda vandetanibiiga ravi ajutist katkestamist vähemalt 4 nädalat enne plaanilist kirurgilist protseduuri, arvestades individuaalset kasu-riski suhet. Otsus ravi jätkamise kohta vandetanibiiga pärast ulatuslikku kirurgilist protseduuri peab põhinema kliinilisel hinnangul haava piisava paranemise kohta.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne ravi alustamist vandetanibiiga tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Neerupuudulikkus

Vandetaniibi saavatel patsientidel on teatatud neerupuudulikkusest (vt lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“). Vajalik võib olla katkestada ravimi manustamine, vähendada annust või lõpetada ravi (vt lõik 4.2).

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on vandetaniibi kontsentratsioonid suurenenud. Mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens ≥ 30 kuni < 50 ml/min) patsientidel tuleb vandetaniibi algannust vähendada 200 mg-ni ja jälgida hoolikalt QT-intervalli.

Vandetaniibi ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) patsientidel (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega, dialüüsi vajavate patsientide kohta puuduvad andmed.

Maksakahjustus

Vandetaniibi ei soovitata kasutada maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin seerumis enam kui 1,5-kordne normi ülemine piir), sest maksakahjustusega patsientidega on kogemus piiratud ning ohutust ja efektiivsust ei ole tõestatud. Farmakokineetika andmed vabatahtlikelt näitavad, et kerge, keskmise astme või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja algannust muuta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse tõus

Vandetaniibiga ravitavatel patsientidel on ALAT aktiivsus sageli tõusnud. Enamikel juhtudel ALAT aktiivsus normaliseerub ravi jätkudes, ülejäänud juhud taanduvad tavaliselt 1...2 nädala jooksul pärast ravi katkestamist. Alaniini aminotransferaasi taset soovitatakse regulaarselt kontrollida.

Interstitsiaalne kopsupõletik

Vandetaniibiga ravitavatel patsientidel on täheldatud interstitsiaalset kopsupõletikku ning mõned juhud on lõppenud surmaga. Kui patsiendil esinevad respiratoorsed sümptomid nagu düspnoe, köha ja palavik, tuleb ravi vandetaniibiga lõpetada ning teostada kiiresti vastavad uuringud. Kui interstitsiaalne kopsupõletik on diagnoositud, tuleb ravi vandetaniibiga püsivalt lõpetada ning patsienti asjakohaselt ravida.

CYP3A4 indutseerijad

Vandetaniibi samaaegset kasutamist tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nagu rifampitsiin, naistepuna, karbamasepiin, fenobarbitaal) tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Kaltsitoniin alla 500 pg/ml

Patsientidel, kelle kaltsitoniini väärtus on alla 500 pg/ml, ei ole vandetaniibist saadavat kasu määratud, seetõttu tuleb vandetaniibi kasutamist selles patsiendirühmas hoolikalt kaaluda vandetaniibiga seotud riskide tõttu.

Lapsed

Igal kontrollvisiidil mõõdetud kehapikkuse põhjal kasvasid kõik laste uuringus vandetaniibiga ravitud lapsed ja noorukid normaalselt. Pikaajalise kasutamise ohutusandmed lastel siiski puuduvad.

Patsiendi hoiatuskaart

Caprelsa väljakirjutusõigusega arstid peavad olema tutvunud teabega arstidele ja tegevusjuhiseiga. Meditsiinitöötajad peavad patsiendiga arutama Caprelsa raviga seotud riske. Patsientidele tuleb anda patsiendi hoiatuskaart ravimi igakordsel väljakirjutamisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Vandetaniibi toime teistele ravimitele

Tervetel vabatahtlikel ei suurenenud midasolaami (CYP3A4 substraat) sisaldus plasmas, kui seda manustati koos 800 mg vandetaniibi üksikannusega.

Vandetaniib on orgaanilise katiooni transporter 2(OCT2) inhibiitor. Mittestandardset tüüpi OCT2-ga tervetel isikutel suurenesid metformiini $AUC_{(0...t)}$ ja C_{max} vastavalt 74% ja 50% ning metformiini CL_R vähenes 52%, kui metformiini manustati koos vandetaniibiga. Patsiente, kes saavad samaaegselt metformiini ja vandetaniibi, tuleb hoolikalt kliiniliselt ja (või) laboratoorselt jälgida; sellised patsiendid võivad vajada metformiini väiksemas annuses.

Tervetel isikutel suurenesid digoksiini (P-gp substraat) $AUC_{(0...t)}$ ja C_{max} vastavalt 23% ja 29%, kui digoksiini manustati koos vandetaniibiga. See on tingitud vandetaniibi P-gp inhibeerivast toimest. Lisaks võib digoksiini bradükardiat esilekutsuv toime süvendada vandetaniibi riski QTc intervalli piknemisele ja pöörduvate tippude tahhükardia tekkele. Seetõttu patsiente, kes saavad samaaegselt digoksiini ja vandetaniibi, tuleb asjakohaselt kliiniliselt (nt EKG) ja (või) laboratoorselt jälgida ning sellised patsiendid võivad vajada digoksiini väiksemas annuses. (Vandetaniibi jälgimise kohta vt lõik 4.2 „Annustamine ja manustamisviis“ ning lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Teiste P-gp substraatide, nagu dabigatraani, manustamisel koos vandetaniibiga on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.

Teiste ravimite toime vandetaniibile

Tervetel isikutel ei ilmnenud kliiniliselt olulisi koostoimeid vandetaniibi (300 mg üksikannus) ja tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli (200 mg üks kord ööpäevas korduvalt manustatuna) koosmanustamisel. Tervetel vabatahtlikel meestel vähenes vandetaniibi sisaldus 40% võrra, kui seda manustati koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga. Vandetaniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida.

Tervetel isikutel vähenes vandetaniibi ja omeprasooli koosmanustamisel vandetaniibi C_{max} 15% võrra, kuid $AUC_{(0...t)}$ ei muutunud. Vandetaniibi C_{max} ega $AUC_{(0...t)}$ ei muutunud koosmanustamisel ranitidiiniga. Seetõttu ei ole vaja muuta vandetaniibi annust selle koosmanustamisel omeprasooli või ranitidiiniga.

Farmakodünaamilised koostoimed

Vandetaniibi üks eritumisteedest on eritumine sapiga muutumatul kujul. Vandetaniib ei ole MRP2 (*multidrug resistance protein 2*), P-gp (P-glükoproteiin) ega BCRP (*breast cancer resistance protein*) substraat.

Teadaolevalt QTc-intervalli pikendavad ravimid

On tõestatud, et vandetaniib pikendab EKG-s QTc-intervalli; aeg-ajalt on teatatud pöörduvate tippude tahhükardia tekkest. Seetõttu on vandetaniibi kasutamine samaaegselt ravimitega, mis teadaolevalt samuti pikendavad QTc-intervalli ja (või) indutseerivad pöörduvate tippude tahhükardiat, vastunäidustatud või mittesoovitav, sõltuvalt olemasolevast alternatiivsest ravist.

- Vastunäidustatud kombinatsioonid (vt lõik 4.3): tsisapriid, intravenoosne (i/v) erütromütsiin, toremifeen, misolastiin, moksifloksatsiin, arseeniühendid, IA ja III klassi antiarütmikumid;
- Mittesoovitavad kombinatsioonid: metadoon, haloperidool, amisulpiriid, kloorpromasiin, sulpiriid, tsüklopentiksool, halofrantiin, pentamidiin ja lumefrantiin.

Sobiva alternatiivse ravi puudumisel võib mittesoovitavaid kombinatsioone vandetaniibiga kasutada, kui jälgitakse täiendavalt QTc-intervalli EKG-s, elektrolüüte ning suudetakse kõhulahtisus hoida kontrolli all.

Farmakodünaamilise ja farmakokineetilise koostoime uuringu tulemused näitasid, et ondansetrooni samaaegne manustamine tervetele inimestele näis avaldavat vähest toimet vandetaniibi farmakokineetikale, kuid omas väikest summeeruvat toimet QTc-intervalli piknemisele – ligikaudu 10 msek. Kui ondansetrooni manustatakse koos vandetaniibiga, tuleb ondansetrooni kasutamise ajal elektrolüüte seerumis ja EKG-d hoolikamalt jälgida ning nõutav on kõrvalekallete adekvaatne ravi.

K-vitamiini antagonistid

Suurenenud trombiohu tõttu kasvajaga patsientidel on antikoagulantravi sagedane. Arvestades suuri erinevusi antikoagulatsioonravi efekti ning K-vitamiini antagonistide ja kemoteraapia vahelise koostoime võimalust, soovitatakse K-vitamiini antagonistide kasutamisel INR-i (*International Normalised Ratio*) sagedamini jälgida.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal ning vähemalt neli kuud pärast viimast annust efektiivset kontratseptsiooni.

Rasedus

Vandetaniibi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid vähe. Nagu võis oodata ravimi farmakoloogilistest toimetest, on vandetaniib näidanud märkimisväärsed toimeid emasrottide reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Kui vandetaniibi kasutatakse raseduse ajal või patsient rasestub ravi ajal vandetaniibiga, tuleb patsienti teavitada potentsiaalselt tekkida võivatest loote arenguhäiretest või raseduse katkemise riskist. Ravi tuleb jätkata rasedal ainult sel juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab riski lootele.

Imetamine

Puuduvad andmed vandetaniibi kasutamise kohta imetavatel emadel. Pärast manustamist imetavatele rottidele eritub vandetaniib ja (või) selle metaboliidid piima ning on määratavad järglaste vereplasmas (vt lõik 5.3).

Vandetaniibiga ravi ajal on imetamine vastunäidustatud.

Fertiilsus

Rottidel ei avaldanud vandetaniib mingit toimet isasloomade fertiilsusele, kuid kahjustas emaste fertiilsust (vt lõik 5.3).

Toime reproduktiivsusele vandetaniibiga ravitud lastel ei ole teada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vandetaniibi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski on täheldatud väsimust ja hägust nägemist, ning patsiendid, kel esinevad need sümptomid, peavad olema autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel ettevaatlikud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed on olnud kõhulahtisus, lööve, iiveldus, hüpertensioon ja peavalu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmised kõrvaltoimed on kindlaks tehtud kliinilistes uuringutes patsientidel, kes said vandetaniibi medullaarse kilpnäärmevähi raviks ning turustamisjärgselt. Nende esinemissagedus on esitatud tabelis 2, kõrvaltoimed vastavalt CIOMS III (*Council for International Organisations of Medical Sciences*), loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelistatud terminite alusel. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1\,000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata).

Tabel 2. Kõrvaltoimed ja organsüsteemi klass				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Nasofarüingit, bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, kuseteede infektsioonid	Kopsupõletik, sepsis, gripp, põiepõletik, sinusiit, larüingit, follikuliit, furunkel, seeninfektsioon, põelonefriit	Pimesoolepõletik, stafülokokk-infektsioon, divertikuliit, tselluliit, kõhuseina abstsess	
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>		Hüpotüreooos		
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Söögiisu langus, hüpokaltseemia	Hüpokaleemia, hüperkaltseemia, hüperglükeemia, dehüdratsioon, hüponatreemia	Alatoitumus	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus, depressioon	Ärevus		
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu, paresteesia, düsesteesia, peeringlus	Treemor, letargia, teadvusekadu, tasakaaluhäired, maitse häired	Krambid, kloonus, ajuturse	
<i>Silma kahjustused</i>	Nägemise hägustumine, sarvkesta struktuursed muutused (k.a. sarvkesta ladestused ja sarvkesta hägusus)	Nägemiskahjustus, halo nägemine, fotopsia, glaukoom, konjunktiviit, silmade kuivus, keratopaatia	Kae, fokuseerimishäire	
<i>Südame häired</i>	EKG-s QTc-intervalli pikenemine(*) (**)		Südamepuudulikkus, äge südamepuudulikkus, südame löögisageduse ja rütmihäired, südame ülejutehäired, ventrikulaarne arütmia ja südameseiskus	
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpertensioon	Hüpertensiivne kriis, ajuveresoonkonna isheemilised seisundid		Aneurüsmid ja arteri-dissektatsioonid
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		Ninaverejooks, verikõha, pneumoniit	Hingamispuudulikkus, aspiratsioonipneumoonia	
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, seedehäired	Koliit, suukuivus, stomatiit, neelamishäired, kõhukinnisus, gastriit, mao-sooleverejooks	Pankreatiit, kõhukelmepõletik, iileus, soole perforatsioon, rooja pidamatus	

Tabel 2. Kõrvaltoimed ja organsüsteemi klass				
Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Sapikivitõbi		
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Fotosensitiivsuse reaktsioon, lööve ja teised nahareaktsioonid (k.a. akne, kuiv nahk, dermatiit, sügelus), küünte kahjustused	Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, alopeetsia	Bulloosne dermatiit	Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs (***), multiformne erüteem
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Proteинуuria, neerukivid	Düsuuria, hematuuria, neerupuudulikkus, sageli urineerimine, kusepakitsus	Kromatuuria, anuuria	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Nõrkus, väsimus, valu, turse	Palavik	Paranemise aeglustumine	
<i>Uuringud</i>	EKG-s QTc-intervalli pikenemine	ALAT ja ASAT tõus seerumis, kehakaalu langus, kreatiniini tõus veres	Hemoglobiini tõus, amülaasi tõus seerumis	

* 13,4% vandetaniibiga ravitud patsientidest oli QTc (Bazetti) ≥ 500 msec võrreldes 1,0% patsientidest platseeborühmas. QTcF pikenes > 20 msec üle 91%, > 6 msec 35% ning > 100 msec 1,7% patsientidest. QTc pikenemise tõttu vähendati annust 8% patsientidest.

** sealhulgas kaks surma patsientide hulgas, kelle QTc > 550 msec (surmapõhjusteks vastavalt sepsis ja südamepuudulikkus).

*** Vt lõik 4.4

Valitud kõrvaltoimete kirjeldused

Vandetaniibi monoravi saanud patsientidel on esinenud pöörduvate tippude tahhükardiat, interstitsiaalne kopsupõletik ja PRES (RPLS). Arvatakse, et need kõrvaltoimed võivad esineda aeg-ajalt patsientidel, kes saavad vandetaniibi medullaarse kilpnäärmevähi tõttu.

Silma kõrvaltoimed nagu nägemise hägustumine on sagedased patsientidel, kes on saanud vandetaniibi medullaarse kilpnäärmevähi tõttu. Plaanilised pilulamp-uuringud on ravi saanud patsientidel tuvastanud sarvkesta tumenemist (*vortex* keratopaatiat), ehkki vandetaniibi saanud patsiendid ei vaja rutiinseid pilulamp-uuringuid.

Erinevate ravi kestuste korral tõusis hemoglobiini keskmine väärtus vandetaniibiga ravitavatel patsientidel 0,5...1,5 g/dl võrra võrreldes algväärtusega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

Lapsed

Ravimi arendusperioodil saadud kliiniliste uuringute andmed medullaarse kilpnäärmevähi ravist vandetaniibiga lastel piirduvad 16 patsiendiga vanuses 9 kuni 17 aastat, kellel oli kaasasündinud medullaarne kilpnäärmekartsinoom (Uuring IRUSZACT0098). Ehkki uuring on väike, sest medullaarne kilpnäärmevähk on lastel haruldane, on see piisavalt esinduslik sihtpopulatsiooni osas.

Selle uuringu ohutustulemused on kooskõlas vandetaniibi ohutusprofiiliga medullaarse kilpnäärmevähiga täiskasvanutel. Pikaajalised ohutusandmed lastel puuduvad.

4.9 Üleannustamine

Vandetaniibi üleannustamise juhul puudub spetsiifiline ravi ning üleannustamise võimalikud sümptomid ei ole teada. Tervete vabatahtlike uuringus ja patsientidel on täheldatud 300 mg ja suuremate korduvate annuste puhul mõnede kõrvaltoimete nagu lööbe, kõhulahtisuse ja hüpertensiooni sagenemist ja raskusastme tõusu. Lisaks tuleb arvestada QTc piknemise ja pöörduvate tippude tahhükardiavõimalusega. Kliinilistes uuringutes lastega ei ole kasutatud suuremaid vandetaniibi annuseid kui 150 mg/m².

Üleannustamisega seotud kõrvaltoimeid tuleb ravida sümptomaatiliselt. Eriti tuleb rasket kõhulahtisust asjakohaselt ravida. Üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ning rakendada sobivaid meetmeid võimalike kõrvaltoimete hindamiseks ja raviks, st EKG jälgimine 24 tunni jooksul QTc piknemise määramiseks. Üleannustamisega seotud kõrvaltoimete kestus võib pikeneda vandetaniibi pika poolväärtusaja tõttu (vt lõik 5.2).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajakasvatajad ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX04

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Vandetaniib on vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptor-2 (VEGFR-2, samuti tuntud kui KDR (*kinase insert domain containing receptor*)), epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) ja RET türosiinkinaaside tugev inhibiitor. Vandetaniib on ka vaskulaarse endoteliaalse retseptor-3 türosiinkinaasi nõrk inhibiitor.

Vandetaniib inhibeerib VEGF-stimuleeritud endoteelirakkude migratsiooni, proliferatsiooni ja elulemust ning uute veresoonte moodustumist *in vitro* mudelites. Lisaks inhibeerib vandetaniib epidermaalsest kasvufaktorist (EGF) stimuleeritud EGF-retseptori türosiinkinaasi tuumori- ja endoteelirakkudes. Vandetaniib inhibeerib EGF retseptoritest sõltuvat rakkude proliferatsiooni ja rakkude elulemust *in vitro*. Vandetaniib pärsib nii metsikut tüüpi kui enamikke RET muteerunud aktiveeritud vorme ning pärsib oluliselt medullaarse kilpnäärmevähiga (MTC) rakuliinide proliferatsiooni *in vitro*.

In vivo vähendas vandetaniibi manustamine tuumorirakkudest indutseeritud angiogeneesi, tuumori veresoonte permeaablust ja tuumori mikroveresoonte tihedust ning inhibeeris tuumori kasvu ja metastaase inimese kopsuvähi ksenograftmudelites atüümilistel hiirtel. Vandetaniib pärssis ka MTC kasvu *in vivo* ksenograftmudelites.

Vandetaniibi täpne toimemehhanism lokaalselt levinud või metastaatilise medullaarse kilpnäärmevähiga puhul on teadmata.

Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

Medullaarse kilpnäärmevähiga kliiniliste uuringute andmed

300 mg vandetaniibi ohutuse ja efektiivsuse tõestamiseks viidi läbi juhuslikustatud, topeltpime meetodil platseebokontrolliga uuring (Uuring 58). Sellesse uuringusse kaasati 331 mitteoperaabelse lokaalselt levinud või metastaseerunud medullaarse kilpnäärmevähiga patsienti. Uuringusse kaasati ainult need patsiendid, kelle kaltsitoniini tase oli ≥ 500 pg/ml (tavapärane standardühik) ehk $\geq 146,3$ pmol/l (rahvusvaheline standardühik). Uuringusse kaasatud patsientidest oli 10 patsiendil vandetaniibi ja 4 patsiendil platseebo rühmas (4% kõigist patsientidest) sooritusvõime

skoor Maailma Terviseorganisatsiooni määratluse alusel (WHO PS) ≥ 2 ; 28 patsiendil (12,1%) vandetaniibi ja 10 patsiendil (10,1%) platseeborühmas oli südamekahjustus. Südamekahjustus oli määratletud eelneva südameveresoonkonna haigusena.

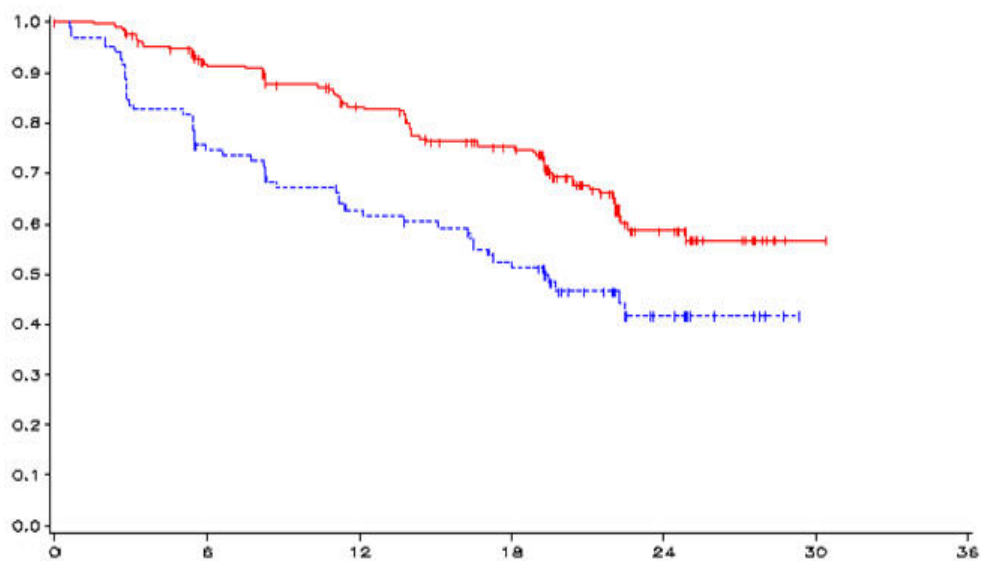
Selle uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) vandetaniibi puhul, võrreldes platseeboga. Sekundaarseteks tulemusnäitajateks olid objektiivne ravivastus (*objective response rate*, ORR), haiguse kontrolli määr (*disease control rate*, DCR), mis oli defineeritud kui osaline ravivastus (*partial response*, PR), täielik vastus (*complete response*, CR) või vähemalt 24 nädalat püsinud stabiilne haigus (*stable disease*, SD), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), aeg valu süvenemiseni (vastavalt *Brief Pain Inventory* (BPI) valu raskusastme skaalale) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Primaarne tulemusnäitaja PFS, ORR ja DCR põhinesid tsentraliseeritud sõltumatul pimendatud radioloogiliste andmete hindamisel. Sekundaarsete tulemusnäitajatena hinnati ka seerumi kaltsitoniini (CTN) ja kartsinoembrüonaalse antigeeni (CEA) taseme muutust vandetaniibi rühmas, võrreldes platseeboga.

Patsiente raviti vandetaniibi või platseeboga, kuni neil tekkis objektiivne haiguse progresseerumine. Objektiivsel haiguse progresseerumisel, mis põhines uurija hinnangul, eemaldati patsiendid pimeuuringust ning neile anti võimalus jätkata avatud ravi vandetaniibiga. 231-st vandetaniibi rühma patsiendist 28 (12,1%) ja 99-st platseebo patsiendist 3 (3,0%) lõpetasid ravi kõrvalnähu tõttu. 28-st patsiendist neliteist (50%), kes lõpetasid ravi vandetaniibiga kõrvalnähu tõttu, lõpetasid ravi ilma annuse vähendamiseta. Kuuest vandetaniibiga ravitud keskmise raskusega neerupuudulikkusega patsiendist viiel (83%) langetati annust 200 mg-le kõrvaltoime tõttu; ühel patsiendil langetati annust lisaks 100 mg-le.

Vandetaniibi rühma juhuslikustatud patsientidel paranes PFS statistiliselt märkimisväärselt, võrreldes platseeborühmaga (riskitiheduste suhe (HR) = 0,46; 95% usaldusintervall (CI) = 0,31...0,69; $p = 0,0001$).

Vandetaniibi rühmas ei saavutatud PFS mediaanväärtust, kuid kuni 43. protsentiilini täheldatud andmete statistilise modelleerimise põhjal on PFS ennustatav mediaanväärtus 30,5 kuud (95% usaldusintervall 25,5...36,5 kuud). Platseeborühma patsientide PFS mediaanväärtus oli 19,3 kuud. 12 kuu pärast olid elus ja progressioonivabad vandetaniibi rühmas 192 (83%) ja platseeborühmas 63 (63%) patsienti. Vandetaniibi rühmas progresseerus haigus 73 patsiendil (32%); 64 patsiendil (28%) progresseerus vastavalt RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) kriteeriumidele ja 9 (4%) patsienti oli surnud ilma haiguse edasise levikuta. Ülejäänud 158 patsienti (68%) tsenseeriti PFS analüüsis. Platseeborühmas oli kokku 51 (51%) patsiendil tekkinud haiguse progresseerumine; 46 (46%) progresseerumine vastavalt RECIST kriteeriumidele ning 5 (5%) patsienti oli surnud ilma haiguse edasise levikuta. Ülejäänud 49 patsienti (49%) tsenseeriti PFS analüüsis.

Joonis 1. Kaplani-Meieri PFS graafik



kuud	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetaniiib	231	196	169	140	40	1	0
n-platseebo	100	71	57	45	13	0	0

vandetaniiib 300 mg, ----- platseebo, y-telg = PFS, x-telg = aeg kuudes, n-vandetaniiib = patsientide arv vandetaniiibirühmas, n-platseebo= patsientide arv platseeborühmas

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

PFS	n	PFS, mediaan	HR ^a	95% CI	p-väärtus
Vandetaniiib, 300 mg	73/231 (32%)	Ei saavutatud (eeldatav 30,5 kuud)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Platseebo	51/100 (51%)	19,3 kuud			

Elulemusnäitajad ja lõplik mediaanne üldine elulemus olid mõlemas ravihaaras sarnased (81,6 kuud vandetaniiibi ravihaaras ja 80,4 kuud platseebohaaras). Lõplik üldine elulemus ei erinenud statistiliselt olulisel määral (HR 0,99; 95,002% CI 0,72; 1,38; p = 0,9750). Tulemuste tõlgendamisel peab olema ettevaatlik, sest suur osa platseebohaara patsientidest läks üle avatud ravile vandetaniiibiga (79,0% patsientidest [79/100]).

Enamusel patsientidest (95%) oli haigus metastaseerunud. Ainult 14 vandetaniiibiga ravitud ning 3 platseebot saanud patsiendil oli mitteopereeritav lokaalselt levinud haigus. Kliinilisi andmeid vandetaniiibi kasutamise kohta mitteopereeritava lokaalselt levinud haiguse ja metastaaside puudumise korral on piiratud.

Statistiliselt olulist paremust täheldati vandetaniiibi rühmas sekundaarsete tulemusnäitajate osas, milleks olid ravivastuse tase, haiguse kontrolli tase ja biokeemiline vastus.

Tabel 3. Muude efektiivsuse näitajate kokkuvõte uuringus 58

ORR ^a	N	Vastuse määr	OR ^b	95% CI	p-väärtus
Vandetaniiib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Platseebo	13/100	13%			
DCR ^a	N	Vastuse määr	OR ^b	95% CI	p-väärtus
Vandetaniiib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Platseebo	71/100	71%			
Kaltsitoniin	N	Vastuse määr	OR ^b	95% CI	p-väärtus

Vandetaniib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Platseebo	3/100	3%			
CEA	N	Vastuse määr	OR^b	95% CI	p-väärtus
Vandetaniib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Platseebo	2/100	2%			
ÜLDINE ELULEMUS	N	Mediaanne OS	HR^c	95% CI	p-väärtus
Vandetaniib 300 mg	116/231	81,6 kuud	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Platseebo	52/100	80,4 kuud			

^a ORR = CR + PR, DCR = ORR + SD. ITT (ravikavatsuslike) populatsioon hõlmab patsiente, kes said mittepimendatud vandetaniibi enne progresseerumist vastavalt tsentraalsele hindamisele.

^b OR = šansside suhe. Väärtus < 1 vandetaniibi paremus. Analüüsil kasutati logistilist regressiooni, milles ravi oli ainus faktor.

^c HR = riskitiheduste suhe. Väärtus < 1 on vandetaniibi kasuks. Analüüs tehti logaritmilise astaktestina, milles ainsaks teguriks oli ravi.

N = sündmuste arv/juhuslikustatud patsientide arv.

Statistiliselt olulisi eeliseid täheldati vandetaniibil sekundaarse tulemusnäitaja osas, milleks oli aeg valu süvenemiseni (koond-tulemusnäitaja, kasutades BPI tugevaima valu skoori ja patsientide teateid opiaatanesteetikumide kasutamise kohta; vandetaniib 49%, platseebo 57% HR 0,61 (0,43...0,87, p < 0,006: vastavalt 8 ja 3 kuud). Kõhulahtisuse (iste sageduse) osas statistiliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

RET-mutatsiooni staatus

RET-mutatsiooni staatuse uus analüüs uuringus 58

Uuringus 58 viidi RET-mutatsiooni test algselt läbi polümeraasahelareaktsioonil (PCR) põhineva *Amplification Refractory Mutation System* (ARMS) testina, mille eesmärk oli M918T mutatsiooni kindlakstegemine, ja DNA otsene sekveneerimine mutatsioonide suhtes eksonites 10, 11, 13, 14, 15 ja 16 (M918T mutatsiooni lokatsioon), kõikidel sporaadilise kilpnäärmevähi juhuga patsientidel, kellelt oli võetud DNA-proov (297/298). M918T mutatsioonita proovide uuesti analüüsimiseks rikastati RET järjestusi kohandatud *Agilent SureSelect* reaktiivi abil ja sekveneeriti Illumina sekventseril.

Andmetöötlus ja RET-variantide automaatne kutsumine viidi läbi *Broad Genome Analysis ToolKit* (GATK) torujuhtme abil ja mis tahes keeruliste juhtumite käsitsi kureerimisega, kasutades *Broad Integrative Genomics Viewer*'it (IGV).

Algselt ei tuvastatud 79 patsiendil M918T mutatsiooni. Nendest 79 patsiendist oli 69-l piisavalt koeproovi, et võimaldada RET-mutatsiooni staatust *post-hoc* uuesti analüüsida uute olemasolevate analüüside põhjal. Enamik patsiente klassifitseeriti ümber RET-mutantseteks (52/69) ja 17/69 patsiendil ei tuvastatud RET-mutatsiooni (M918T või muu) (11 vandetaniibiga ja 6 platseeboga). Patsiendid, kes klassifitseeriti ümber RET-mutantseteks (N = 52), ühendati nende 187 patsiendiga, kes olid algselt identifitseeritud RET-mutantsetena, mille tulemusel saadi kokku 239 RET-mutantset patsienti (172 raviti vandetaniibiga ja 67 said platseebot). Tulemused põhinesid piltuuringu pimendatud kesksel ülevaatel.

Tabel 4. Efektiivsuse tulemusnäitajad RET-mutantsetel patsientidel

Efektiivsuse tulemusnäitaja (vandetaniib vs. platseebo)	RET-mutatsiooniga patsiendid (n = 239)
Objektiivne ravivastus (ORR)	51,7% vs. 14,9%
Efektiivsuse tulemusnäitaja PFS HR (95% usaldusvahemik)	0,46 (0,29; 0,74)
2 aasta PFS määr	55,7% vs. 40,1%

Kliiniline efektiivsus lastel

I/II faasi ühekeskuselises avatud kontrollrühmata uuringus (Uuring IRUSZAACT0098) hinnati vandetaniibi toimet 16 patsiendil, kellel oli mitte-eemaldatav, paiksest levinud või metastaatiline pärilik medullaarne kilpnäärmekartsinoom. Patsientide lähteparameetrid uuringusse kaasamisel olid järgmised: keskmine vanus 14,2 aastat (vahemik 9...17 aastat), 50% naised, 50% mehed, 93,8% heledanahalised, 26,7% latiinod ja 6,3% tumedanahalised. Enamikul patsientidest (81,3%) oli enne uuringusse kilpnääre osaliselt või täielikult eemaldatud. Vandetaniibi alustusannus oli kõigil patsientidel 100 mg/m²/ööpäev, v.a üks patsient, kes alustas ravi annusega 150 mg/m²/ööpäev. Olles hästi talunud esimest või esimest kahte ravitsükli (1 tsükel = 28 päeva), jätkasid allesjäänud patsiendid ravi annusega 100 mg/m²/ööpäev. Esmane tulemusnäitaja oli ORR vastavalt RECIST v1.0 kriteeriumitele. Täheldatud objektiivse ravivastuse määr oli 43,8%, millest kõik olid osalised ravivastused. 31,3% patsientidest oli stabiilne haigus vähemalt 8 nädala jooksul. Haiguse kontrolli määr, k.a parim ravivastus või stabiilne haigus > 24 nädalat oli 75%. Ravikogemus Caprelsa'ga patsientidel vanuses 5...8 aastat selle uuringu põhjal puudub.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast vandetaniibi suukaudset manustamist on imendumine aeglane ja plasma maksimaalsed kontsentratsioonid saavuvad keskmiselt 6 tunni jooksul (vahemikus 4...10 tundi) pärast manustamist. Korduval manustamisel kumuleerub vandetaniib ligikaudu 8-kordselt, kusjuures tasakaalukontsentratsioon saavub ligikaudu 2 kuu pärast.

Jaotumine

Vandetaniib seondub inimese seerumi albumiini ja α -1-happelise glükoproteiiniga, kusjuures *in vitro* valguseonduvus on ligikaudu 90%. Pärast 300 mg üks kord ööpäevas manustamist saavutatud tasakaalukontsentratsiooni puhul kolorektaalvähiga patsientidelt võetud plasmaproovides oli keskmine valguseonduvus *ex vivo* 93,7% (vahemikus 92,2...95,7%). Vandetaniibi 300 mg annuse manustamisel MTC patsientidele oli jaotusruumala ligikaudu 7450 l.

Biotransformatsioon

Pärast ¹⁴C-märgistatud vandetaniibi suukaudset annustamist leidis plasmas, uriinis ja väljaheites vandetaniibi ning metaboliite vandetaniib-N-oksiidi ja N-desmetüülvandetaniibi. Glükuroniidkonjugaati kui vähemtähtsat metaboliiti täheldati ainult väljaheites. N-desmetüülvandetaniibi produtseeritakse eeskätt CYP3A4 ja vandetaniib-N-oksiidi flaviini sisaldava mono-oksügenaaside (FMO1 ja FMO3) vahendusel. N-desmetüülvandetaniib ja vandetaniib-N-oksiid moodustavad ligikaudu 11% ja 1,4% vandetaniibi plasma kontsentratsioonist.

Eritumine

Vandetaniibi 300 mg annuse farmakokineetikat MTC patsientidel iseloomustab kliirens ligikaudu 13,2 l/h ja plasma poolväärtusaeg ligikaudu 19 päeva. Manustatud ¹⁴C-märgistusega vandetaniibi ühekordsest annusest tuvastati 21-päevase eritiste kogumisperioodi jooksul ligikaudu 69%...44% väljaheites ja 25% uriinis. Annuse eritumine oli aeglane ning plasma poolväärtusajal põhinevalt on oodata täiendavat eritumist peale 21 päeva.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Vabatahtlikega läbiviidud ühekordse annuse farmakokineetika uuring näitas, et tsirkuleeriva vandetaniibi kogus on mõnevõrra suurenenud (kuni 1,5-, 1,6- ja 2-kordne) vastavalt kerge, keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5).

Maksakahjustusega patsiendid

Vabatahtlikega läbiviidud ühekordse annuse farmakokineetika uuring näitas, et maksakahjustus ei põhjusta vandetaniibi kuhjumist. Maksakahjustusega patsientide (bilirubiin seerumis rohkem kui 1,5 korda üle normi ülemise piiri) kohta on andmed piiratud (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Toidu mõju

Toit ei mõjuta vandetaniibi imendumist.

Farmakokineetika lastel

Vandetaniibi farmakokineetilised näitajad medullaarse kilpnäärmevähiga lastel vanuses 9...17 aastat olid sarnased täiskasvanute omadega. Vandetaniibi süsteemne saadavus lastel vanuses 5...8 aastat glioomiga seotud näidustustel oli võrreldav medullaarse kilpnäärmevähiga lastega vanuses 9...18 aastat. Manustamine lastele annuses 100 mg/m²/ööpäev vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele (kehapindala põhjal) tagab võrreldava süsteemse saadavuse täiskasvanutega, kellele manustatakse 300 mg ööpäevas.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vandetaniibil ei ole tuvastatud mutageenset ega klastogeenset toimet.

Kuni 9-kuulise kestusega korduvannuse toksilisuse uuringutes täheldati koertel selliseid toimeid nagu oksendamine, kehakaalu langus ja kõhulahtisus ning noortel koertel ja rottidel füüsi düsplasiat avatud metafüüside ehk kasvuplaatidega. Rottidel täheldati toimeid hammastele, neerudele ja nahale. Need nähud avaldusid kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul ning olid suures osas pöörduvad 4 nädala jooksul pärast annustamise lõpetamist ja neid võis omistada vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktori retseptori (VEGFR) või EGFR inhibeerimisele.

Teistes uuringutes täheldatud toimeteks olid hERG (*human ether-a-go-go related gene*) inhibeerimine ja QTc-intervalli pikenemine koertel. Rottidel ja koertel täheldati süstoolse ja diastoolse vererõhu tõusu. Hiirtel tõestati, et vandetaniib aeglustab, kuid ei takista haavade paranemist. *In vitro* tsütotoksilisuse katses tõestati vandetaniibil ka fototoksilist potentsiaali. Haavade paranemise loomudelisel esines vandetaniibi saanud hiirtel nahapurustusjõu vähenemine võrreldes kontrollrühmaga. See viitab asjaolule, et vandetaniib aeglustab, kuid ei takista haavade paranemist. Sobivat intervalli vandetaniibiga ravi lõpetamise ja sellele järgneva plaanilise operatsiooni vahel, mille puhul operatsioonihaav paraneks takistuse, ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes sooritati mõnedel patsientidel ravi ajal vandetaniibiga kirurgiline operatsioon ning mingeid haava paranemise tüsistusi ei tuvastatud.

Reproduktsioonitoksilisus

Vandetaniib ei avaldanud toimet isasrottide viljakusele. Emasloomadega läbiviidud viljakusuuringutes täheldati kalduvust menstruaaltsükli ebaregulaarsuse suurenemise, tiinuste arvu kerge vähenemise ja tiinuse katkemise sagenemise poole. Rottidega läbiviidud korduvannuse toksilisuse uuringutes esines 1 kuu vältel vandetaniibi saanud rottidel munasarjades kollaskehade arvu vähenemine.

Rottidel ilmnas embrüonaalne toksilisus nuripoegimise, loote peetunud arengu, südame veresoonte anomaaliade ja mõnede koljuluude enneaegse luustumisena. Rottide pre- ja postnataalse arengu uuringutes suurendasid vandetaniibi emasrotil toksilised annused tiinuse ja (või) imetamise ajal poegimiseelsete nuripoegimiste sagedust ning aeglustasid postnataalset järglaste kasvu. Pärast imetavatele rottidele manustamist eritus vandetaniib piima ning oli tuvastatav poegade vereplasmas.

Kartsinogeensus

6-kuulises kartsinogeensusu loomkatses rasH2-transgeensete hiirtega ei ilmnunud vandetaniibi potentsiaalset kartsinogeenset toimet. Madal elulemus emasloomade suure annuse grupis ning katseloomade piiratud kokkupuude vandetaniibiga mõjutasid negatiivselt 2-aastast kartsinogeensusu loomkatset rottidega, kuid ellujäänud katseloomadel kantserogeensus ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon (A-tüüp)

Povidoon (K 29-32)

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Makrogool (300)

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30° C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Alu blistrid, alumiiniumfooliumiga pitseeritud, igas 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. veebruar 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

Sanofi Winthrop Industrie
30-36 avenue Gustave Eiffel,
37100 Tours,
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne CAPRELSA turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloahoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisu ja formaadi, k.a teavituskanali, levitamise viisi ning kõik teised programmi aspektid.

Müügiloahoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus CAPRELSA't turustatakse, varustatakse kõiktervishoiutöötajad, kes CAPRELSA't eeldatavasti välja kirjutavad, väljastavad ja kasutavad, ning

patsiendid ja nende hooldajad, kes CAPRELSA't kasutavad koolitusmaterjalide komplektiga või juurdepääsuga sellele. **Koolitusmaterjalide komplekt** sisaldab järgnevat:

Tervishoiutöötajad

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- koolitusmaterjalid, k.a
 - teave CAPRELSA'ga seotud ohtude kohta
 - QTc-intervalli pikenemine ja pöörduvate tippude tahhükardia,
 - posterioorse reversiibli entsefalopaatia sündroom (PRES),
 - luude ja hammaste arenguhäired lastel,
 - ravivead laste ravimisel;
 - annustamise ja jälgimisjuhend arstile laste raviks;
- annustamise ja jälgimisjuhise lastele ja nende eest hoolitsevatele isikutele;
- pakendi infoleht;
- patsiendi hoiatuskaart.

Patsiendid ja hooldajad

- annustamise ja jälgimisjuhise lastele ja nende eest hoolitsevatele isikutele;
- pakendi infoleht;
- patsiendi hoiatuskaart.

Koolitusmaterjalid tervishoiutöötajatele peavad sisaldama järgmist olulist teavet:

QTc-intervalli pikenemine ja pöörduvate tippude tahhükardia

- CAPRELSA pikendab QTc-intervalli ning võib põhjustada pöörduvate tippude tahhükardiat ja äkksurma;
- Ravi CAPRELSA'ga ei tohi alustada patsientidel,
 - kelle QTc-intervall EKG-s on pikem kui 480 msek;
 - kellel on kaasasündinud pika QTc-sündroom;
 - kellel on anamneesis pöörduvate tippude tahhükardia, v.a. juhul kui kõik selle tekkele viivad riskitegurid on kõrvaldatud.
- vajadus jälgida EKG-d, kaaliumi, kaltsiumi ja magneesiumi ning kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisaldust seerumis ning ajad ja olukorrad, kui seda teha tuleb;
- Patsiendid, kellel tekib üksik QTc-intervalli pikenemine üle 500 msek EKG-s, peavad katkestama ravi CAPRELSA'ga. Ravi võib jätkata vähendatud annusega pärast seda, kui on kinnitust leidnud QTc-intervalli taastumine EKG-s ravieelsele tasemele ning võimalik elektrolüütide tasakaaluhäire on korrigeeritud;
- kui QTc pikeneb oluliselt, kuid jääb alla 500 msek, tuleb pöörduda kardioloogi poole;
- ravimite nimekiri, mille koosmanustamine CAPRELSA'ga on vastunäidustatud või ei ole soovitatav;
- patsiendi hoiatuskaardi otstarve ja kasutamine.

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (PRES), tuntud ka kui reversiibelse posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)

- Selle sündroomi olemasolu tuleb kaalutleda igal patsiendil, kel on krampid, peavalu, nägemishäired, segasus või vaimse talitluse muutus. MRT-uuring peaaugust tuleb teha igal patsiendil, kellel ilmnevad krampid, segasus või vaimse seisundi muutus.
- Vajadus nõustada patsiente pikenenud QTc ja PRES riski suhtes ning teavitada neid nende seisunditega kaasnevatest haigusnähtudest ja tunnustest ning edasise tegutsemise juhistest;
- Patsiendi hoiatuskaardi otstarve ja kasutamine.

Hammaste ja luude arenguhäired lastel

- Kliinilised uuringud laste ja noorukitega näitasid, et vandentaniib ei kahjusta lineaarset kasvu.
- Prekliinilistes uuringutes mõjutas vandentaniib kõrvaltoimena kudesid, mille kasv sõltub vaskularisatsioonist, nt hambad ja luude kasvuplaadid.

- Lastel peab hoolikalt jälgima hammaste ja luude kõrvalekaldeid normist.

Ravivead lastel

Annustamise ja jälgimisjuhend arstile laste raviks peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- kuidas arvutatakse CAPRELSA annust lastel ja noorukitel;
- annustamisskeemid vastavalt patsiendi kehapindalale, k.a kehapindalal põhineva 2-nädalase annustamisskeemi näitlikustav esitus;
- kuidas CAPRELSA't kasutatakse ja manustatakse
- juhised annustamise ja jälgimisjuhendi kasutamiseks ning igapäevane kontroll-leht lastele ja nende hooldajatele

Annustamise ja jälgimisjuhised lastele ja nende eest hoolitsevatele isikutele peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- mis ravim on CAPRELSA, mida sellega ravitakse ja kuidas seda manustatakse;
- kuidas CAPRELSA annust arvutatakse;
- millised on CAPRELSA'ga seotud kõrvaltoimed ja mida peab jälgima;
- kuidas kasutada igapäevase kontroll-lehe tabelit (k.a näited täidetud kontroll-lehe kohta);
- üldine igapäevane kontroll-leht 14 päevaks ja igapäevase kontroll-lehe tühjad vormid.

Patsiendi hoiatuskaart peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- teave QTc-intervalli pikenemise, pöörduvate tippude tahhükardia ja posterioorse reversiibli entsefalopaatia sündroomiga (PRES) seotud ohtude kohta;
- ohutusprobleemide nähud ja sümptomid ning millal on vajalik arstiabi;
- mitte lõpetada CAPRELSA võtmist või muuta annust ilma eelnevalt nõu pidamata ravi määranud arstiga;
- CAPRELSA't määranud arsti kontaktandmed.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Caprelsa 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vandetanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg vandetaniibi

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30° C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/749/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

caprelsa 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caprelsa 100 mg tabletid
vandetanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Caprelsa 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vandetanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 300 mg vandetaniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30° C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/749/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

caprelsa 300 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Caprelsa 300 mg tabletid
vandetanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Sanofi B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale
Caprelsa 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Caprelsa 300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vandetaniib (*vandetanibum*)

Lisaks käesolevale pakendi infolehele antakse teile Patsiendi hoiatuskaart; see sisaldab tähtsat ohutusala teavet, mida te peaksite teadma enne ravi ja ravi ajal Caprelsa'ga.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht ja Patsiendi hoiatuskaart alles, et neid vajadusel uuesti lugeda.
- On oluline, et te hoiate Patsiendi hoiatuskaarti endale käepärast ravi ajal.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Caprelsa ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Caprelsa kasutamist
3. Kuidas Caprelsa't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Caprelsa't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Caprelsa ja milleks seda kasutatakse

Caprelsa on ravim täiskasvanutele ja lastele alates vanusest 5 aastat, kellel on medullaarse kilpnäärmevähi tüüp, mida nimetatakse RET (*rearranged during transfection*)-mutantseks ja mida ei saa kirurgiliselt eemaldada või see on levinud organismi teistesse osadesse.

Caprelsa toimeks on uute veresoonte kasvu aeglustamine (vähk)kasvajas. See sulgeb kasvaja toidu- ja hapnikuvarustuse. Caprelsa võib toimida ka otseselt vähirakkudes, neid tappes ja nende kasvu aeglustades.

2. Mida on vaja teada enne Caprelsa kasutamist

Caprelsa't ei tohi kasutada

- kui olete vandetaniibi või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil esineb kaasasündinud südamehäireid, mida nimetatakse "kaasasündinud pika QT sündroomiks". Seda näitab elektrokardiogramm (EKG);
- kui te toidate last rinnapiimaga;
- kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest: arseeniühendid, tsisapriid (kasutatakse kõrvetiste ravis), intravenoosne erütromütsiin ja moksifloksatsiin (kasutatakse nakkushaiguste ravis), toremifeen (kasutatakse rinnavähi ravis), misolastiin (kasutatakse allergia ravis), IA ja III klassi arütmiaavastased ravimid ehk antiarütmikumid (kasutatakse südamerütmi normaliseerimisel).

Ärge võtke Caprelsa't, kui mõni ülal nimetatud punktidest käib teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, siis pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Caprelsa kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui te olete tundlik päikese suhtes;
- kui teil on kõrge vererõhk;

- kui teil on või on olnud aneurüsm (veresoone laienemine ja nõrgenemine) või veresooneseiarebend;
- kui te vajate kirurgilist ravi. Teie arst võib kaaluda Caprelsa manustamise katkestamist, kui teile on plaanis ulatuslik kirurgiline protseduur, sest Caprelsa võib mõjutada haavade paranemist. Caprelsa manustamist võib taas alustada, kui haav on piisavalt paranenud.
- kui teil on mis tahes probleeme neerudega.

Seoses vandetaniibraviga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS)/toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). Lõpetage Caprelsa kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda lõigus 4 kirjeldatud tõsiste nahareaktsioonidega seotud sümptomitest.

Enne Caprelsa'ga ravi alustamist on vaja kindlaks määrata teie vähi RET-staatus.

Teie vere ja südame uuringud

Teie arst või medõde peavad teostama testid, kontrollimaks kaaliumi, kaltsiumi, magneesiumi ja kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) kogust teie veres ning ka südame elektrilist aktiivsust uuringuga, mida nimetatakse elektrokardiogrammiks (EKG). Teil tuleb need uuringud läbi viia:

- enne ravi alustamist Caprelsa'ga;
- regulaarselt ravi ajal Caprelsa'ga:
- 1, 3 ja 6 nädalat pärast ravi algust Caprelsa'ga;
- 12 nädalat pärast ravi algust Caprelsa'ga;
- seejärel üle iga 3 kuu;
- kui arst või apteeker muudab teil vandetaniibi annust;
- kui alustate selliste ravimite kasutamist, mis mõjustavad südant;
- vastavalt teie arsti või apteekri õpetusele.

Lapsed

Caprelsa'ga ei tohi ravida lapsi, kes on nooremad kui 5 aastat.

Muud ravimid ja Caprelsa

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ja taimseid ravimeid. See on vajalik seetõttu, et Caprelsa võib mõjustada mõnede teiste ravimite toimimisviisi ja mõned ravimid võivad avaldada toimet Caprelsa'le.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te kasutate mõnda järgnevatest ravimitest:

- itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir, klaritromütsiin, rifampitsiin ja moksifloksatsiin (kasutatakse nakkushaiguste ravis);
- karbamasepiin ja fenobarbitaal (kasutatakse krampide ravis);
- ondansetroon (kasutatakse iivelduse ja oksendamise ravis);
- tsisapriid (kasutatakse kõrvetiste ravis), pimosiid (kasutatakse keha tahtmatute liigutuste ja verbaalsete sööstude ravis) ja halofantriin (kasutatakse malaaria ravis);
- metadoon (kasutatakse sõltuvuse ravis), haloperidool, kloorpromasiin, sulpiriid, amisulpiriid ja tsüklopentiksool (kasutatakse vaimuhaiguse ravis);
- pentamidiin (kasutatakse nakkushaiguse ravis);
- K-vitamiini antagonistid ja dabigatraan, mida sageli nimetatakse verevedeldajateks;
- tsüklosporiin ja takroliimus (kasutatakse siirdatud elundite äratõukereaktsiooni vastu), digoksiin (kasutatakse südame rütmihäirete ravis) ja metformiin (kasutatakse veresuhkru kontrollimiseks);
- prootonpumbainhiibitorid (kasutatakse kõrvetiste ravis).

Te leiate ohutusosalast teavet ka Patsiendi hoiatuskaardilt, mille on teile andnud arst. On tähtis, et te Patsiendi hoiatuskaardi alles hoiate ja näitate seda oma lähedastele või hooldajatele.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. See on vajalik seetõttu, et Caprelsa võib kahjustada veel sündimata last. Teie arst arutab teiega Caprelsa'ga seotud ohtusid ja ravist saadavat kasu.

- Kui te olete rasestumisvõimeline, peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ravi ajal Caprelsa'ga ja vähemalt kolm kuud pärast viimast Caprelsa annust.

Ravi ajal Caprelsa'ga ei tohi te lapse ohutuse eesmärgil last imetada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge ettevaatlik autojuhtimisel või masinatega töötamisel. Pidage meeles, et Caprelsa võib teil põhjustada väsimust, nõrkust või nägemise hägustumist.

3. Kuidas Caprelsa't kasutada

Kasutamine täiskasvanutel

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Soovitatav annus on 300 mg üks kord ööpäevas.
- Võtke Caprelsa't iga päev ligikaudu samal kellaajal.
- Caprelsa't võib võtta koos toiduga või ilma.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Arst ütleb teile, mitu tabletti Caprelsa't laps peab võtma. Caprelsa annus sõltub lapse kehakaalust ja pikkusest. Ööpäevane koguanus lastel ei tohi olla suurem kui 300 milligrammi. Ravimit manustatakse lapsele kas üks kord ööpäevas, igal teisel päeval või 7-päevase korduva annustamisskeemi põhjal, mille arst teile annab. On tähtis, et hoiate selle annustamisskeemi alles ning näitate seda lapse eest hoolitsevale meditsiinitöötajale.

Kui teil on raskusi tableti neelamisega

Kui teil on raskusi tableti neelamisega, võite seda veega segada, nagu järgnevalt kirjeldatud:

- Võtke pool klaasitäit harilikku (karboniseerimata) vett. Kasutage ainult vett – ärge kasutage muid vedelikke.
- Asetage tablett vette.
- Segage tabletti, kuni see on vees lahustunud. See võib aega võtta ligikaudu 10 minutit.
- Jooge see koheselt ära.

Veenduge selles, et ravimit ei ole klaasi alles jäänud. Täitke klaas uuesti poolenisti veega ning jooge see ära.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tekkimisel rääkige sellest alati oma arstile. Arst võib soovitada teil Caprelsa't kasutada väiksemas annuses (nt kaks 100 mg tabletti või üks 100 mg tablett). Arst võib teile määrata ka teisi ravimeid, mis aitavad teil kõrvaltoimetest jagu saada. Caprelsa kõrvaltoimed on loetletud lõigus 4.

Kui te võtate Caprelsa't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud Caprelsa't rohkem, kui ette nähtud, siis rääkige sellest otsekohe arstile või minge haiglasse.

Kui te unustate Caprelsa't võtta

Mida teha juhul, kui olete unustanud tabletti võtta, oleneb sellest, kui kaua on jäänud aega teie järgmise annuseni.

- **Kui teie järgmise annuseni on jäänud 12 tundi või rohkem:** Võtke oma vahelejäänud annus, niipea kui see teile meenub. Edaspidi võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- **Kui teie järgmise annuseni on jäänud vähem kui 12 tundi:** Jätke vahelejäänud annus võtmata. Edaspidi võtke järgmine annus tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samaaegselt), kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst määrata teile Caprelsa't väiksemas annuses. Arst võib määrata teile ka teisi ravimeid, mis aitavad teil kõrvaltoimetest jagu saada.

Rääkige sellest otsekohe arstile, kui märkate endal mõnda järgmistest kõrvaltoimetest – te võite vajada erakorralist meditsiinilist ravi:

- minestamine, pearinglus või südamerütmi muutus. Need võivad olla teie südame elektrilise aktiivsuse muutuse sümptomid. Neid on täheldatud 8% patsientidest, kes kasutavad Caprelsa't medullaarse kilpnäärmevähi raviks. Arst võib soovitada teil Caprelsa't kasutada väiksemas annuses või lõpetada selle ravimi võtmine. Aeg-ajalt on Caprelsa'ga kaasnenud südamerütmi eluohtlikud muutused;
- lõpetage Caprelsa kasutamine ja pöörduge viivitamatult arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest: punetavad mittekörgenenud märklauataolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli koos villidega keskel, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades. Nendele tõsistele nahalöövetele võivad eelneada palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- raskekujuline kõhulahtisus;
- raskekujuline õhupuudus või õhupuuduse järsk süvenemine, millega võib kaasneda kõha või kehatemperatuuri tõus (palavik). See võib tähendada, et teil esineb kopsupõletik, mida nimetatakse "interstitsiaalseks kopsupõletikuks". Võib esineda aeg-ajalt (vähem kui 1 inimesel 100-st), kuid võib olla eluohtlik;
- krambid, peavalu, segasus või kontsentreerumiskasvused. Need võivad olla sellise seisundi sümptomid, mida nimetatakse RPLS (reversibilese posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom). Need sümptomid tavaliselt taanduvad pärast ravi lõpetamist Caprelsa'ga. PRES esineb aeg-ajalt (vähem kui 1 inimesel 100-st).

Rääkige sellest otsekohe oma arstile, kui täheldate endal mõnda ülalnimetatud kõrvaltoimetest.

Teisteks kõrvaltoimeteks võivad olla:

Väga sage (esineb rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus. Arst võib teile selle raviks ravimi välja kirjutada. Kui see muutub raskekujuliseks, siis rääkige otsekohe arstile;
- kõhuvalu;
- nahalööve või akne;
- depressioon;
- väsimus;
- iiveldus;
- seedehäired;
- küünte kahjustused;
- oksendamine;
- isutus (anoreksia);
- jõuetus (asteenia);
- kõrge vererõhk. Selle raviks võib arst teile ravimi välja kirjutada;
- peavalu;
- kurnatus;
- unehäire (unetus);
- ninakäikude põletik;
- kopsutorude põletik ehk bronhiit;
- ülemiste hingamisteede infektsioonid;
- kuseteede infektsioonid;

- tuimus või torkiv tunne nahas;
- naha muutunud tundlikkus;
- pearinglus;
- valu;
- liigsest vedelikust põhjustatud turse;
- kivid või kaltsiumi ladestused kuseteedes;
- nägemise ähmastumine, k.a. kerged muutused silmas, mis võivad põhjustada nägemise ähmastumist (sarvkesta hägunemine);
- naha päikesetundlikkus. Caprelsa kasutamise ajal kaitske ennast välja minnes alati päikesekaitsekreemiga ning kandke päikese eest kaitsvaid rõivaid.

Sage (esineb vähem kui 1 inimesel 10-st)

- organismi vedelikuvaegus;
- väga kõrge vererõhk;
- kehakaalu langus;
- insult või muud seisundid, kus peaju ei saa piisavalt verd;
- lööbe tüüp, mis kahjustab käelabasid ja jalalabasid (käte-jalgade sündroom);
- suupõletik (stomatiit);
- suukuivus;
- kopsupõletik;
- toksiinide sisaldus veres (infektsiooni tüsistusena);
- gripp;
- kusepõiepõletik;
- ninakõrvalkoobaste põletik;
- kõripõletik;
- karvanääpsupõletik;
- furunkul ehk mädane karvanääpsupõletik;
- seennakkus;
- neeruhaigus;
- veetustumine (dehüdratsioon);
- ärevus;
- värin ehk treemor;
- unisus;
- minestus;
- tasakaaluhäired;
- silma siserõhu tõus (rohekae ehk glaukoom);
- verikõha;
- kopsukoepõletik ehk pneumoniit;
- neelamishäired;
- kõhukinnisus;
- gastriit ehk maolimaskestapõletik;
- mao-sooleverejooks;
- sapikivid;
- valulik urineerimine;
- neerupuudulikkus;
- sagekusesus;
- kusepakitsus;
- palavik;
- ninaverejooks;
- silmade kuivus;
- silmade ärritus (konjunktiviit);
- nägemiskahjustus;
- halo nägemine;
- valgussähvatuste nägemine (fotopsia);

- silma sarvkesta kahjustus (keratopaatia);
- teatud tüüpi kõhulahtisus (koliit);
- juuste või karvade väljalangemine (alopeesia);
- toidu maitse muutumine.

Aeg-ajalt (esineb vähem kui 1 inimesel 100-st)

- südamepuudulikkus;
- pimesoolepõletik;
- bakteriaalne infektsioon;
- divertiikulite põletik (soolesopistised, mis võivad tekkida seedekulglas);
- bakteriaalne nahainfektsioon;
- kõhuseina abstsess;
- vaegtoitumus;
- tahtmatud lihastõmbused (krampid);
- kiirelt vahelduvad lihaskokkutõmbed ja lõdvestused (kloonus);
- ajuturse;
- silmaläätse hägustumine;
- südame löögisageduse ja rütmihäired;
- südametöö seiskus;
- hingamispuudulikkus;
- võõrkeha sattumisel kopsu tekkiv kopsupõletik;
- sooleummistus;
- sooleulgustumine;
- roojapidamatus;
- uriini ebanormaalne värvus;
- kusepeetus;
- paranemise aeglustumine;
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit);
- villide teke nahal (bulloosne dermatiit).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid);
- punetavad mittekõrgeenenud märklauataolised või ringikujulised laigud kehatüvel, sageli villidega keskel, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades, millele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid. Need tõsised nahalööbed võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- nahareaktsioon, mis põhjustab nahal punaseid täppe või laike, mis võivad välja näha nagu märklaud või „härjasilm“, mille keskosa on tumepunane ja mida ümbritsevad kahvatunud punased rõngad (multiformne erüteem).

Uuringud, mida saab läbi viia teie arst, võivad näidata järgmisi kõrvaltoimeid:

- valk või veri uriinis (näitab uriinianalüüs);
- südamerütmi muutused (näitab EKG). Arst võib soovitada teil lõpetada Caprelsa kasutamise või võtta Caprelsa't väiksemas annuses;
- maksa või kõhunäärme häired (näitab vereanalüüs). Tavaliselt ei kutsu need esile mingeid sümptomeid, kuid teie arst võib pidada vajalikuks nende jälgimist;
- kaltsiumisisalduse vähenemine veres. Arst võib pidada vajalikuks teile välja kirjutada või muuta teie ravi kilpnäärme hormooniga;
- kaaliumisisalduse vähenemine veres;
- kaltsiumisisalduse suurenemine veres;
- glükoosisalduse suurenemine veres;
- naatriumisisalduse vähenemine veres;
- kilpnäärme funktsiooni alanemine;
- punaste vereliblede hulga tõus teie veres.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest **otsekohe** oma arstile või apteekrile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Caprelsa't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Caprelsa sisaldab

- Toimeaine on vandetaniib. Üks tablett sisaldab 100 mg või 300 mg vandetaniibi.
- Abiained on kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat, mikrokristalliline tselluloos, krospovidoon (tüüp A), povidoon (K29-32), magneesiumstearaat, hüpromelloos, makrogool ja titaandioksiid (E171).

Kuidas Caprelsa välja näeb ja pakendi sisu

Caprelsa 100 mg on valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Z100“.

Caprelsa 300 mg on valged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „Z300“.

Caprelsa on müügil blisterpakenditena, igas 30 tabletti.

Müügiloa hoidja

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Tootja

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

Sanofi Winthrop Industrie, 30-36 avenue Gustave Eiffel, 37100 Tours, Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
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

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

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

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

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

Nederland
Sanofi 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 Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.