

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Caprelsa 100 mg filmom obložene tablete  
Caprelsa 300 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Caprelsa 100 mg tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg vandetaniba.

### Caprelsa 300 mg tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg vandetaniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

### Caprelsa 100 mg tablete

Caprelsa 100 mg tableta je okrugla, bikonveksna, bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „Z100“ na jednoj strani.

### Caprelsa 300 mg tablete

Caprelsa 300 mg tableta je ovalna, bikonveksna, bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „Z300“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Caprelsa je indicirana za liječenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitnjače s mutacijom protoonkogena RET (engl. *Rearranged during Transfection*, RET) u bolesnika s neoperabilnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću.

Caprelsa je indicirana za odrasle, djecu i adolescente u dobi od 5 godina i starije.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju medularnog karcinoma štitnjače i primjeni lijekova protiv raka te iskustvom u procjeni elektrokardiograma (EKG-a).

#### Status mutacije protoonkogena RET

Obzirom da se djelovanje lijeka Caprelsa, na temelju dostupnih podataka, smatra nedostatnim u bolesnika u kojih nije identificirana RET mutacija, prisutnost RET mutacije treba potvrditi validiranim testom prije početka liječenja lijekom Caprelsa. Kod određivanja statusa RET mutacije uzorke tkiva treba, ukoliko je moguće, uzeti u vrijeme započinjanja liječenja, a ne u trenutku postavljanja dijagnoze.

#### Doziranje za medularni karcinom štitnjače u odraslih bolesnika

Preporučena doza je 300 mg jednom na dan, uzeta s ili bez hrane, otprilike u isto vrijeme svakoga dana.

Propusti li bolesnik dozu lijeka, treba je uzeti čim se sjeti. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako bi nadoknadili zaboravljenu dozu.

### Prilagodbe doze u odraslih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače

Prije započinjanja liječenja treba pažljivo odrediti QTc-interval. U slučaju pojave štetnih učinaka stupnja 3 ili višeg prema općim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), toksičnosti ili produljenja QTc-interval na EKG-u, primjenu vandetaniba treba barem privremeno prekinuti te nastaviti u sniženoj dozi nakon što se toksični učinci povuku ili umanje do CTCAE stupnja 1 (vidjeti dio 4.4). Dnevna doza od 300 mg može se smanjiti na 200 mg (dvije tablete po 100 mg), a zatim po potrebi na 100 mg. Bolesnika se mora nadzirati na odgovarajući način. Zbog poluvijeka lijeka od 19 dana, nuspojave, uključujući i produljenje QTc-interval, se možda neće brzo povući (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje u pedijatrijskih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače

Doziranje za pedijatrijske bolesnike treba se temeljiti na površini tijela (engl. *Body surface area*, BSA) u mg/m<sup>2</sup>. Pedijatrijski bolesnici liječeni lijekom Caprelsa i njihovi njegovatelji moraju dobiti vodič za doziranje i biti informirani o točnoj dozi koju treba uzeti s početnim liječničkim receptom i svakom sljedećom prilagodbom doze. Preporučeni režimi doziranja i promjene doze prikazani su u Tablici 1.

**Tablica 1: Nomogram doziranja za pedijatrijske bolesnike s medularnim karcinomom štitnjače**

| BSA (m <sup>2</sup> ) | Početna doza(mg) <sup>a</sup>                            | Povećanje doze (mg) <sup>b</sup><br>kad se dobro podnosi<br>nakon 8 tjedana na<br>početnoj dozi | Smanjenje doze (mg) <sup>c</sup>                         |
|-----------------------|--|---|--|
| 0,7 - <0,9            | 100 svaki drugi dan                                      | 100 dnevno  | -  |
| 0,9 - <1,2            | 100 dnevno   | Sedmodnevni raspored:<br>100-200-100-200-100-<br>200-100  | 100 svaki drugi dan                                      |
| 1,2 - <1,6            | Sedmodnevni raspored:<br>100-200-100-200-100-<br>200-100 | 200 dnevno  | 100 dnevno   |
| ≥ 1,6                 | 200 dnevno   | 300 dnevno  | Sedmodnevni raspored:<br>100-200-100-200-100-<br>200-100 |

<sup>a</sup> Početna je doza ona doza kojom treba započeti liječenje

<sup>b</sup> Doze vandetaniba više od 150 mg/m<sup>2</sup> nisu se koristile u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika

<sup>c</sup> Bolesnici s nuspojavama koje zahtijevaju smanjenje doze trebaju prestati uzimati vandetanib barem tjedan dana. Doziranje se može nastaviti sa smanjenom dozom nakon što se bolesnik potpuno oporavi od nuspojava

### Prilagodbe doze u pedijatrijskih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače

- U slučaju pojave, toksičnosti ili produljenja QTc intervala na EKG- u CTCAE stupnja 3 ili višeg, primjenu vandetaniba treba barem privremeno prekinuti te nastaviti u sniženoj dozi nakon što se toksični učinci povuku ili umanje do CTCAE stupnja 1.
- Bolesnici koji su na početnoj dozi (a u Tablici 1) trebaju početi iznova sa sniženom dozom (c u Tablici 1).
- Bolesnici koji su na povećanoj dozi (b u Tablici 1) trebaju početi iznova s početnom dozom (a u Tablici 1). Ako se dogodi još jedan događaj stupnja 3 ili višeg prema općim terminološkim kriterijima za nuspojave, toksičnosti ili produljenja QTc intervala na EKG-u, primjenu lijeka Caprelsa treba barem privremeno prekinuti te nastaviti u sniženoj dozi (c u Tablici 1) nakon što se toksični učinci povuku ili umanje do CTCAE stupnja 1.
- Ako dođe do još događaja CTCAE stupnja 3 ili višeg, toksičnosti ili produljenja QTc intervala na EKG-u, primjenu vandetaniba treba trajno prekinuti.

Bolesnika se mora prikladno nadzirati. Zbog poluvijeka od 19 dana, nuspojave uključujući produljenje QTc intervala se možda neće brzo povući (vidjeti dio 4.4).

### Trajanje

Vandetanib se može primjenjivati sve do progresije bolesti ili sve dok koristi nastavka liječenja više ne prevagaju nad rizicima, pritom uzimajući u obzir težinu nuspojava (vidjeti dio 4.8) u odnosu na stupanj kliničke stabilizacije tumorskog statusa.

### Posebne populacije bolesnika

#### Pedijatrijska populacija

Caprelsa se ne smije davati djeci mlađoj od 5 godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Caprelsa u djece mlađe od 5 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema iskustva sa pedijatrijskim bolesnicima mlađim od 9 godina s nasljednim medularnim karcinomom štitnjače (vidjeti dio 5.1). Bolesnicima u dobi od 5 do 18 godina treba odrediti dozu prema nomogramu u Tablici 1. Doze vandetaniba veće od 150 mg/m<sup>2</sup> nisu se koristile u kliničkim ispitivanjima na pedijatrijskim bolesnicima.

#### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u starijih bolesnika. Klinički podaci o primjeni vandetaniba u bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače starijih od 75 godina su ograničeni.

#### Oštećenje bubrega u odraslih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače

Farmakokinetičko ispitivanje u dobrovoljaca s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem bubrega pokazalo je da je izloženost vandetanibu nakon jedne doze porasla za 1,5 puta u bolesnika s blagim oštećenjem, 1,6 puta u bolesnika s umjerenim oštećenjem (klirens kreatinina  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min), odnosno 2 puta u bolesnika koji su imali teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) na početku ispitivanja (vidjeti dio 5.2). Klinički podaci ukazuju da nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega. Podaci o primjeni doze od 300 mg u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega su ograničeni: dozu je trebalo smanjiti na 200 mg u 5 od 6 bolesnika zbog nuspojave produljenja QT intervala. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije početna se doza treba smanjiti na 200 mg; međutim, nisu ustanovljene sigurnost primjene i djelotvornost za dozu od 200 mg (vidjeti dio 4.4). Ne preporučuje se primjena vandetaniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, jer su ograničeni podaci o primjeni u takvih bolesnika, a sigurnost primjene i djelotvornost nisu ustanovljene.

#### Oštećenje bubrega u pedijatrijskih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače

Nema iskustva s primjenom vandetaniba u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem bubrega. Uzimajući u obzir dostupne podatke za odrasle bolesnike s oštećenjem bubrega:

- za pedijatrijske bolesnike s blagim oštećenjem bubrega nije preporučena nikakva promjena početne doze;
- smanjena doza, kako je određeno u Tablici 1, treba se koristiti u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Od liječnika će se zahtijevati individualno liječenje bolesnika, posebno za pedijatrijske bolesnike s malom površinom tijela.
- vandetanib se ne preporučuje za pedijatrijske bolesnike s teškim oštećenjem bubrega.

#### Oštećenje jetre

Ne preporučuje se primjena vandetaniba u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu više od 1,5 puta iznad gornje granice referentnog raspona (GRR), ovaj kriterij nije primjenjiv za bolesnike s Gilbertovom bolešću, te vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ili alkalne fosfataze (ALP) više od 2,5 puta veće od GRR-a ili više od 5,0 puta veće od GRR-a, ako liječnik prosudi da je to povezano s metastazama u jetri), jer su podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije ograničeni, a sigurnost primjene i djelotvornost nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetički podaci prikupljeni u dobrovoljaca ukazuju na to da nije potrebno mijenjati početnu dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

### Način primjene

Lijek Caprelsa je za peroralnu primjenu. Za bolesnike koji otežano gutaju, tablete vandetaniba mogu se otopiti u pola čaše negazirane vode za piće. Ne smiju se koristiti druge tekućine. Tabletu treba ubaciti u vodu bez prethodnog drobljenja, miješati dok se ne otopi (približno 10 minuta) te dobivenu otopinu odmah popiti. Ostatke u čaši treba pomiješati s pola čaše vode i popiti. Tekućina se može primijeniti i kroz nazogastričnu sondu ili gastrostomu.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Urođeni sindrom dugog QTc-intervalu.
- Bolesnici s QTc-intervalom duljim od 480 ms.
- Istodobna primjena vandetaniba sa sljedećim lijekovima za koje je poznato da također produljuju QTc-interval i/ili izazivaju torsades de pointes: arsen, cisaprid, eritromicin intravenski (i.v.), toremifen, mizolastin, moksifloksacin, antiaritmici skupine IA i III (vidjeti dio 4.5).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

S obzirom na pridružene rizike, važno je ograničiti liječenje vandetanibom na bolesnike kojima je ono zaista potrebno, tj. na one koji imaju simptomatsko-agresivan tijek bolesti. Samo simptomatska bolest, ili samo progresivna bolest nisu dovoljan razlog za liječenje vandetanibom. Brzina promjene razina biokemijskih biljega poput kalcitonina (CTN) i/ili karcinoembrionskog antigena (CEA) kao i brzina promjene veličine tumora tijekom praćenja mogu pomoći da se odrede ne samo bolesnici kojima je potrebno liječenje, nego i najbolji trenutak za započinjanje liječenja vandetanibom.

#### **Produljenje QTc-intervalu i torsades de pointes**

Primjena vandetaniba u dozi od 300 mg povezana je sa značajnim i o koncentraciji ovisnim produljenjem QTc-intervalu (prosječno za 28 ms, medijan 35 ms). Prvo produljenje QTc-intervalu najčešće je nastupilo u prva 3 mjeseca liječenja, ali je prva pojava zabilježena i nakon tog razdoblja. Poluvijek vandetaniba (19 dana) čini ovo produljenje QTc-intervalu osobito problematičnim (vidjeti dio 4.8). Produljenje QTc-intervalu na više od 500 ms opaženo je u 11% bolesnika u fazi III kliničkog ispitivanja pri primjeni doze od 300 mg na dan u liječenju medularnog karcinoma štitnjače. Čini se da je produljenje QTc-intervalu ovisno o dozi. Torsades de pointes i ventrikularna tahikardija rjeđe se prijavljuju u bolesnika kod kojih je primijenjena dnevna doza od 300 mg vandetaniba. Rizik od nastupa torsades de pointes može biti povećan u bolesnika s neravnotežom elektrolita (vidjeti dio 4.8).

Liječenje vandetanibom ne smije se započeti u bolesnika koji imaju na EKG-u QTc-interval dulji od 480 ms. Vandetanib se ne smije davati bolesnicima koji u anamnezi imaju torsades de pointes. Vandetanib nije ispitivan u bolesnika s ventrikularnim aritmijama ili nedavnim infarktom miokarda.

Potrebno je snimiti EKG te odrediti serumske razine kalija, kalcija i magnezija, kao i vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) na početku liječenja, nakon 1, 3, 6 i 12 tjedana liječenja te zatim svaka 3 mjeseca tijekom najmanje godinu dana. Ovaj raspored treba primijeniti i u razdoblju nakon smanjenja doze zbog produljenja QTc-intervalu, kao i nakon prekida primjene lijeka duljeg od dva tjedna. Isto tako, EKG i krvne pretrage u tom razdoblju i nakon njega treba obavljati i sukladno kliničkoj indikaciji. Treba nastaviti s čestim EKG kontrolama QTc-intervalu.

Razine kalija, magnezija i kalcija u serumu treba održavati u granicama normalnih vrijednosti kako bi se smanjio rizik od produljenja QTc-intervalu. Potrebno je dodatno nadzirati QTc-interval, elektrolite i bubrežnu funkciju, osobito u slučaju proljeva, pojačanog proljeva/dehidracije, neravnoteže elektrolita i/ili oštećenja bubrežne funkcije. Ako se QTc-interval vidno produlji, ali ostane ispod 500 ms, treba zatražiti savjet kardiologa.

Primjena vandetaniba s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc-interval je kontraindicirana ili se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena vandetaniba i ondanzetrona se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

**Bolesnici u kojih se utvrdi i samo jedan QTc-interval  $\geq$  500 ms moraju prestati uzimati vandetanib. Primjena lijeka može se nastaviti u nižoj dozi nakon potvrde da se QTc-interval vratio na vrijednosti prije liječenja i korekcije eventualne neravnoteže elektrolita.**

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*); [Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*)]

PRES je sindrom supkortikalnog vazogenog edema koji se dijagnosticira magnetskom rezonancom mozga, povremeno je opažen tijekom liječenja vandetanibom u kombinaciji s kemoterapijom. PRES je opažen i u bolesnika koji su primali vandetanib kao monoterapiju. Na taj sindrom treba pomisliti u svakog bolesnika u kojega se pojave napadaji, glavobolja, smetnje vida, konfuzija ili promjene mentalnih funkcija. Svakom bolesniku u kojega se pojave napadaji, glavobolja, konfuzija ili promjene mentalnog statusa treba učiniti MR mozga.

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR*) i druge kožne reakcije  
Prijavljene su teške kožne nuspojave povezane s liječenjem vandetanibom, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Prilikom propisivanja lijeka bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome te pomno pratiti radi mogućih kožnih reakcija. Kod sumnje na SJS ili TEN, liječenje vandetanibom treba obustaviti, a bolesnika treba uputiti na specijalizirani odjel za procjenu i liječenje. Ako se potvrdi SJS ili TEN, vandetanib treba trajno prekinuti i primijeniti zamjensko liječenje (prema potrebi).

Reakcije fotosjetljivosti primijećene su u bolesnika koji su primali vandetanib. Zbog mogućeg rizika od reakcija fototoksičnosti povezanih s liječenjem vandetanibom potreban je oprez kod izlaganja suncu uz nošenje zaštitne odjeće i/ili nanošenje sredstva za sunčanje.

Blage do umjerene kožne reakcije mogu se kontrolirati simptomatskim liječenjem, smanjenjem doze ili prekidom liječenja.

#### Proljev

Proljev je simptom povezan s bolešću kao i poznata nuspojava vandetaniba. Za liječenje proljeva preporučuje se primjena uobičajenih lijekova protiv proljeva. Potrebno je češće kontrolirati QTc-interval i razinu elektrolita u serumu. Ako se razvije teški proljev (CTCAE stupnja 3-4), treba prekinuti primjenu vandetaniba dok se proljev ne ublaži. Nakon poboljšanja stanja, liječenje treba nastaviti sniženom dozom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Krvarenje

Potreban je oprez kada se vandetanib primjenjuje bolesnicima s metastazama u mozgu, jer je zabilježeno intrakranijsko krvarenje.

#### Zatajenje srca

U bolesnika liječenih vandetanibom zabilježeno je zatajenje srca. U bolesnika sa zatajenjem srca možda će biti potrebno privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje. Zatajenje srca možda se neće povući s prestankom primjene vandetaniba. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

#### Hipertenzija

U bolesnika liječenih vandetanibom zabilježena je hipertenzija, uključujući i hipertenzivnu krizu. Bolesnike treba nadzirati zbog moguće hipertenzije, koju treba primjereno kontrolirati. Ako se visoki krvni tlak ne može kontrolirati medicinskim postupcima, liječenje vandetanibom se ne smije ponovno započinjati sve dok se ne uspostavi medicinska kontrola krvnog tlaka. Možda će biti potrebno sniziti dozu lijeka (vidjeti dio 4.8).

#### Komplikacije sa zacjeljivanjem rana

Nisu provedena službena ispitivanja utjecaja vandetaniba na zacjeljivanje rana. Otežano zacjeljivanje rana može se javiti u bolesnika koji primaju lijekove koji inhibiraju signalni put VEGF-a, a prijavljeno je i u bolesnika koji primaju vandetanib. Iako su dokazi vezani uz optimalno trajanje prekida liječenja prije predviđenog kirurškog zahvata jako ograničeni, potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene vandetaniba najmanje 4 tjedna prije elektivnog kirurškog zahvata na temelju pojedinačnog omjera koristi i rizika. Odluka o nastavku primjene vandetaniba nakon većeg kirurškog zahvata treba se temeljiti na kliničkoj prosudbi adekvatnosti zacjeljivanja rana.

#### Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene vandetaniba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

#### Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega zabilježeno je u bolesnika liječenih vandetanibom (vidjeti dio 4.8 Nuspojave). Možda će biti potrebno preskočiti dozu, prilagoditi doziranje ili prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Izloženost vandetanibu povećana je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Početnu dozu vandetaniba potrebno je smanjiti na 200 mg u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\geq 30$  do  $< 50$  ml/min) te treba pažljivo pratiti QT interval.

Ne preporučuje se primjena vandetaniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza.

#### Bolesnici s oštećenjem jetre

Ne preporučuje se primjena vandetaniba u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (vrijednosti bilirubina u serumu više od 1,5 puta iznad gornje granice normale), jer su podaci o primjeni u takvih bolesnika ograničeni, a sigurnost primjene i djelotvornost nisu ustanovljene. Farmakokinetički podaci prikupljeni u dobrovoljaca ukazuju na to da nije potrebno mijenjati početnu dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Povišene razine alanin aminotransferaze

U bolesnika liječenih vandetanibom često dolazi do povišenja razina alanin aminotransferaze. Povišenja se u većini slučajeva vraćaju u granice normale s nastavkom liječenja. U ostalim slučajevima obično će se vratiti u normalu nakon prekida liječenja u trajanju od 1-2 tjedna. Preporučuje se periodički kontrolirati vrijednosti alanin aminotransferaze.

#### Intersticijska bolest pluća

U bolesnika koji primaju vandetanib zabilježena je intersticijska bolest pluća, koja je u nekim slučajevima završila smrću. Ako se u bolesnika pojave respiratorni simptomi poput dispneje, kašlja i vrućice, liječenje vandetanibom mora se prekinuti i odmah započeti s pretragama. Potvrdi li se intersticijska bolest pluća, treba trajno obustaviti liječenje vandetanibom i bolesnika primjereno liječiti.

#### Induktori CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu vandetaniba i snažnih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital) (vidjeti dio 4.5).

#### Vrijednosti kalcitonina (CTN) niže od 500 pg/ml

Nije utvrđena korist liječenja vandetanibom u bolesnika u kojih je razina kalcitonina niža od 500 pg/ml; stoga se primjena u bolesnika koji imaju CTN  $< 500$  pg/ml mora pažljivo razmotriti s obzirom na rizike povezane s liječenjem vandetanibom.

#### Pedijatrijska populacija

Na temelju mjerenja visine na svim posjetama, sva su djeca i adolescenti u pedijatrijskom ispitivanju pokazala linearan rast dok su primala vandetanib. Međutim, podaci o dugoročnoj sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni.

#### Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svi liječnici koji propisuju lijek Caprelsa moraju biti upoznati s informacijama za liječnike i smjernicama za liječenje. Propisivač mora s bolesnikom raspraviti o rizicima liječenja lijekom Caprelsa. Bolesnik će dobiti Karticu s upozorenjima za bolesnika uz svaki liječnički recept.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Farmakokinetičke interakcije

##### *Učinak vandetaniba na druge lijekove*

Kod zdravih ispitanika, nije bilo utjecaja na izloženost midazolamu (supstrat CYP3A4) kada je bio primijenjen zajedno s jednokratnom dozom vandetaniba od 800 mg.

Vandetanib je inhibitor prijenosnika organskih kationa 2 (OCT2). Kod zdravih ispitanika sa divljim tipom OCT2,  $AUC_{(0-t)}$  i  $C_{max}$  metformina (supstrat OCT2) su bili povišeni za 74% odnosno 50%, a  $CL_R$  metformina je bio smanjen za 52% kada je bio primijenjen zajedno s vandetanibom. Preporučuje se prikladno kliničko i/ili laboratorijsko praćenje za bolesnike koji primaju istodobno vandetanib i metformin, i takvim bolesnicima će možda biti potrebna niža doza metformina.

Kod zdravih ispitanika,  $AUC_{(0-t)}$  i  $C_{max}$  digoksina (supstrat P-gp-a) su bili povišeni za 23% odnosno 29% kada je bio primijenjen istodobno, zbog inhibicije P-gp-a vandetanibom. Dodatno, bradikardijski učinak digoksina može povećati rizik od produljenja QTc intervala i *Torsades de Pointes* uzrokovanih vandetanibom. Stoga se preporučuje prikladno kliničko (npr. EKG) i/ili laboratorijsko praćenje za bolesnike koji istodobno primaju digoksin i vandetanib, te će takvim bolesnicima možda biti potrebno smanjiti dozu digoksina. (Za praćenje vandetaniba, vidjeti dio 4.2 Doziranje i način primjene i dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.)

U pogledu ostalih P-gp supstrata poput dabigatrana, preporučuje se kliničko praćenje u slučaju kombinacije s vandetanibom.

##### *Učinak drugih lijekova na vandetanib*

Kod zdravih ispitanika, nije se pokazala klinički značajna interakcija između vandetaniba (jednokratna doza od 300 mg) i potentnog inhibitora CYP3A4, itrakonazola (ponovljene doze od 200 mg jednom dnevno). Kod zdravih muških ispitanika, izloženost vandetanibu je bila smanjena za 40% kada se davao zajedno sa potentnim CYP3A4 induktorom, rifampicinom. Primjenu vandetaniba s potentnim CYP3A4 induktorima treba izbjegavati.

Kod zdravih ispitanika,  $C_{max}$  vandetaniba je smanjena za 15% dok nije bilo učinka na  $AUC_{(0-t)}$  vandetaniba kada je bio primijenjen zajedno s omeprazolom. Nije bilo učinka ni na  $C_{max}$  niti na  $AUC_{(0-t)}$  vandetaniba kada se davao zajedno s ranitidinom. Stoga nije potrebna promjena doze vandetaniba kada se daje bilo s omeprazolom ili ranitidinom.

#### Farmakodinamičke interakcije

Jedan od putova eliminacije vandetaniba je izlučivanje nepromijenjenog vandetaniba putem žuči. Vandetanib nije supstrat proteina MRP2 (engl. *multidrug resistance protein 2*), P-glikoproteina (P-gp) niti proteina rezistencije raka dojke (BCRP, engl. *breast cancer resistance protein*).

##### *Lijekovi za koje se zna da produljuju QTc-interval*

Pokazalo se da vandetanib produljuje QTc-interval, a manje često su prijavljeni slučajevi *torsades de pointes*. Stoga je istodobna primjena vandetaniba s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval i/ili izazivaju *torsades de pointes* ili kontraindicirana ili se ne preporučuje, ovisno o postojećim terapijskim alternativama.



- Kombinacije koje su kontraindicirane (vidjeti dio 4.3): cisaprid, eritromicin intravenski (i.v.), toremifen, mizolastin, moksifloksacin, arsen, antiaritmici skupine IA i III
- Kombinacije koje se ne preporučuju: metadon, haloperidol, amisulprid, klorpromazin, sulpirid, zuklopentisol, halofantrin, pentamidin i lumefantrin.

Ako nema odgovarajuće terapijske alternative, mogu se primijeniti lijekovi čija se kombinacija s vandetanibom inače ne preporučuje, uz dodatno EKG praćenje QTc-intervalu, određivanje elektrolita i daljnje kontrole u slučaju nastupa ili pogoršanja proljeva.

Rezultati ispitivanja farmakokinetičkih i farmakodinamičkih interakcija pokazali su da je istodobna primjena s ondanzetronom u zdravih ispitanika tek slabo utjecala na farmakokinetiku vandetaniba, ali je imala malen aditivan učinak na produljenje QTc-intervalu od približno 10 ms. Stoga se istodobna primjena ondanzetrona i vandetaniba ne preporučuje. Ako se ondanzetron primjenjuje zajedno s vandetanibom, nalaže se stroži nadzor vrijednosti elektrolita u serumu i EKG-a te odlučno liječenje svakog odstupanja.

#### Antagonisti vitamina K

Zbog povećanog rizika od tromboze u bolesnika koji boluju od raka, česta je primjena antikoagulacijske terapije. S obzirom na velike intraindividualne razlike u odgovoru na antikoagulanse i moguće interakcije između antagonista vitamina K i kemoterapije, ako se bolesnika odluči liječiti antagonistima vitamina K, preporučuje se češća kontrola INR-a (međunarodni normalizirani omjer).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja do najmanje četiri mjeseca nakon posljednje doze lijeka.

### Trudnoća

Podaci o primjeni vandetaniba tijekom trudnoće su ograničeni. Vandetanib je pokazao značajne učinke na sve stupnjeve reprodukcije kod ženki štakora, što je očekivano s obzirom na njegovo farmakološko djelovanje (vidjeti dio 5.3).

Ako se vandetanib koristi u trudnoći ili bolesnica zatrudni tijekom liječenja vandetanibom, treba je upozoriti na mogućnost malformacija ploda ili gubitka trudnoće. U trudnoći se liječenje smije nastaviti jedino ako moguća dobrobit za majku nadilazi rizik za plod.

### Dojenje

Nema podataka o primjeni vandetaniba u dojilja. Vandetanib i/ili njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko štakorica i nađeni su u plazmi mladunčadi nakon primjene štakoricama u laktaciji (vidjeti dio 5.3).

Dojenje je kontraindicirano tijekom liječenja vandetanibom.

### Plodnost

Vandetanib nije utjecao na plodnost mužjaka štakora, ali je umanjio plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

Učinci na reprodukciju u pedijatrijskih bolesnika liječenih vandetanibom nisu poznati.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja kako bi se utvrdili učinci vandetaniba na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, prijavljeni su umor i zamagljen vid te bolesnici koji osjete te simptome trebaju biti oprezni prilikom vožnje ili rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su proljev, osip, mučnina, hipertenzija i glavobolja.

### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su primali vandetanib za liječenje medularnog karcinoma štitnjače i nakon stavljanja lijeka na tržište. Njihova je učestalost prikazana u Tablici 2, koristeći popis radne skupine CIOMS III, a klasificirane su prema MedDRA organskim sustavima i PT razini, a zatim prema učestalosti. Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznata učestalost (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

| <b>Tablica 2: Nuspojave i organski sustavi</b> |   |  |   |                  |
|--|---|--|---|------------------|
| <b>Organski sustav</b>                         | <b>Vrlo često</b>   | <b>Često</b>   | <b>Manje često</b>  | <b>Nepoznato</b> |
| <i>Infekcije i infestacije</i>                 | nazofaringitis, bronhitis, infekcije gornjih dišnih putova, infekcije mokraćnih puteva        | pneumonija, sepsa, gripa, cistitis, sinusitis, laringitis, folikulitis, furunkule, gljivična infekcija, pijelonefritis | apendicitis, stafilokokna infekcija, divertikulitis, celulitis, apsces trbušne stijenke   |                  |
| <i>Endokrini poremećaji</i>                    |   | hipotiroidizam   |   |                  |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>       | smanjen tek, hipokalcijemija  | hipokalijemija, hiperkalcijemija, hiperglikemija, dehidracija, hiponatrijemija   | malnutricija  |                  |
| <i>Psijijatrijski poremećaji</i>               | nesanica, depresija   | anksioznost  |   |                  |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i>             | glavobolja, parestezija, dizestezija, omaglica  | tremor, letargija, gubitak svijesti, poremećaji ravnoteže, disgeuzija  | konvulzije, klonus, edem mozga  |                  |
| <i>Poremećaji oka</i>                          | zamagljen vid, strukturna promjena rožnice (uključujući depozite rožnice i zamućenje rožnice) | poremećaj vida, aureole oko izvora svjetlosti, fotopsija, glaukom, konjunktivitis, suhoća oka, keratopatija            | katarakta, poremećaji akomodacije   |                  |
| <i>Srčani poremećaji</i>                       | produljenje QTc intervala na EKG-u (*) (**)   |  | zatajenje srca, akutno zatajenje srca, poremećaji ritma i brzine otkucaja, poremećaji srčane provodljivosti, ventrikularna aritmija i zastoj srca |                  |

|  |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
| <i>Krvožilni poremećaji</i>                            | hipertenzija  | hipertenzivna kriza, ishemijske cerebrovaskularne bolesti  |   | aneurizme i disekcije arterije   |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i> |   | epistaksa, hemoptiza, pneumonitis  | zatajenje disanja, aspiracijska pneumonija                                    |  |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i>                    | bol u abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje, dispepsija  | kolitis, suha usta, stomatitis, disfagija, konstipacija, gastritis, gastrointestinalno krvarenje               | pankreatitis, peritonitis, ileus, perforacija crijeva, inkontinencija stolice |  |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i>                         |   | kolelitijaza   |   |  |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>               | reakcija fotoosjetljivosti, osip i druge kožne reakcije (uključujući akne, suhu kožu, dermatitis, svrbež), poremećaji noktiju | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, alopecija  | bulozni dermatitis  | Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (***)<br>multiformni eritem |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>          | proteinurija, nefrolitijaza   | dizurija, hematurija, zatajenje bubrega, polakizurija, hitni nagon za mokrenjem                                | kromaturija, anurija  |  |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>   | astenija, umor, bol, edem   | pireksija  | otežano zacjeljivanje   |  |
| <i>Pretrage</i>  | produljenje QTc intervala na EKG-u  | povišene vrijednosti ALT-a i AST-a u serumu, smanjenje tjelesne težine, povišene vrijednosti kreatinina u krvi | povišene vrijednosti hemoglobina, povišene vrijednosti amilaza u serumu       |  |

\* 13,4% bolesnika koji su primali vandetanib imalo je QTc (Bazettova formula)  $\geq 500$  ms, u usporedbi s 1,0% bolesnika koji su primali placebo. Produljenje QTcF intervala bilo je  $> 20$  ms u više od 91% bolesnika,  $> 60$  ms u njih 35%, a  $> 100$  ms u njih 1,7%. U 8% bolesnika je zbog produljenja QTc-intervalu smanjena doza lijeka.

\*\* uključujući dva smrtna slučaja u bolesnika s QTc-intervalom  $> 550$  ms (jedan zbog sepse, a drugi zbog zatajenja srca)

\*\*\* vidjeti dio 4.4

## Opis odabranih nuspojava

U bolesnika kod kojih je primjenjena monoterapija vandetanibom nastupili su događaji kao što su *torsades de pointes*, intersticijska bolest pluća (ponekad sa smrtnim ishodom) te PRES (RPLS). Očekuje se da bi to mogle biti manje česte nuspojave u bolesnika koji primaju vandetanib za liječenje medularnog karcinoma štitnjače.

Nuspojave oka poput zamagljenog vida javljaju se često u bolesnika liječenih vandetanibom zbog medularnog karcinoma štitnjače. Predviđenim pregledima slit-lampom u liječenih su bolesnika otkrivena zamućenja rožnice (vortikozne keratopatije), no rutinski pregledi slit-lampom bolesnika koji primaju vandetanib nisu potrebni.

Pri različitom trajanju izloženosti, medijan razine hemoglobina u bolesnika liječenih vandetanibom porastao je za 0,5-1,5 g/dl u odnosu na početne vrijednosti.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### Pedijatrijska populacija

Podaci iz pedijatrijskih kliničkih ispitivanja vandetaniba za medularni karcinom štitnjače (vidjeti dio 5.1), dobiveni tijekom razvoja lijeka, ograničeni su na 16 bolesnika u dobi od 9 do 17 godina s nasljednim medularnim karcinomom štitnjače (ispitivanje IRUSZACT0098). Iako je veličina uzorka u ispitivanju malena zbog rijetke pojave medularnog karcinoma štitnjače u djece, smatra se reprezentativnim za ciljanu populaciju. Otkrića o sigurnosti u ovom ispitivanju dosljedna su sa sigurnosnim profilom vandetaniba u odraslih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače. Nisu dostupni podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika.

## **4.9 Predoziranje**

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja vandetanibom i nisu utvrđeni mogući simptomi predoziranja. Opažena je povećana učestalost i težina nekih nuspojava poput osipa, proljeva i hipertenzije kod primjene višestrukih doza od 300 mg i viših u ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima i u bolesnika. Dodatno, treba uzeti u obzir i mogućnost produljenja QTc-intervalu nastupa *torsades de pointes*. Doze vandetaniba više od 150 mg/m<sup>2</sup> nisu bile korištene u kliničkim ispitivanjima na pedijatrijskim bolesnicima.

Nuspojave povezane s predoziranjem moraju se liječiti simptomatski; osobito se na odgovarajući način mora liječiti teški proljev. U slučaju predoziranja, daljnja se primjena lijeka mora privremeno prekinuti te se moraju poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ustanovilo da nije nastupila kakva nuspojava, tj. snimiti EKG u roku od 24 sata da se utvrdi produljenje QTc-intervalu. Nuspojave povezane s predoziranjem mogu trajati dulje zbog dugog poluvijeka vandetaniba (vidjeti dio 5.2).

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EX04

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Vandetanib je snažan inhibitor receptora 2 vaskularnog endotelnog faktora rasta [(engl. *vascular endothelial growth factor receptor-2*, VEGFR-2), poznatog i kao receptora s domenom za umetanje kinaze (engl. *kinase insert domain containing receptor*, KDR)], receptora epidermalnog faktora rasta

(engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) i RET tirozin kinaza. Vandetanib je i submikromolarni inhibitor tirozin kinaze vaskularnog endotelnog receptora-3.

Vandetanib u *in vitro* modelima angiogeneze inhibira VEGF-om stimuliranu migraciju, proliferaciju i opstanak endotelnih stanica te stvaranje novih krvnih žila. Dodatno, vandetanib inhibira epidermalnim faktorom rasta stimulirani EGF receptor tirozin kinaze u tumorskim stanicama i endotelnim stanicama. Vandetanib *in vitro* inhibira o EGFR-u ovisnu proliferaciju i preživljavanje stanica. Vandetanib također inhibira kako divlji tip tako i većinu mutiranih, aktiviranih oblika protoonkogeno RET te značajno inhibira proliferaciju staničnih linija medularnog karcinoma štitnjače *in vitro*.

*In vivo* je primjena vandetaniba smanjila angiogenezu izazvanu tumorskim stanicama, propusnost tumorskog krvožilja i gustoću tumorskog mikrožilja te inhibirala rast tumora u nizu modela ljudskih tumorskih ksenotransplantata u atimičnih miševa. Vandetanib je inhibirao i rast ksenotransplantata medularnog karcinoma štitnjače *in vivo*.

Točan mehanizam djelovanja vandetaniba u lokalno uznapredovalom ili metastatskom medularnom karcinomu štitnjače nije poznat.

### Klinička djelotvornost u odraslih

#### Klinički podaci za medularni karcinom štitnjače

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje (Ispitivanje 58) provedeno je s ciljem da se pokažu sigurnost primjene i djelotvornost vandetaniba u dozi od 300 mg u odnosu na placebo. U ovo je ispitivanje bio uključen 331 bolesnik s neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim medularnim karcinomom štitnjače. Uključeni su samo bolesnici koji su imali CTN  $\geq 500$  pg/ml (uobičajena jedinica), odnosno  $\geq 146,3$  pmol/l (međunarodna standardna jedinica). Od bolesnika uključenih u ispitivanje, deset bolesnika liječenih vandetanibom i četiri bolesnika koja su primala placebo (4% svih bolesnika) imali su ocjenu općeg stanja prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO PS)  $\geq 2$ , a 28 (12,1%) bolesnika liječenih vandetanibom i 10 (10,1%) bolesnika koji su primali placebo imali su srčani poremećaj. Srčani poremećaj definiran je kao stanje bolesnika koji su prethodno imali neki kardiovaskularni poremećaj.

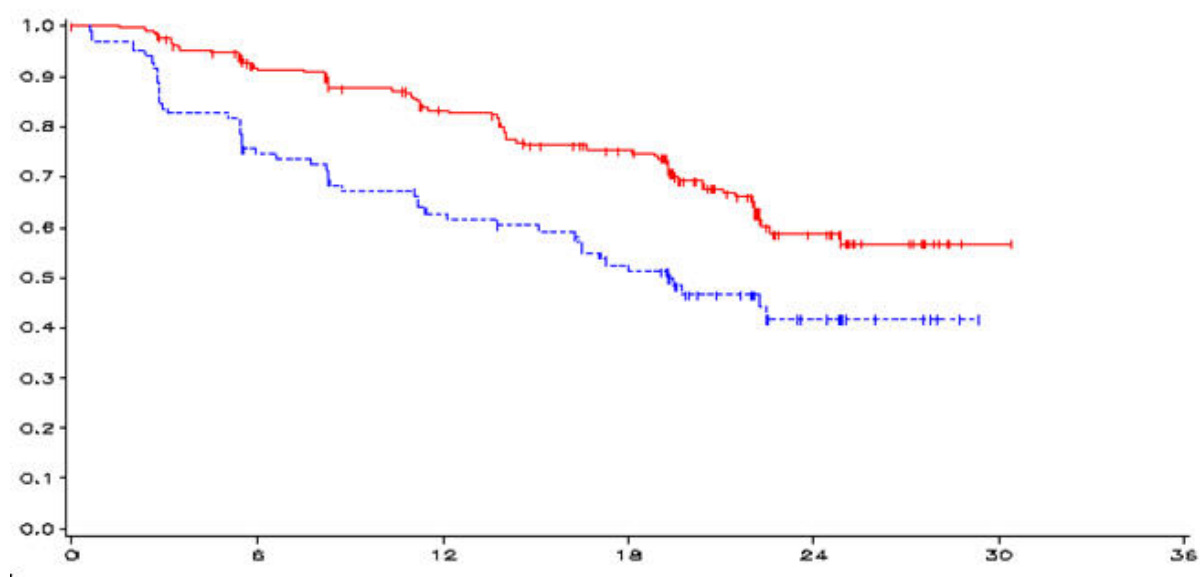
Primarni cilj ovog ispitivanja bio je pokazati poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) s vandetanibom u odnosu na placebo. Sekundarni ishodi bili su procijeniti: ukupan udio objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), udio kontrolirane bolesti (engl. *disease control rate*, DCR) definirane kao djelomičan odgovor (engl. *partial response*, PR), potpun odgovor (engl. *complete response*, CR) ili stabilna bolest (engl. *stable disease*, SD) u trajanju od najmanje 24 tjedna, trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR), vrijeme do pogoršanja boli mjereno ljestvicom najjače boli u Kratkom upitniku o boli (engl. *Brief Pain Inventory*, BPI) te ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). PFS kao primarni ishod te sekundarni ishodi ORR i DCR ocijenjeni su na temelju centraliziranog, neovisno, zaslijepljenog pregleda slikovnih podataka. Kao sekundarni ishod ocijenjeni su i biokemijski odgovori na vandetanib odnosno placebo, mjereni vrijednostima CTN i CEA.

Bolesnici su liječeni vandetanibom ili placebom dok nije došlo do objektivne progresije bolesti. Nakon objektivne progresije bolesti bazirano na procjeni ispitivača, bolesnici su prestali primati placebo u ispitivanju te im je ponuđena daljnja terapija vandetanibom. Dvadeset i osam od 231 bolesnika (12,1%) liječenih vandetanibom i 3 od 99 (3,0%) bolesnika koji su primali placebo prekinulo je liječenje zbog štetnog događaja. Četrnaest od 28 bolesnika (50%) koji su prestali uzimati vandetanib zbog štetnog događaja prekinulo je liječenje bez smanjenja doze. U 5 od 6 bolesnika (83%) s umjerenim zatajenjem bubrega koji su liječeni vandetanibom, doza je zbog nuspojave smanjena na 200 mg; jednom je bolesniku bilo potrebno dodatno smanjenje na 100 mg.

Rezultat primarne analize PFS-a pokazao je statistički značajno poboljšanje PFS-a za bolesnike randomizirane na terapiju vandetanibom u usporedbi s onima koji su primali placebo (omjer hazarda (HR) = 0,46; 95%-tni interval pouzdanosti (CI) = 0,31 - 0,69, p = 0,0001).

Medijan PFS-a za bolesnike na terapiji vandetanibom nije postignut; međutim, na temelju statističkog modeliranja podataka opaženih do 43. percentile, predviđa se da je medijan PFS-a 30,5 mjeseci, uz 95%-tni interval pouzdanosti od 25,5 do 36,5 mjeseci. Medijan PFS-a za bolesnike randomizirane na placebo iznosio je 19,3 mjeseca. Nakon 12 mjeseci je udio bolesnika koji su bili živi i bez progresije bolesti bio 192 (83%) među bolesnicima randomiziranim na vandetanib i 63 (63%) među bolesnicima randomiziranim na placebo. U skupini koja je primala vandetanib, ukupno je u 73 bolesnika (32%) došlo do progresije: U 64 bolesnika (28%) progresija je utvrđena prema mjerilima za ocjenu odgovora u solidnim tumorima (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST), a 9 bolesnika (4%) je umrlo, a da nije došlo do progresije. Podaci za preostalih 158 bolesnika (68%) su u analizi PFS-a bili cenzurirani. U skupini na placebo, ukupno je u 51 bolesnika (51%) došlo do progresije: U 46 bolesnika (46%) progresija je utvrđena prema RECIST-u, a 5 bolesnika (5%) je umrlo, a da nije došlo do progresije. Podaci za preostalih 49 bolesnika (49%) su u analizi PFS-a bili cenzurirani.

**Slika 1. Kaplan Meierov prikaz PFS-a**



|              |     |     |     |     |    |    |    |
|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| mjeseci      | 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, os y = PFS, os x = vrijeme u mjesecima, n-vandetanib = broj bolesnika pod rizikom-vandetanib, n-placebo = broj bolesnika pod rizikom-placebo

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

| PFS               | N               | Medijan PFS-a                                  | HR   | 95% CI     | p-vrijednost |
|-------------------|-----------------|--|------|------------|--------------|
| Vandetanib 300 mg | 73/231<br>(32%) | Nije postignut<br>(predviđeno<br>30,5 mjeseci) | 0,46 | 0,31; 0,69 | 0,0001       |
| Placebo           | 51/100<br>(51%) | 19,3 mjeseca                                   |      |            |              |

Status preživljenja i medijan konačnog ukupnog preživljenja (81,6 mjeseci u skupini koja je primala vandetanib i 80,4 mjeseci u skupini koja je primala placebo) bili su slični u obje liječene skupine. Nije bilo statistički značajne razlike u konačnom ukupnom preživljenju (HR 0,99; 95,002% CI 0,72; 1,38; p=0,9750). Rezultati se trebaju interpretirati s oprezom zbog visokog udjela bolesnika koji su iz skupine koja je primala placebo prešli u otvoreno ispitivanje s vandetanibom (79,0% [79/100] bolesnika).

Većina (95%) bolesnika imala je metastatsku bolest. Četrnaest bolesnika liječenih vandetanibom i 3 bolesnika koja su primala placebo imala su samo neoperabilnu lokalno uznapredovalu bolest. Kliničko iskustvo primjene vandetaniba u bolesnika s neoperabilnom lokalno uznapredovalom bolešću bez metastaza je ograničeno.

Opažene su statistički značajne prednosti vandetaniba u sljedećim sekundarnim ishodima: udjelu odgovora na liječenje, udjelu kontrolirane bolesti i biokemijskom odgovoru.

**Tablica 3: Sažetak ostalih nalaza djelotvornosti u Ispitivanju 58**

| <b>ORR<sup>a</sup></b>     | <b>N</b> | <b>Stopa odgovora</b>               | <b>OR<sup>b</sup></b> | <b>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</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>Stopa odgovora</b>               | <b>OR<sup>b</sup></b> | <b>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| Vandetanib 300 mg          | 200/231  | 87%                                 | 2,64                  | 1,48; 4,69    | 0,001               |
| Placebo                    | 71/100   | 71%                                 |                       |               |                     |
| <b>Odgovor CTN-a</b>       | <b>N</b> | <b>Stopa odgovora</b>               | <b>OR<sup>b</sup></b> | <b>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| Vandetanib 300 mg          | 160/231  | 69%                                 | 72,9                  | 26,2; 303,2   | < 0,0001            |
| Placebo                    | 3/100    | 3%                                  |                       |               |                     |
| <b>Odgovor CEA</b>         | <b>N</b> | <b>Stopa odgovora</b>               | <b>OR<sup>b</sup></b> | <b>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| Vandetanib 300 mg          | 119/231  | 52%                                 | 52,0                  | 16,0; 320,3   | < 0,0001            |
| Placebo                    | 2/100    | 2%                                  |                       |               |                     |
| <b>UKUPNO PREŽIVLJENJE</b> | <b>N</b> | <b>Medijan ukupnog preživljenja</b> | <b>HR<sup>c</sup></b> | <b>95% CI</b> | <b>p-vrijednost</b> |
| Vandetanib 300 mg          | 116/231  | 81,6 mjeseci                        | 0,99                  | 0,72; 1,38    | 0,9750              |
| Placebo                    | 52/100   | 80,4 mjeseci                        |                       |               |                     |

a Stopa ukupnog odgovora = potpuni + djelomični odgovori. Stopa kontrolirane bolesti = stopa odgovora + stabilna bolest nakon 24 tjedna. Analiza populacije s namjerom liječenja (engl. *intent to treat*, ITT) obuhvaća bolesnike koji su otvoreno primali vandetanib prije progresije bolesti sukladno središnjem očitavanju.

b OR = omjer izgleda (engl. *Odds Ratio*). Vrijednost > 1 ide u korist vandetaniba. Analiza je provedena korištenjem modela logističke regresije u kojemu je liječenje bilo jedini faktor.

c HR = omjer hazarda. (engl. *Hazard Ratio*). Vrijednost < 1 ide u korist vandetaniba. Analiza je provedena korištenjem log-rang testa u kojemu je liječenje bilo jedini faktor.

N = broj događaja/broj randomiziranih bolesnika;

Opažena je statistički značajna prednost vandetaniba u sekundarnom ishodu: vrijeme do pogoršanja boli (izvedeno kao kompozitni ishod korištenjem rezultata najjače boli u BPI-u i uporabe opijatnih analgetika koju su prijavili bolesnici) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR 0,61; 97,5% CI: 0,43 - 0,87, p < 0,006: 8 naspram 3 mjeseca). Nisu opažene statistički značajne razlike za eksploratorni ishod: proljev (prijavljen kao učestalost stolica).

#### Status mutacije protoonkogeno RET

##### Ponovna analiza statusa mutacije protoonkogeno RET u Ispitivanju 58

U Ispitivanju 58, u svih bolesnika sa sporadičnim medularnim karcinomom štitnjače u kojih je bila dostupna DNA (297/298) inicijalno je istražena mutacija protoonkogeno RET, i to testom

Amplification Refractory Mutation System (ARMS) koji se temelji na lančanoj reakciji polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za mutaciju M918T, te izravnim sekvenciranjem DNA za mutacije na eksonima 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (mjesto mutacije M918T). Za ponovnu analizu uzoraka bez mutacije M918T, RET sekvence su obogaćene korištenjem prilagođenog Agilent SureSelect reagensa i sekvencirane na Illumina sekvenceru. Obrada podataka i automatizirano pozivanje RET varijanti provedeno je korištenjem testa Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) uz ručnu obradu svih teških slučajeva korištenjem testa Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Inicijalno, 79 bolesnika nije imalo utvrđenu mutaciju M918T. Od ovih 79 bolesnika, njih 69 imalo je dovoljno uzorka tkiva da omogućujući *post-hoc* ponovnu analizu statusa RET mutacije na temelju novih dostupnih testova. Većina bolesnika ponovno je klasificirana kao bolesnici s RET mutacijom (52/69), a u 17/69 bolesnika nije bilo RET mutacije (M918T ili druga) (11 liječenih vandetanibom i 6 liječenih placebo). Bolesnici koji su ponovno klasificirani kao bolesnici s RET mutacijom (N = 52) udruženi su s onih 187 bolesnika koji su inicijalno identificirani kao bolesnici s RET mutacijom, što je dovelo do ukupnog broja od 239 bolesnika s RET mutacijom (172 liječena vandetanibom i 67 liječenih placebo). Rezultati su se temeljili na zaslijepljenom središnjem pregledu slika.

**Tablica 4: Mjere ishoda za djelotvornost kod bolesnika s RET mutacijom**

| Mjere ishoda za djelotvornost (vandetanib naspram placebo)      | Bolesnici s RET mutacijom (n=239) |
|---|-----------------------------------|
| Stopa objektivnog odgovora                                      | 51,7% naspram 14,9%               |
| Mjera ishoda za djelotvornost PFS HR (95% interval pouzdanosti) | 0,46 (0,29; 0,74)                 |
| 2-godišnja stopa PFS-a  | 55,7% naspram 40,1%               |

#### *Klinička djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika:*

Jednocentrično, otvoreno ispitivanje faze I/II, s jednom skupinom (Ispitivanje IRUSZACT0098), procijenilo je aktivnost vandetaniba u 16 bolesnika s neoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim nasljednim medularnim karcinomom štitnjače. Obilježja bolesnika na početku ispitivanja bila su sljedeća: srednja vrijednost starosti 14,2 godina (raspon 9-17 godina), 50% ženskog spola, 50% muškog spola, 93,8% bijelci, 26,7% hispanici i 6,3% crnci. Većina je bolesnika (81,3%) prije ispitivanja bila podvrgnuta djelomičnoj ili potpunoj tireoidektomiji. Početna doza vandetaniba bila je 100 mg/m<sup>2</sup>/dan za sve bolesnike, osim za jednog koji je počeo s dozom od 150 mg/m<sup>2</sup>/dan. Nakon što su dobro podnijeli prvih 1 ili 2 ciklusa terapije (1 ciklus = 28 dana), preostali su bolesnici nastavili s liječenjem pri dozi od 100 mg/m<sup>2</sup>. Primarni je ishod djelotvornosti bila stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema mjerilima za ocjenu odgovora u solidnim tumorima (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) v 1.0. Opažena stopa objektivnog odgovora bila je 43,8%, od kojih su svi bili djelomični odgovori. 31,3% bolesnika imalo je stabilnu bolest barem 8 tjedana. Stopa kontrolirane bolesti, uključujući najbolji odgovor ili stabilnu bolest >24 tjedana, bila je 75,0%. U ovom ispitivanju nema iskustva s lijekom Caprelsa u bolesnika u dobi od 5 do 8 godina.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene vandetaniba apsorpcija je spora, a vršne koncentracije u plazmi obično se postižu u medijanu od 6 sati nakon doziranja, s rasponom od 4 - 10 sati. Vandetanib se nakon



višekratnog doziranja kumulira približno osmerostruko, a stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon otprilike dva mjeseca.

#### Distribucija

Vandetanib se veže za humani serumski albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein, a vezanje na proteine *in vitro* iznosi oko 90%. U *ex vivo* ispitivanju uzoraka plazme bolesnika s kolorektalnim karcinomom, pri izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 300 mg jedanput na dan, prosječno vezanje za proteine iznosilo je 93,7% (u rasponu od 92,2 do 95,7%). Farmakokinetiku vandetaniba pri dozi od 300 mg u bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače obilježava volumen distribucije od približno 7450 l.

#### Biotransformacija

Nakon peroralne primjene <sup>14</sup>C-vandetaniba, nepromijenjeni vandetanib i metaboliti vandetanib-N-oksidi i N-dezmetil-vandetanib nađeni su u plazmi, mokraći i fecesu. Glukuronidni konjugat, kao manje važan metabolit, opažen je samo u izlučevinama. N-dezmetil-vandetanib proizvodi prvenstveno CYP3A4, a vandetanib-N-oksidi enzimi monooksigenaze koji sadrže flavin (FM01 i FM03). Koncentracija N-dezmetil-vandetaniba u cirkulaciji iznosi približno 11%, a koncentracija vandetanib-N-oksida približno 1,4% koncentracije vandetaniba.

#### Eliminacija

Farmakokinetiku vandetaniba pri dozi od 300 mg u bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače obilježava klirens od oko 13,2 l/h i vrijeme polueliminacije u plazmi od približno 19 dana. U 21-dnevnom razdoblju prikupljanja nakon jedne doze <sup>14</sup>C-vandetaniba pronađeno je približno 69% lijeka, i to 44% u fecesu, a 25% u mokraći. Izlučivanje doze odvijalo se sporo, a s obzirom na poluvijek u plazmi može se očekivati nastavak izlučivanja i nakon 21 dana.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje bubrega*

Farmakokinetičko ispitivanje jedne doze u dobrovoljaca pokazalo je da se izloženost vandetanibu povećava (do 1,5, 1,6 odnosno 2 puta) u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.5).

##### *Oštećenje jetre*

Farmakokinetičko ispitivanje jednokratne doze u dobrovoljaca pokazalo je da oštećenje jetre ne utječe na izloženost vandetanibu. Podaci o bolesnicima s oštećenjem jetre (vrijednosti bilirubina u serumu više od 1,5 puta iznad gornje granice normale) su ograničeni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Djelovanje hrane

Hrana ne mijenja izloženost vandetanibu.

#### *Farmakokinetika u pedijatrijskoj populaciji*

Farmakokinetički parametri vandetaniba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 9 do 17 godina s medularnim karcinomom štitnjače bili su slični onima u odraslih. Izloženost vandetanibu u djece između 5 i 8 godina s indikacijama povezanim s gliomom bila je usporediva s bolesnicima od 9 do 18 godina s medularnim karcinomom štitnjače. Primjena 100 mg/m<sup>2</sup>/dan po indiciranom doziranju (funkcija površine tijela) u pedijatriji donosi sličnu izloženost onoj postignutoj u odraslih s 300 mg dnevno.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Vandetanib nije pokazao mutageni ni klastogeni potencijal.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do devet mjeseci, opaženi učinci obuhvaćaju emezu, gubitak tjelesne težine i proljev kod pasa te fikalnu displaziju kod mladih pasa i štakora s otvorenim pločama rasta. U štakora su zabilježeni učinci na zube, bubrege i kožu. Ovi su nalazi nastupili pri koncentracijama u plazmi značajnima za kliničku primjenu, a bili su uglavnom

reverzibilni unutar četiri tjedna od prestanka doziranja te ih se pripisuje inhibiciji receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta ili EGFR-a.

Učinci zabilježeni u drugim ispitivanjima obuhvaćaju inhibiciju hERG kanala (engl. *human ether-à-go-go related gene*) i produljenje QTc-intervalu u pasa. U štakora i pasa opaženo je povišenje sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. U miševa je vandetanib produljio, ali ne i spriječio, zacjeljivanje rana. Vandetanib je također pokazao fototoksični potencijal u testu citotoksičnosti *in vitro*. U životinjskom modelu zacjeljivanja rana, miševima kojima je primijenjen vandetanib bila je umanjena otpornost na trganje kože u usporedbi s kontrolnim životinjama. Ovo ukazuje na to da vandetanib usporava, ali ne sprečava zacjeljivanje rana. Nije utvrđeno koji je odgovarajući interval između prekida primjene vandetaniba i kasnijeg elektivnog kirurškog zahvata da se izbjegnu rizici otežanog zacjeljivanja rane. U kliničkim ispitivanjima je mali broj bolesnika operiran za vrijeme uzimanja vandetaniba i nisu prijavljene komplikacije sa zacjeljivanjem rana.

#### Reproduktivna toksičnost

Vandetanib nije utjecao na plodnost mužjaka štakora. U istraživanju plodnosti ženki opažen je trend povećanja nepravilnosti estrusnog ciklusa, neznatno smanjenje učestalosti skotnosti i većih gubitaka pri implantaciji. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima zabilježeno je smanjenje broja žutih tijela u jajnicima štakorica koje su primale vandetanib tijekom mjesec dana.

U štakora se embriofetalna toksičnost očitovala gubitkom ploda, kašnjenjem u razvoju ploda, abnormalnostima krvnih žila srca te preranim okoštavanjem nekih kostiju lubanje. U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakora, primjena vandetaniba u dozama koje izazivaju toksične učinke za majku tijekom gestacije i/ili laktacije povećala je gubitke ploda prije okota te smanjila postnatalni rast mladunčadi. Vandetanib se izlučio u mlijeko štakorica i nađen je u plazmi mladunčadi nakon primjene štakoricama u laktaciji.

#### Kancerogenost

Vandetanib nije pokazao kancerogeni potencijal u šestomjesečnom ispitivanju kancerogenosti kod rasH2 transgeničnih miševa. Značajnost dvogodišnjeg ispitivanja kancerogenosti kod štakora bila je umanjena zbog niskog preživljenja skupine ženki kojoj je primijenjena visoka doza i ograničene izloženosti vandetanibu u životinja; međutim, u ostalih životinja nisu opaženi kancerogeni učinci.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat  
celuloza, mikrokristalična  
krospovidon (tip A)  
povidon (K 29-32)  
magnezijev stearat

#### Film ovojnica

hipromeloza  
makrogol (300)  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PVDC/Al blisteri, zatvoreni aluminijskom folijom, od kojih svaki sadrži 30 filmom obloženih tableta.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. veljače 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. studenog 2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka CAPRELSA na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora se s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti o sadržaju i obliku edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i bilo koji drugi aspekt programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici gdje je lijek CAPRELSA na tržištu svi zdravstveni radnici i bolesnici/ njegovatelji od kojih se očekuje da će propisivati, izdavati i koristiti lijek CAPRELSA imaju pristup/dobiju **edukacijski paket** koji sadržava:

#### **Zdravstveni radnici**

- sažetak opisa svojstava lijeka (SPC)
- edukacijski materijal, uključujući:
  - informacije o rizicima povezanim s lijekom CAPRELSA:
    - produljenje QTc-intervalu i torsades de pointes
    - sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
    - abnormalnosti u razvoju kosti i zubi u pedijatrijskih bolesnika
    - medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji
  - Liječnički vodič za doziranje i terapijsko praćenje za pedijatrijske bolesnike
- vodič za doziranje i terapijsko praćenje za pedijatrijske bolesnike i njegovatelje bolesnika
- uputu o lijeku
- karticu s upozorenjima za bolesnika

#### **Bolesnici/njegovatelji**

- vodič za doziranje i terapijsko praćenje za pedijatrijske bolesnike i njegovatelje bolesnika
- uputu o lijeku
- karticu s upozorenjima za bolesnika

**Edukacijski materijal za zdravstvene radnike** mora uključivati sljedeće ključne elemente:

#### **Produljenje QTc-intervalu i torsades de pointes**

- CAPRELSA produljuje QTc-interval i može uzrokovati torsades de pointes i iznenadnu smrt.
- Liječenje lijekom CAPRELSA ne smije se započeti u bolesnika:
  - koji na EKG-u imaju QTc-interval dulji od 480 ms
  - koji imaju urođeni sindrom dugog QTc-intervalu
  - koji u anamnezi imaju torsades de pointes, osim ukoliko su svi rizični faktori koji su pridonijeli nastupu *torsades de pointes* uklonjeni.
- Potrebu za kontrolom EKG-a i serumskih razina kalija, kalcija i magnezija te hormona koji stimulira štitnjaču (TSH), kao i podatke o vremenskim točkama i situacijama u kojima treba provoditi te kontrole.
- Bolesnici kojima se na EKG-u utvrdi i samo jedan korigirani QTc-interval od najmanje 500 ms moraju prestati uzimati lijek CAPRELSA. Primjena lijeka može se nastaviti u nižoj dozi nakon potvrde da se QTc-interval na EKG-u vratio na vrijednosti prije liječenja i korekcije eventualne neravnoteže elektrolita.
- Ako se QTc-interval vidno produlji, ali ostane ispod 500 ms, treba zatražiti savjet kardiologa.
- Detalje o lijekovima čija je istodobna primjena s lijekom CAPRELSA kontraindicirana ili se ne preporučuje.
- Ulogu i korištenje Kartice s upozorenjima za bolesnika

#### **Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), poznat i kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)**

- Na PRES treba pomisliti u svakog bolesnika u kojega se pojave napadaji, glavobolja, smetnje vida, konfuzija ili promjene mentalnih funkcija. Svakom bolesniku u kojega se pojave napadaji, konfuzija ili promjene mentalnog statusa treba učiniti MR mozga.
- Napomenu da je bolesnicima potrebno objasniti rizik od produljenja QTc-intervalu i PRES-a te ih uputiti kojih simptoma i znakova moraju biti svjesni i što treba poduzeti ako se pojave.
- Ulogu i korištenje Kartice s upozorenjima za bolesnika

#### **Abnormalnosti u razvoju zubi i kosti u pedijatrijskih bolesnika**

- U kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata utvrđeno je da vandetanib ne smanjuje linearni rast;

- u nekliničkim ispitivanjima vandetanib je pokazao štetan učinak na rastućem tkivu ovisnom o vaskularizaciji, kao što su zubi i zone rasta;
- potreba za pažljivim nadzorom abnormalnosti zubi i kosti u pedijatrijskoj populaciji;

### **Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji**

**Liječnički vodič za doziranje i terapijsko praćenje za pedijatrijske bolesnike** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- kako se računa doza lijeka CAPRELSA za djecu i adolescente;
- režime doziranja prema bolesnikovoj površini tijela, uključujući vizualni prikaz dvotjednog režima doziranja po površini tijela;
- kako se lijek CAPRELSA koristi/primjenjuje;
- upute kako koristiti Vodič za doziranje i terapijsko praćenje te Dnevnu tablicu za praćenje za pedijatrijske bolesnike i njegovatelje.

**Vodič za doziranje i terapijsko praćenje za bolesnike i njegovatelje bolesnika** mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- što je lijek CAPRELSA, što liječi i kako se primjenjuje;
- kako se računa doza lijeka CAPRELSA;
- koje su nuspojave povezane s lijekom CAPRELSA i koje se praćenje zahtijeva;
- kako koristiti dnevnu tablicu za praćenje (uključujući primjere ispunjene dnevne tablice za praćenje);
- opću dnevnu tablicu za praćenje za 14 dana i prazne primjerke dnevne tablice za praćenje

**Kartica s upozorenjima za bolesnika** mora uključivati sljedeće ključne elemente:

- informacije o rizicima za produljenje QTc-intervalu i *torsades de pointes* te o riziku za sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES);
- znakove ili simptome problema vezanih uz sigurnost i kada tražiti pomoć zdravstvenih radnika;
- ne prestati s uzimanjem lijeka CAPRELSA ili mijenjati dozu bez savjetovanja s liječnikom propisivačem;
- podatke za kontaktiranje liječnika propisivača lijeka CAPRELSA

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Caprelsa 100 mg filmom obložene tablete  
vandetanib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 100 mg vandetaniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/749/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Caprelsa 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Caprelsa 100 mg tablete  
vandetanib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Caprelsa 300 mg filmom obložene tablete  
vandetanib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 300 mg vandetaniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/749/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Caprelsa 300 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Caprelsa 300 mg tablete  
vandetanib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sanofi B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**  
**Caprelsa 100 mg filmom obložene tablete**  
**Caprelsa 300 mg filmom obložene tablete**  
vandetanib

Uz ovu uputu o lijeku dobit ćete i Karticu s upozorenjima za bolesnika, koja sadrži važne informacije o sigurnosti primjene koje morate znati prije nego počnete uzimati lijek Caprelsa i tijekom liječenja lijekom Caprelsa.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu i Karticu s upozorenjima za bolesnika. Možda ćete ih trebati ponovno pročitati.
- Važno je da Karticu s upozorenjima za bolesnika nosite sa sobom tijekom liječenja.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Caprelsa i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Caprelsu
3. Kako uzimati Caprelsu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Caprelsu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je Caprelsa i za što se koristi**

**Caprelsa je namijenjena za liječenje odraslih i djece u dobi od 5 godina i starijih s:**

tipom medularnog karcinoma štitnjače koji se naziva medularni karcinom štitnjače s mutacijom protoonkogena RET (engl. *Rearranged during Transfection*, RET) i koji se ne može ukloniti operacijom ili se proširio na druge dijelove tijela.

Caprelsa djeluje tako da usporava rast novih krvnih žila u tumoru (raku). Time se prekida opskrba tumora hranom i kisikom. Caprelsa također može djelovati izravno na stanice raka, da ih uništi ili uspori njihov rast.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Caprelsu**

**Nemojte uzimati lijek Caprelsa:**

- ako ste alergični na vandetanib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (navedeni u dijelu 6).
- ako od rođenja imate srčanu tegobu pod nazivom „urođeni sindrom dugog QT intervala“. To se vidi na elektrokardiogramu (EKG-u).
- ako dojite.
- ako uzimate neki od sljedećih lijekova: arsen, cisaprid (koristi se za liječenje žgaravice), eritromicin primijenjen u venu ili moksifloksacin (koriste se za liječenje infekcija), toremifen (koristi se za liječenje raka dojke), mizolastin (koristi se za liječenje alergija), antiaritmike skupine IA i III (koriste se za kontrolu srčanog ritma).

Nemojte uzimati lijek Caprelsa ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Caprelsa:

- ako ste osjetljivi na sunčevu svjetlost. Neke osobe koje uzimaju lijek Caprelsa postaju osjetljivije na sunce. To za posljedicu može imati opekline od sunca. Dok uzimate lijek Caprelsa, zaštitite se kada izlazite tako da uvijek nanesete sredstvo za zaštitu od sunca i nosite odjeću koja će spriječiti izlaganje suncu.
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.
- ako se morate podvrgnuti kirurškom zahvatu. Vaš liječnik može razmotriti prekid primjene lijeka Caprelsa ako ćete biti podvrgnuti većem kirurškom zahvatu jer lijek Caprelsa može utjecati na zacjeljivanje rana. Lijek Caprelsa se može ponovno početi primjenjivati nakon što se utvrdi da su rane odgovarajuće zacijelile.
- ako imate probleme s bubrezima.

Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) / toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), prijavljene su u vezi s liječenjem vandetanibom. Prestanite uzimati lijek Caprelsa i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanim u dijelu 4.

Prije početka liječenja lijekom Caprelsa bit će potrebno određivanje RET statusa Vašeg karcinoma.

Kontrole krvi i srca:

Vaš liječnik ili medicinska sestra trebaju obaviti pretrage da se utvrde razine kalija, kalcija, magnezija i hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u krvi te provjeri električna aktivnost srca pomoću elektrokardiograma (EKG-a). Te pretrage trebate obaviti:

- prije početka liječenja lijekom Caprelsa
- redovito tijekom liječenja lijekom Caprelsa
- 1, 3 i 6 tjedana nakon početka liječenja lijekom Caprelsa
- 12 tjedana nakon početka liječenja lijekom Caprelsa
- svaka 3 mjeseca nakon toga
- ako Vam liječnik ili ljekarnik promijene dozu lijeka Caprelsa
- ako počnete uzimati lijekove koji djeluju na srce
- prema uputama liječnika ili ljekarnika.

### **Djeca**

CAPRELSA se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 5 godina.

### **Drugi lijekovi i Caprelsa**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove. To je zato što Caprelsa može utjecati na djelovanje nekih lijekova, a neki lijekovi mogu imati utjecaja na Caprelsu.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ukoliko uzimate neki od sljedećih lijekova:

- itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin, rifampicin i moksifloksacin (lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija)
- karbamazepin i fenobarbital (koriste se za kontrolu epileptičkih napada)
- ondanzetron (koristi se za liječenje mučnine i povraćanja)
- cisaprid (koristi se za liječenje žgaravice), pimozyd (koristi se za liječenje nekontroliranih ponavljajućih pokreta tijela i verbalnih ispada) te halofantrin i lumefantrin (koriste za liječenje malarije)
- metadon (koristi se za liječenje ovisnosti), haloperidol, klorpromazin, sulpirid, amisulprid i zuklopentisol (koriste se za liječenje psihičkih bolesti)

- pentamidin (koristi se za liječenje infekcije)
- antagoniste vitamina K i dabigatran, koji se često nazivaju „lijekovi za razrjeđivanje krvi“
- ciklosporin i takrolimus (koriste se u liječenju protiv odbacivanja presadaka), digoksin (koristi se za liječenje nepravilnog srčanog ritma) i metformin (koristi se za kontrolu šećera u krvi)
- inhibitore protonске pumpe (koriste se za liječenje žgaravice)

Ove ćete informacije pronaći i u Kartici s upozorenjima za bolesnika koju ste dobili od svog liječnika. Važno je da čuvate tu karticu s upozorenjima i pokažete je svom partneru ili njegovateljima.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. To je zato što Caprelsa može naškoditi nerođenom djetetu. Liječnik će s Vama porazgovarati o koristima i rizicima uzimanja lijeka Caprelsa u trudnoći.

- Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Caprelsa i još najmanje četiri mjeseca nakon posljednje doze lijeka Caprelsa.

Ne smijete dobiti tijekom liječenja lijekom Caprelsa radi sigurnosti Vašeg djeteta.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Budite oprezni prije vožnje ili rukovanja strojevima. Imajte na umu da Caprelsa može izazvati umor, slabost i zamagljen vid.

## **3. Kako uzimati Caprelsu**

### **Primjena u odraslih**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza je 300 mg svakoga dana.
- Uzimajte lijek Caprelsa svakoga dana približno u isto vrijeme.
- Caprelsa se može uzimati s hranom ili bez nje.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Caprelsa trebate dati svom djetetu. Dana količina lijeka Caprelsa ovisit će o visini i težini Vašega djeteta. Ukupna dnevna doza u djece ne smije prijeći 300 mg. Liječenje Vašeg djeteta može biti propisano kao doziranje jednom dnevno, kao doziranje svaki drugi dan ili kao ponavljajući sedmodnevni raspored kako je naznačeno u vodiču za doziranje koji Vam je dao liječnik. Važno je čuvati taj vodič za doziranje i pokazati ga Vašem njegovatelju.

### **Ako imate problema s gutanjem tablete**

Ako imate teškoća s gutanjem tablete, možete je pomiješati s vodom na sljedeći način:

- Uzmite pola čaše obične (negazirane) vode. Koristite samo vodu, ne koristite nikakve druge tekućine.
- Stavite tabletu u vodu.
- Miješajte tabletu dok se ne otopi u vodi. To može potrajati oko 10 minuta.
- Zatim odmah popijte.

Kako biste zaista popili sav lijek, čašu još jednom dopola napunite vodom i popijte.

### **Ako dobijete nuspojave**

Ako dobijete nuspojave, uvijek obavijestite liječnika. Liječnik Vam može reći da uzimate lijek Caprelsa u manjoj ili većoj dozi (primjerice dvije tablete od 100 mg ili jednu tabletu od 100 mg). Liječnik može propisati i druge lijekove koji će pomoći kontrolirati nuspojave. Nuspojave lijeka Caprelsa navedene su u dijelu 4.

### **Ako uzmete više lijeka Caprelsa nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Caprelsa nego što Vam je propisano, odmah porazgovarajte s liječnikom ili otiđite u bolnicu.

### **Ako zaboravite uzeti lijek Caprelsa**

Što ćete učiniti ako ste zaboravili uzeti tabletu, ovisi o tome koliko je vremena preostalo do Vaše sljedeće doze.

- **Ako je do sljedeće doze ostalo 12 sati ili više:** Uzmite propuštenu tabletu čim se sjetite. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- **Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 12 sati:** Preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu (dvije doze u isto vrijeme) kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Ako dobijete nuspojave, liječnik Vam može reći da uzimate lijek Caprelsa u manjoj dozi. Liječnik može propisati i druge lijekove koji će pomoći kontrolirati nuspojave.

### **Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojavi neka od sljedećih nuspojava - možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:**

- nesvjestica, omaglica ili promjene srčanog ritma. To mogu biti znakovi promjene u električnoj aktivnosti srca. Oni se javljaju u 8% osoba koje uzimaju lijek Caprelsa za liječenje medularnog karcinoma štitnjače. Liječnik Vam može preporučiti da uzimate lijek Caprelsa u nižoj dozi ili da prestanete uzimati lijek Caprelsa. Caprelsa je manje često bila povezana s promjenama srčanog ritma koje su opasne po život.
- prestanite uzimati lijek Caprelsa i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: crvenkaste neizdignute mrlje na trupu, oblika sličnog meti ili okrugle, često sa središnjim mjehurićima, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, na spolovilu i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi slični gripu (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- težak proljev
- ozbiljni nedostatak zraka ili nedostatak zraka koji se iznenada pogoršava, uz moguć kašalj ili visoku temperaturu (vrućicu). To može značiti da imate upalu pluća koja se zove "intersticijska bolest pluća". Ona je manje česta (javlja se u manje od 1 na 100 osoba), ali može biti opasna po život.
- epileptički napadaji, glavobolja, smetenost ili poteškoće s koncentracijom. To mogu biti znakovi stanja koje se zove RPLS (sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije). Oni obično nestaju kada se prekine liječenje lijekom Caprelsa. RPLS je manje česta nuspojava (javlja se u manje od 1 na 100 osoba).

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od gore navedenih nuspojava.

### **Ostale nuspojave su:**

#### **Vrlo često (javljaju se u više od 1 na 10 osoba)**

- proljev. Liječnik može propisati lijek za liječenje proljeva. Ako se proljev pogorša, odmah obavijestite svog liječnika.
- bol u truhu.
- kožni osip ili akne.
- depresija.
- umor.
- mučnina.
- nadražen želudac (dispepsija).
- poremećaj noktiju.
- povraćanje.
- gubitak teka (anoreksija).
- slabost (astenija).

- visok krvni tlak. Liječnik Vam može propisati lijek za njegovo liječenje.
- glavobolja.
- zamor.
- poteškoće sa spavanjem (nesanica).
- upala nosnih puteva.
- upala glavnih dišnih puteva u plućima.
- infekcije gornjih dišnih puteva.
- infekcije mokraćnih puteva.
- utrnulost ili trnci po koži.
- neuobičajen osjet na koži.
- omaglica.
- bol.
- oteklina uzrokovana viškom tekućine (edem).
- kamenci ili talozi kalcija u mokraćnim putovima (nefrolitijaza).
- zamagljen vid, uključujući blage promjene u oku koje mogu dovesti do zamagljenja vida (zamućenje rožnice).
- osjetljivost kože na sunčevu svjetlost. Dok uzimate lijek Caprelsa, zaštitite se kada izlazite tako da uvijek nanesete kremu za sunčanje i nosite odjeću koja će spriječiti izlaganje suncu.

#### **Često (javljaju se u manje od 1 na 10 osoba)**

- dehidracija.
- izrazito visok krvni tlak.
- gubitak tjelesne težine.
- moždani udar ili druga stanja u kojima mozak ne dobiva dovoljno krvi.
- vrsta osipa koji zahvaća šake i stopala (sindrom šake i stopala).
- afte u ustima (stomatitis).
- suha usta.
- upala pluća.
- toksini u krvi kao komplikacija infekcije.
- gripa.
- upala mokraćnog mjehura.
- upala sinusa.
- upala ždrijela (larinksa).
- upala folikula, osobito korijena dlake.
- gnojni čir.
- gljivična infekcija.
- infekcija bubrega.
- gubitak tjelesne tekućine (dehidracija).
- tjeskoba.
- nevoljno drhtanje (tremor).
- pospanost.
- nesvjestica.
- osjećaj nestabilnosti.
- povišen očni tlak (glaukom).
- iskašljavanje krvi.
- upala plućnog tkiva.
- otežano gutanje.
- zatvor.
- upala želučane sluznice (gastritis).
- krvarenje u probavnom sustavu.
- žučni kamenci (kolelitijaza).
- bolno mokrenje.
- zatajenje bubrega.
- učestalo mokrenje.
- hitan nagon za mokrenjem.
- vrućica.

- krvarenje iz nosa (epistaksa).
- suhoća oka.
- nadraženost očiju (konjunktivitis).
- poremećaj vida.
- aureole oko izvora svjetlosti.
- opažanje iskrica svjetla i bljeskova (fotopsija).
- poremećaj rožnice oka (keratopatija).
- vrsta proljeva (kolitis).
- gubitak kose ili dlaka (alopecija).
- promijenjen okus hrane (disgeuzija).

#### **Manje često (javljaju se u manje od 1 na 100 osoba)**

- zatajenje srca.
  - upala slijepog crijeva (apendicitis).
  - bakterijska infekcija.
  - upala divertikula (malih vrećastih proširenja koja mogu nastati u probavnom sustavu).
  - bakterijska infekcija kože.
  - apsces trbušne stijenske.
  - pothranjenost.
  - nevoljno stezanje mišića (konvulzije).
  - brzo naizmjenično stezanje i opuštanje mišića (klonus).
  - oticanje mozga.
  - zamućenje leće u oku.
  - poremećaji brzine i ritma otkucaja srca.
  - gubitak srčane funkcije.
  - nemogućnost pravilnog rada pluća.
  - upala pluća nastala zbog udisanja stranog tijela u pluća.
  - opstrukcija crijeva.
  - puknuće crijeva.
  - nemogućnost kontrole stolice.
  - neuobičajena boja mokraće.
  - smanjena količina mokraće.
  - nemogućnost pravilnog zacjeljivanja.
  - upala gušterače (pankreatitis).
- mjehurići po koži (bulozni dermatitis).

#### **Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)**

- proširenje i slabljenje stijenske krvne žile ili rascjep stijenske krvne žile (aneurizme i disekcije arterije).
- crvenkaste neizdignute mrlje na trupu, oblika sličnog meti ili okrugle, često sa središnjim mjehurićima, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, na spolovilu i očima, kojima mogu prethoditi vrućica i simptomi slični gripi. Ovi ozbiljni kožni osipi mogu biti potencijalno opasni po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točke ili mrlje na koži, koje mogu izgledati poput mete s tamnocrvenim središtem okruženim blijedim crvenim prstenovima (multiformni eritem).

#### **Sljedeće se nuspojave mogu pokazati u nalazima pretraga koje će obavljati liječnik:**

- bjelančevine ili krv u mokraći (pokažu se pretragama mokraće).
- promjene srčanog ritma (pokažu se na EKG-u). Liječnik Vam može reći da prestanete uzimati lijek Caprelsa ili da uzimate manju dozu lijeka Caprelsa.
- poremećaji jetre ili gušterače (pokažu se pretragama krvi). Obično ne uzrokuju simptome, ali će ih liječnik možda htjeti pratiti.
- smanjena razina kalcija u krvi. Liječnik će Vam možda morati propisati terapiju hormonom štitnjače ili promijeniti takvu terapiju.
- smanjena razina kalija u krvi.
- povišena razina kalcija u krvi.

- povišena razina glukoze u krvi.
- smanjena razina natrija u krvi.
- smanjena funkcija štitnjače.
- povećan broj crvenih krvnih stanica u krvi.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je **odmah** obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Caprelsu**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Caprelsa sadrži**

- Djelatna tvar je vandetanib. Jedna tableta sadrži 100 ili 300 mg vandetaniba.
- Pomoćne tvari su: kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, mikrokristalična celuloza, krospovidon (tip A), povidon (K29-32), magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol i titanijev dioksid (E171).

### **Kako Caprelsa izgleda i sadržaj pakiranja**

Caprelsa 100 mg je bijela okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „Z100“ na jednoj strani.

Caprelsa 300 mg je bijela ovalna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „Z300“ na jednoj strani.

Caprelsa je dostupna u blister pakiranjima s 30 tableta.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Sanofi B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Nizozemska

### **Proizvođač**

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

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

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

**Eesti**  
Swixx Biopharma OÜ  
Tel: +372 640 10 30

**Ελλάδα**  
Sanofi-Aventis 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

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

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

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

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

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

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

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



**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: +371 6 616 47 50

**United Kingdom (Northern Ireland)**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +44 (0) 800 035 2525

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: +370 5 236 91 40

**Uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.