

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Caprelsa 100 mg filmtabletta
Caprelsa 300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Caprelsa 100 mg filmtabletta
100 mg vandetanibot tartalmaz filmtablettánként.

Caprelsa 300 mg filmtabletta
300 mg vandetanibot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Caprelsa 100 mg filmtabletta
A Caprelsa 100 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború, fehér, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „Z100” nyomattal.

Caprelsa 300 mg filmtabletta
A Caprelsa 300 mg filmtabletta ovális alakú, mindkét oldalán domború, fehér, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „Z300” nyomattal.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Caprelsa agresszív és tünetekkel járó, RET- (Rearranged during Transfection – transzfekció alatti átrendeződés) mutációt mutató, medullaris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) kezelésére javallott olyan betegeknél, akiknek nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló betegsége van.

A Caprelsa felnőttek, valamint 5 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a medullaris pajzsmirigy-carcinoma (MTC) kezelésében és a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában, valamint az elektrokardiogram (EKG) kiértékelésében jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Transzfekció alatti átrendeződés- (Rearranged during transfection – RET) státusz

Mivel a rendelkezésre álló adatok alapján a Caprelsa aktivitása elégtelen azoknál a betegeknél, akiknél nem mutattak ki RET-mutációt, a Caprelsa-kezelés megkezdése előtt validált vizsgálattal igazolni kell a RET-mutáció meglétét. A RET mutációs státusz meghatározásakor szövetmintát kell venni, lehetőség szerint inkább a kezelés megkezdésekor, nem pedig a diagnózis felállítása idején.

Adagolás MTC-s felnőtt betegek számára

A javasolt dózis 300 mg naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül, minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban bevéve.

Ha egy dózis kimaradt, azonnal be kell venni, amint a beteg eszébe jut. Ha a következő dózsig kevesebb mint 12 óra van hátra, a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott dózist. A beteg ne vegyen be kétszeres dózist (két dózist egyszerre) a kihagyott dózis pótlására.

Dózismódosítás MTC-ben szenvedő felnőtt betegeknel

A kezelés elkezdése előtt a QTc-távolságot pontosan meg kell állapítani. A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (CTCAE — common terminology criteria for adverse events) szerinti 3. fokozatú vagy súlyosabb toxicitás, vagy a QTc-távolságnak az EKG-n történő megnyúlása esetén a vandetanib adagolását legalább átmenetileg abba kell hagyni, és csökkentett dózissal kell újra kezdeni, ha a toxicitás megszűnt, vagy CTCAE 1. fokozatúra mérséklődött (lásd 4.4 pont). A napi 300 mg-os dózist 200 mg-ra (két 100 mg-os tablettára), majd ha szükséges, 100 mg-ra lehet csökkenteni. A betegeket megfelelő módon monitorozni kell. A 19 napos felezési idő miatt előfordulhat, hogy a mellékhatások, köztük a megnyúlt QTc-távolság nem szűnnek meg gyorsan (lásd 4.4 pont).

Adagolás MTC-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknel

Gyermek- és serdülő korú betegeknel az adagolást a testfelszín (Body Surface Area/BSA) mg/m^2 érték alapján kell meghatározni. A Caprelsa-val kezelt gyermekgyógyászati betegeknek és gondozóiknak oda kell adni az adagolási útmutatót, és tájékoztatni kell őket az első felírásnál az alkalmazandó helyes dózissal és minden további dózismódosításról. A javasolt adagolási sémák és dózismódosítások az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat: Adagolási nomogram MTC-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú betegek számára

BSA (m^2)	kezdő dózis (mg) ^a	dózisemelés (mg) ^b ha 8 hét után is jól tollerálta a kezdő dózist	dóziscsökkentés (mg) ^c
0,7 – <0,9	100 másnaponta	100 naponta	-
0,9 – <1,2	100 naponta	7 napos séma: 100-200-100-200-100- 200-100	100 másnaponta
1,2 – <1,6	7 napos séma: 100-200-100-200-100- 200-100	200 naponta	100 naponta
$\geq 1,6$	200 naponta	300 naponta	7 napos séma: 100-200-100-200-100- 200-100

^a A kezdő dózis az a dózis, amivel a kezelést el kell kezdeni

^b 150 mg/m^2 -nél nagyobb vandetanib-dózistokat gyermek- és serdülő korú betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban nem alkalmaztak

^c Azoknak a betegeknek, akiknél mellékhatás miatt dóziscsökkentésre van szükség, a vandetanib szedését legalább egy hétre abba kell hagyniuk. Az adagolást ezután csökkentett dózissal lehet újraindítani, amennyiben a mellékhatás teljesen megszűnt.

Dózismódosítás MTC-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknel

- 3-as fokozatú CTCAE vagy súlyosabb toxicitás vagy a QTc-távolságnak az EKG-n történő megnyúlása esetén, a vandetanib adagolását legalább átmenetileg abba kell hagyni, és csökkentett dózissal kell újraindítani, ha a toxicitás megszűnt, vagy a CTCAE 1-es fokozatúra mérséklődött.
- Kezdő dózison lévő betegeknek (^a 1. táblázat) csökkentett dózissal javasolt (^c 1. táblázat).
- Emelt dózison lévő betegeknek (^b 1. táblázat) kezdő dózissal javasolt (^a 1. táblázat). Amennyiben egyéb, a közös terminológia kritériumai szerinti 3-as fokozatú nemkívánatos esemény (CTCAE) vagy súlyosabb toxicitás vagy a QTc-távolságnak az EKG-n történő megnyúlása fordul elő, a Caprelsa adagolását legalább átmenetileg abba kell hagyni, és

csökkentett dózissal (° 1. táblázat) kell újratekdeni, ha a toxicitás megszűnt vagy a CTCAE 1-es fokozatúra javult.

- Amennyiben további 3-as fokozatú CTCAE vagy súlyosabb toxicitás vagy a QTc-távolságnak az EKG-n történő megnyúlása fordul elő, a vandetanib adagolását végleg le kell állítani.

A betegeket megfelelő módon monitorozni kell. A 19 napos felezési idő miatt előfordulhat, hogy a mellékhatások, köztük a megnyúlt QTc-távolság nem szűnnek meg gyorsan (lásd 4.4 pont).

Időtartam

A vandetanibot addig lehet adni, amíg a betegség progrediál, vagy amíg a kezelés folytatásából származó előny meghaladja annak kockázatát, figyelembe véve a nemkívánatos eseményeknek a tumor státusz klinikai stabilizációjának mértékéhez viszonyított súlyosságát (lásd 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Caprelsa 5 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. A Caprelsa biztonságosságát és hatásosságát 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

9 évesnél fiatalabb, örökletes MTC-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). Az 5–18 éves korú betegeknél az 1. táblázatban található nomogram szerinti dózisokat kell alkalmazni. 150 mg/m²-nél nagyobb vandetanib-dózisokat gyermekgyógyászati betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban nem alkalmaztak.

Idősek

Idős betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása. Korlátozott mennyiségű klinikai adat van a vandetanibbal a medullaris pajzsmirigy-carcinómában szenvedő, 75 évnél idősebb betegekkal.

Vesekárosodás_MTC-ben szenvedő felnőtt betegeknél

Egy enyhe, közepesen súlyos, súlyos vesekárosodásban szenvedő önkéntesekkel végzett farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy egyetlen dózis adása után a vandetanib-expozíció a kiindulási értékhez képest az 1,5-szeresére nőtt az enyhe, 1,6-szeresére a közepesen súlyos (kreatinin-clearance ≥ 30 – < 50 ml/perc) és 2-szeresére a súlyos (a clearance kevesebb mint 30 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A klinikai adatok arra utalnak, hogy az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a 300 mg-os dózissal korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre: 6 beteg közül 5-nél a dózist 200 mg-ra kellett csökkenteni egy mellékhatás, a QT-szakasz megnyúlása miatt. A közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a kezdő dózist 200 mg-ra kell csökkenteni, ugyanakkor a 200 mg biztonságosságát és hatásosságát nem állapították meg (lásd 4.4 pont). A vandetanib alkalmazása a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt, mivel a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkal kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és a biztonságosságot és a hatásosságot nem állapították meg.

Vesekárosodás_MTC-ben szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknél

Vesekárosodásban szenvedő gyermek- és serdülő korú betegek esetében nincs a vandetanib alkalmazásával kapcsolatos tapasztalat. Figyelembe véve a vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél rendelkezésre álló adatokat:

- Enyhe vesekárosodásban szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknél nem ajánlott a kezdő dózis módosítása.
- Az 1. táblázatban meghatározott csökkentett dózist kell alkalmazni közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknél. A kezelőorvosnak egyedileg kell kezelnie a beteget, különösen az alacsony BSA-val rendelkező gyermek- és serdülő korú betegeket.
- A vandetanib alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő gyermek- és serdülő korú betegeknél nem javasolt.

Májkárosodás

Nem javasolt a vandetanib alkalmazása májkárosodásban szenvedő felnőtt, valamint gyermek- és serdülő korú betegeknél (a szérumbilirubinszint magasabb, mint a referenciatartomány felső határának (upper limit of reference range – ULRR) 1,5-szerese, ez a feltétel nem vonatkozik a Gilbert-kórban szenvedőkre, valamint, ha a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT) vagy az alkalikus foszfatáz (ALP) magasabb, mint az ULRR 2,5-szerese, illetve magasabb annak 5-szörösénél, ha ezt a kezelőorvos a májattétekkel összefüggőnek ítéli meg), mivel a májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és a biztonságosságot és a hatásosságot nem állapították meg (lásd 4.4 pont).

Az önkéntesektől származó farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Caprelsa-t szájon át kell alkalmazni. Azoknak a betegeknél, akik nehezen nyelnek, a vandetanib-tabletták fél pohár nem szénsavas ivóvízben diszpergálhatók. Más folyadék nem használható. A tablettát összetörés nélkül vízbe kell dobni, és addig kell keverni (megközelítőleg 10 perc), amíg fel nem oldódik, és a keletkezett diszperziót azonnal le kell nyelni. A pohárban lévő maradékot össze kell keverni egy fél pohár vízzel, és le kell nyelni. A folyadék beadható még nasogastricus szondán vagy gastrostomiás kanülön keresztül is.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Kongenitális hosszú QTc-szindróma.
- A 480 ms-ot meghaladó QTc-távolságú betegek.
- A vandetanib egyidejű alkalmazása a következő gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy azok is megnyújtják a QTc-távolságot és/vagy torsades de pointes-t idéznek elő: arzén, ciszaprid, intravénás (iv.) eritromicin, toremifen, mizolasztin, moxifloxacin, az Ia és a III osztályba tartozó antiarrhythmias szerek (lásd 4.5 pont).
- Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A társult kockázatokra való tekintettel fontos a vandetanib-kezelést az olyan betegekre korlátozni, akiknek valóban szükségük van a kezelésre, vagyis azokra, akiknek tünetekkel járó, agresszív lefolyású betegségük van. Önmagában sem a tünetekkel járó, sem a progresszív betegség nem elegendő ahhoz, hogy vandetanib-kezelést tegyen szükségessé. Az obszervációval telő várakozás ideje alatt a biológiai markerek, mint például a kalcitonin- és/vagy a carcinoembrionális antigénszint megváltozásának mértéke, valamint tumortérfogat megváltozásának mértéke nemcsak azoknak a betegeknél a felismerését segítheti, akiknek kezelésre van szükségük, hanem a vandetanib-kezelés elkezdésének optimális pillanatát is segíthet eldönteni.

QTc-távolságmegnyúlás és torsades de pointes

A 300 mg-os vandetanib-dózis a QTc-távolság jelentős és koncentrációfüggő megnyúlásával járt (átlagosan 28 ms, medián érték 35 ms). Az első QT-távolságmegnyúlás leggyakrabban a kezelés első 3 hónapjában alakult ki, de az első megjelenés ezután is bekövetkezhetett. A vandetanib felezési ideje (19 nap) különösen problematikus teszi a QTc-távolság megnyúlását (lásd 4.8 pont). Egy III. fázisú vizsgálatban napi 300 mg-os dózis mellett medullaris pajzsmirigy-carcinómában 500 ms fölötti QTc-távolságmegnyúlást az EKG-n a betegek 11%-ánál észleltek. Az EKG-n észlelt QTc-megnyúlás dóziszfüggőnek tűnik.

A napi 300 mg vandetanibot kapó betegeknél nem gyakran torsades de pointes-ról és kamrai tachycardiáról számoltak be. A torsades kockázata magasabb lehet az olyan betegeknél, akiknek elektrolit-egyensúlyzavara van (lásd 4.8 pont).

A vandetanib-kezelés nem kezdhető el az olyan betegeknél, akiknek a QT-távolsága az EKG-n nagyobb, mint 480 ms. A vandetanib nem adható olyan betegeknél, akiknek az anamnesisében torsades de pointes szerepel. A vandetanibot ventricularis arrhythmiában vagy nemrégiben myocardialis infarctuson átesett betegeknél nem vizsgálták.

A kezelés megkezdésekor és a kezelés megkezdése utáni 1., 3., 6. és 12. héten, majd azt követően legalább egy évig minden 3. hónapban EKG-t, valamint szérumban kálium-, kalcium- és magnézium-, valamint pajzsmirigyserkentő-hormon szintet (TSH) kell nézni. Ezt az ütemtervet kell alkalmazni a QTc-megnyúlás miatti dóziscsökkentés, valamint az adagolás két hétnél hosszabb időre történő megszakítása utáni időszakban is. Az EKG- és érvizsgálatokat ezalatt az idő alatt és ezt követően is el kell végezni, ha az klinikailag indokolt. A QTc-távolság gyakori EKG-ellenőrzését folytatni kell.

A szérumban kálium-, a szérumban magnézium- és szérumban kalciumszintet az EKG-n észlelt QTc-megnyúlás kockázatának csökkentése érdekében a normál tartományon belül kell tartani. Hasmenés, a hasmenés/dehydratio fokozódása, elektrolit-egyensúlyzavar és/vagy a vesefunkció károsodása esetén a QTc-távolság, az elektrolitszintek és a veseműködés kiegészítő ellenőrzése szükséges. Ha a QTc-távolság jelentősen emelkedik, de 500 ms alatt van, kardiológus tanácsát kell kérni.

A vandetanibnak olyan hatóanyagokkal történő együttes adása, amelyekről ismert, hogy megnyújtják az EKG-n a QTc-távolságot, ellenjavallt vagy nem javasolt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A vandetanib és az ondanzetron egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Azoknak a betegeknél, akiknél a QTc-távolság értéke legalább egyszer eléri az 500 ms-ot, a vandetanib szedését abba kell hagyniuk. Az adagolás csökkentett dózissal újra elkezdhető, miután a QTc-távolság bizonyítottan visszatért a kezelés előtti értékre, és az esetleges elektrolit-egyensúlyzavar helyreállítása megtörtént.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma, PRES (reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma - RPLS)

Nem gyakran PRES-t, egy, az agy MR-vizsgálatával diagnosztizált, subcorticális vasogén oedema okozta szindrómát észleltek a kemoterápiával kombinált vandetanib-kezelés esetén. A vandetanibot monoterápiában kapó betegeknél is posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát figyeltek meg. Erre a szindrómára kell gondolni minden olyan betegnél, akinél görcsrohamok, fejfájás, látászavarok, zavartság vagy a mentális funkciók megváltozása jelentkezik. Minden olyan betegnél, akinél görcsrohamok, zavartság vagy a mentális funkciók megváltozása jelentkezik, agyi MRI-t kell végezni.

Bőrt érintő súlyos mellékhatások és egyéb bőrreakciók

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat, köztük potenciálisan életveszélyes toxikus epidermalis necrolysis (TEN) és Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) jelentettek a vandetanib-kezeléssel összefüggésben. A gyógyszer felírásakor tájékoztatni kell a betegeket a bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és szorosan monitorozni őket a bőrreakciók mielőbbi felismerése érdekében. SJS vagy TEN gyanúja esetén a vandetanib-kezelést fel kell függeszteni és a beteg szakrendelésre kell utalni kivizsgálásra és

kezelésre. Igazolt SJS és TEN esetén a vandetanib alkalmazását véglegesen le kell állítani és (szükség szerint) fontolóra kell venni egy alternatív kezelési lehetőséget.

Fényérzékenységi reakciókat figyeltek meg a vandetanibot kapó betegeknél. A napsugárzással szemben óvintézkedéseket kell tenni, és a vandetanib-kezeléssel járó fototoxicitási reakciók potenciális kockázata miatt védőruházatot kell viselni és/vagy fényvédő krémet kell alkalmazni.

Az enyhe vagy közepesen súlyos bőrreakciók tüneti kezeléssel, dóziscsökkentéssel, vagy a gyógyszer átmeneti felfüggesztésével kezelhetők.

Hasmenés

A hasmenés egy betegséggel összefüggő tünet, valamint a vandetanib ismert mellékhatása. A hasmenés kezelésére a rutinszerűen alkalmazott hasmenéselleni szerek javasoltak. A QTc-t és a szérumelektrolitokat gyakrabban kell ellenőrizni. Amennyiben súlyos hasmenés (CTCAE 3-4. fokozatú) alakul ki, a vandetanib adását abba kell hagyni, amíg a hasmenés nem javul. Javuláskor a kezelést csökkentett dózissal újra kell kezdeni (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Vérzés

Elővigyázatosság szükséges, amikor a vandetanibot olyan betegeknak adják, akiknek agyi áttéteik vannak, mivel intracraniális vérzésről számoltak be.

Szívelégtelenség

A vandetanibot kapó betegeknél szívelégtelenséget figyeltek meg. A szívelégtelenségben szenvedő betegeknél a kezelés átmeneti vagy végleges felfüggesztése lehet szükséges. Előfordulhat, hogy a vandetanib abbahagyásakor ez nem múlik el. Bizonyos esetekben halálos volt.

Hypertonia

A vandetanibbal kezelt betegeknél hypertóniát figyeltek meg, beleértve a hypertóniás krízist is. A betegeket a hypertonia tekintetében ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. Ha a magas vérnyomás gyógyszeres kezeléssel nem szüntethető meg, akkor a vandetanib adását addig nem szabad újra kezdeni, amíg a vérnyomást nem sikerült gyógyszeresen beállítani. Szükséges lehet a dózis csökkentése (lásd 4.8 pont).

Sebgyógyulási szövődmények

Nem végeztek célzott vizsgálatokat a vandetanib sebgyógyulásra gyakorolt hatásával kapcsolatban. Sebgyógyulási zavar fordulhat elő a VEGF-jelűtgátló kezelést kapó betegeknél és ezt a vandetanibbal kezelt betegeknél is jelentették. Habár a vandetanib-kezelés tervezett műtét előtti megszakításának optimális időtartamára vonatkozóan korlátozott számú bizonyíték áll rendelkezésre, az előny/kockázat egyéni mérlegelése alapján, meg kell fontolni a vandetanib-kezelés átmeneti felfüggesztését legalább 4 héttel az elektív műtét előtt. Nagyobb műtéti beavatkozás után, a vandetanib-kezelés újrakezdéséről a megfelelő mértékű sebgyógyulás klinikai értékelése alapján kell dönteni.

Osteonecrosis

Osteonecrosis-eseteket, köztük állkapocs-osteonecrosis eseteket jelentettek vandetanibbal kezelt betegeknél. Néhány esetet olyan betegeknél jelentettek, akiknél korábban vagy egyidejűleg antirezeptív kezelést is alkalmaztak. A vandetanib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen szájiüregvizsgálatot kell végezni. A betegekkel konzultálni kell a megfelelő szájhigiénés eljárásokról. Amennyiben lehetséges, a vandetanib-kezelést fel kell függeszteni 4 héttel a tervezett fogászati műtétek és invazív fogászati beavatkozások előtt, különösen olyan betegeknél, akik esetlegesen osteonecrosist okozó kezelést, például biszfoszfónát-kezelést kapnak. Meg kell fontolni a vandetanib-kezelés leállítását azoknál a betegeknél, akiknél osteonecrosis jelentkezik (lásd 4.8 pont).

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelűtgátlók alkalmazása a hypertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A vandetanib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenséget jelentettek vandetanibbal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Szükségessé válhat a kezelés felfüggesztése, dózismódosítás vagy a kezelés leállítása (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a vandetanib-expozíció fokozott. Közepesen súlyos vesekárosodásban (creatinine clearance ≥ 30 < 50 ml/perc) szenvedő betegeknél a vandetanib kezdő dózisát 200 mg-ra kell csökkenteni és a QT-szakaszt szorosan ellenőrizni kell.

A vandetanib alkalmazása a súlyos vesekárosodásban szenvedő (clearance < 30 ml/perc) betegeknél nem javasolt (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont). A dialízisre szoruló, végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

A vandetanib alkalmazása májkárosodásban szenvedő betegeknél (a szérumbilirubinszint magasabb, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese) nem javasolt, mivel a májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és a biztonságosságot és a hatásosságot nem állapították meg. Az önkéntesektől származó farmakokinetikai adatok arra utalnak, hogy az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a kezdő dózis módosítása (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése

A glutamát-piruvát-transzamináz-szint emelkedése gyakran fordul elő a vandetanibbal kezelt betegeknél. Az emelkedések többsége a kezelés folytatása mellett is megszűnik, míg másik része a kezelés rendszerint 1-2 hetes abbahagyása után múlik el. Az alanin-aminotranszferáz rendszeres időközönként történő monitorozása javasolt.

Interstitialis tüdőbetegség

A vandetanibot kapó betegeknél interstitialis tüdőbetegséget észleltek, és az esetek némelyike halálos kimenetelű volt. Ha egy betegnél légzési tünetek, például dyspnoe, köhögés és láz jelentkeznek, a vandetanib-kezelést meg kell szakítani, és azonnali kivizsgálást kell kezdeni. Ha az interstitialis tüdőbetegség diagnózisa megerősítésre kerül, akkor a vandetanib adását véglegesen abba kell hagyni, és a beteget a megfelelő módon kezelni kell.

CYP3A4-induktorok

A vandetanib és az erős CYP3A4-induktorok (mint például a rifampicin, lyukaslevelű orbáncfű, karbamazepin, fenobarbitál) egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A calcitonin kevesebb mint 500 pg/ml

A vandetanib kedvező hatását olyan betegeknél, akiknek a calcitonin-szintje 500 pg/ml alatt van, nem határozták meg, ezért a vandetanib-kezeléssel összefüggő kockázatok miatt annak alkalmazását az olyan betegeknél, akiknél a calcitonin szintje < 500 pg/ml, gondosan mérlegelni kell.

Gyermekek és serdülők

Egy gyermek- és serdülő korú betegek körében végzett vizsgálatban az összes ellenőrzés alkalmával elvégzett magasságmérés alapján minden vandetanibot kapó gyermek és serdülő lineáris növekedést mutatott. Hosszú távú biztonságossági adatok azonban gyermekgyógyászati betegeknél nem állnak rendelkezésre.

Betegeknek szóló információs kártya

Minden Caprelsa-t felíró orvosnak ismernie kell az orvosoknak szóló tájékoztatót, valamint a kezelési ajánlásokat. A felíró orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a Caprelsa-kezelés kockázatait. Minden recept mellé adni kell a betegnek egy betegeknél szóló információs kártyát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A vandetanib más gyógyszerekre gyakorolt hatása

Egészséges egyéneknél a vandetanib egyszeri, 800 mg-os dózisának egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a midazolam (CYP3A4-szubsztrát) expozícióját.

A vandetanib a szerves kation transzporter 2 (organic cation transporter 2 – OCT 2) inhibitora. Vandetanibbal történő együttadáskor az OCT 2-re nézve vad típusú, egészséges egyéneknél a metformin (OCT 2-szubsztrát) $AUC_{(0-t)}$ és C_{max} értéke sorrendben 74%-kal, illetve 50%-kal emelkedett meg, a CL_R értéke pedig 52%-kal csökkent. A vandetanibot és metformint együtt kapó betegeknek megfelelő klinikai és / vagy laboratóriumi monitorozás ajánlott, és az ilyen betegeknek a metformin kisebb dózisára lehet szükség.

Egészséges egyéneknél együttadáskor a digoxin (P-gp-szubsztrát) $AUC_{(0-t)}$ és C_{max} értéke, a vandetanib P-gp gátló hatása következtében sorrendben 23%-kal, illetőleg 29%-kal nőtt.

Továbbá a digoxin bradycardiát kiváltó hatása növelheti a vandetanib-okozta QTc-távolság-megnyúlás és a torsades de pointes kockázatát. Ezért a vandetanibot és digoxint együtt kapó betegeknek megfelelő klinikai (pl. EKG) és / vagy laboratóriumi monitorozás ajánlott, és az ilyen betegeknek a digoxin kisebb dózisára lehet szükség. (A monitorozással kapcsolatban lásd 4.2 és 4.4 pont.)

Más P-gp-szubsztrátok, mint például a dabigatran, tekintetében a vandetanibbal történő egyidejű alkalmazáskor klinikai monitorozás javasolt.

Más gyógyszerek vandetanibra gyakorolt hatása

Egészséges egyéneknél nem mutatkozott klinikailag jelentős interakció a vandetanib (egyszeri 300 mg-os dózis) és az erős CYP3A4-inhibitor itakonazol (napi egyszeri, 200 mg-os, ismételt dózisok) között. Egy egészséges férfi alanyokkal végzett klinikai vizsgálatban a vandetanib expozíciója 40%-kal csökkent, ha a potens CYP3A4-induktor rifampicinnel adták együtt. A vandetanib erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazását kerülni kell.

Egészséges egyéneknél a vandetanib C_{max} -értéke 15%-kal csökkent, míg az $AUC_{(0-t)}$ nem változott, amikor omeprazollal egyidejűleg alkalmazták. A ranitidinnel történő együttes alkalmazás a vandetanibnak sem a C_{max} -, sem az $AUC_{(0-t)}$ -értékére nem volt hatással. Ezért a vandetanib omeprazollal vagy ranitidinnel való egyidejű alkalmazása nem igényel dózismódosítást.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A vandetanib-kiválasztódás egyik útvonala a változatlan formájú vandetanib biliáris excretiója. A vandetanib nem szubsztrátja a multidrug rezisztencia protein 2-nek (MRP2), a P-glikoproteinnek (P-gp) vagy az emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein – BCRP).

A QTc-távolságot ismerten megnyújtó gyógyszerek

Kimutatták, hogy a vandetanib megnyújtja az EKG-n a QTc-távolságot. Nem gyakran torsades de pointes-t jelentettek. Ezért a vandetanib egyidejű alkalmazása olyan gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy azok is megnyújtják a QTc-távolságot és/vagy torsades de pointes-t idéznek elő, a létező alternatív kezelésektől függően vagy ellenjavallt, vagy nem javasolt.

- Ellenjavallt kombinációk (lásd 4.3 pont): ciszaprid, intravénás (iv.) eritromicin, toremifen, mizolasztin, moxifloxacin, arzén, az Ia és a III osztályba tartozó antiarrhythmiaszerek.
- Nem javasolt kombinációk: metadon, haloperidol, amisulprid, klórpromazin, szulpirid, zuklopentixol, halofantrin, pentamidin és lumefantrin.

Hasmenés kialakulásakor vagy annak súlyosbodásakor, ha nincs megfelelő alternatív terápia, a nem javasolt kombinációk a QTc-távolság EKG-val történő kiegészítő monitorozása, az elektrolitszintek vizsgálata és további kontroll mellett alkalmazhatók.

Egy farmakodinámiás és farmakokinetikai interakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy egészséges egyéneknél az ondanzetronnal történő egyidejű alkalmazásnak csekély hatása volt a vandetanib farmakokinetikájára, de kismértékű, megközelítőleg 10 ms-os additív hatása volt a QTc-távolság megnyúlására. Ezért az ondanzetron és a vandetanib egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ha az ondanzetront vandetanibbal adják, a szérum elektrolitok és az EKG szorosabb monitorozása és a rendellenességek agresszív kezelése szükséges.

K-vitamin-antagonisták

A rákos betegek fokozott thrombosis kockázata miatt az antikoagulánsok alkalmazása gyakori. Tekintettel az antikoagulánsokra adott válaszreakció nagy egyénenkénti variabilitására, valamint a K-vitamin-antagonisták és a kemoterápia közötti kölcsönhatás lehetőségére, ha a beteg K-vitamin antagonistákkal történő kezelése mellett döntenek, akkor az INR (nemzetközi normalizált arány) gyakoribb ellenőrzése javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek és a nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és annak abbahagyása után még legalább négy hónapig.

Terhesség

A vandetanib terhesség alatt történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Amint az a farmakológiai hatásából várható, a vandetanibnak patkányoknál jelentős hatása van a nőtények reprodukciójának minden stádiumára (lásd 5.3 pont).

Ha a vandetanibot a terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a vandetanib alkalmazása alatt esik teherbe, fel kell mérni a magzati rendellenességek kialakulásának vagy a terhesség megszakadásának potenciális kockázatát. A kezelést terhes nőknél csak akkor szabad folytatni, ha a kezelésnek az anya esetén várható haszna felülmúlja a magzatra gyakorolt kockázatot.

Szoptatás

Szoptató nőknél történő alkalmazásra nincs adat a vandetanib tekintetében. A vandetanib és/vagy annak metabolitjai kiválasztódnak a patkányok tejébe, és szoptató patkányoknak történő adagolást követően megtalálhatók a kölykök plazmájában (lásd 5.3 pont).

A vandetanib-kezelés ideje alatt a szoptatás ellenjavallt.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a vandetanib humán termékenységre gyakorolt hatásáról.

Állatkísérletek kimutatták, hogy a vandetanib károsíthatja a termékenységet férfiaknál és nőknél (lásd 5.3 pont).

Vandetanibbal kezelt gyermekgyógyászati betegeknél a reprodukcióra gyakorolt hatások nem ismertek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vandetanibnak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor fáradtságról és homályos látásról számoltak be, és azoknak a betegeknek, akik ezeket a tüneteket észlelik, gépjárművezetéskor és gépek kezelésékor óvatosnak kell lenniük.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés, a bőrkütiés, a hányinger, a hypertonia és a fejfájás volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A medullaris pajzsmirigy-carcinoma kezelésére vandetanibot kapó betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően az alábbi mellékhatásokat azonosították. Ezek gyakoriságát a 2. táblázat mutatja be, a mellékhatások Council for International Organizations of Medical Sciences - Orvostudományok Nemzetközi Szervezeteinek Tanácsa (CIOMS III) kategóriái, illetve MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint, és előnyben részesített szakkifejezésekkel, majd gyakorisági kategóriák szerint. A nemkívánatos hatások kialakulási gyakoriságának meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: Mellékhatások és szervrendszeri kategóriák				
Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
<i>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</i>	Nasopharyngitis, bronchitis, felsőlégti fertőzések, húgyúti fertőzések	Pneumonia, sepsis, influenza, cystitis, sinusitis, laryngitis, folliculitis, furunculus, gombás fertőzés, pyelonephritis	Appendicitis, staphylococcus fertőzés, diverticulitis, cellulitis, hasfali tályog	
<i>Endokrin betegségek és tünetek</i>		Hypothyreosis		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>	Étvágycsökkenés, hypocalcaemia	Hypokalaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, kiszáradás, hyponatraemia	Malnutritio	
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	Insomnia, depresszió	Szorongás		
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás, paraesthesia, dysaesthesia, szédülés	Tremor, lethargia, eszméletvesztés, egyensúlyzavarok, dysgeusia	Convulsio, clonus, agyoedema	
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	Homályos látás, a cornea szerkezeti változása (beleértve a cornealis lerakódásokat és a corneahomályt)	Látásromlás, látható fényudvar a fényforrások körül, photopsia, glaucoma, kötőhártyagyulladás, száraz szem, keratopathia	Cataracta, accommodatiós zavarok	
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	A QTc-távolság megnyúlása az EKG-n(*) (**)		Szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, szívfrekvencia és szívritmus zavarok, igerületvezetési	

			zavarok, ventricularis arrhythmia és szívmegállás	
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	Hypertonia	Hypertoniás krízis, cerebrovascularis ischaemiás állapotok		Aneurysma és arteria-dissectio
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>		Epistaxis, hemoptysis, pneumonitis	Légzési élettelenység, aspirációs pneumonia	
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	Hasi fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás, dyspepsia	Colitis, szájszárazság, stomatitis, dysphagia, székrekedés, gastritis, gastrointestinalis vérzés	Pancreatitis, peritonitis, ileus, bélperforáció, széklet-inkontinencia	
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>		Cholelithiasis		
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	Fotoszenzitivitási reakció, bőrkütés és egyéb bőrreakciók (beleértve az acnét, a száraz bőrt, a dermatitist és a pruritust), körömbetegségek	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, alopecia	Dermatitis bullosa	Stevens– Johnson- szindróma/toxikus epidermalis necrolysis (***), erythema multiforme
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>				Osteonecrosis, az állkapocs osteonecrosis
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	Proteinuria, nephrolithiasis	Dysuria, hematuria, veseelégtelenség, pollakiuria, sürgető vizeletürítési inger	Chromaturia, anuria	
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	Gyengeség, fáradtság, fájdalom, oedema	Láz	Sebgyógyulási zavar	
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	A QTc-távolság megnyúlása az EKG-n	A szérum ALAT és ASAT emelkedése, testtömeg-csökkenés, emelkedett kreatininszint a vérben	Emelkedett haemoglobinszint, emelkedett szérumamilázsztint	

* A vandetanibot kapó betegek 13,4%-ánál volt a QTc (Bazett-féle képlettel számítva) ≥ 500 ms, a placebót kapó betegeknél észlelt 1,0%-kal szemben. A QTcF-megnyúlás > 20 ms volt a betegek több mint 91%-ánál, > 60 ms a 35%-ánál és > 100 ms az 1,7%-ánál. A betegek 8%-ánál történt dóziscsökkentés a QTc megnyúlása miatt.

** beleértve két olyan beteg halálát, akiknél a QTc > 550 ms volt (egy sepsis és egy szívelégtelenség miatt)

*** Lásd 4.4 pont

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A vandetanib monoterápiával kezelt betegeknél olyan események alakultak ki, mint például torsades de pointes, interstitialis tüdőbetegség (néhány esetben halálos kimenetelű) és PRES (RPLS). A vandetanibot medullaris pajzsmirigy-carcinoma miatt kapó betegeknél ezek várhatóan nem gyakori mellékhatások.

A vandetanibot medullaris pajzsmirigy-carcinoma miatt kapó betegeknél az olyan oculáris események, mint például a homályos látás, gyakoriak. A kezelt betegeknél a beütemezett réslámpa vizsgálatok szaruhártyahomályokat tártak fel (vortex keratopathiák), ugyanakkor a vandetanibot kapó betegeknél rutinszerű réslámpa vizsgálatokra nincs szükség.

Különböző expozíciós idők mellett a vandetanibbal kezelt betegek hemoglobinszintjeinek középértékei 0,5–1,5 g/dl-lel emelkedtek a kiinduláshoz képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszerfejlesztés során, az MTC-ben vandetanibbal végzett gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokból származó adatok (lásd 5.1 pont) 16, örökletes medullaris pajzsmirigy-carcinomában szenvedő, 9 és 17 év közötti életkorú betegre korlátozódnak (IRUSZACT0098 vizsgálat). Jóllehet a vizsgálat mérete kicsi, amiatt, hogy a medullaris pajzsmirigy-carcinoma ritkán fordul elő gyermekkorban, a célcsoport szempontjából reprezentatívnak tekinthető. Ennek a vizsgálatnak a biztonságosságra vonatkozó eredményei összhangban vannak a vandetanib MTC-ben szenvedő felnőtt betegeknél észlelt biztonságossági profiljával. Hosszú távú biztonságossági adatok gyermekgyógyászati betegeknél nem állnak rendelkezésre.

4.9 Túlادagolás

A vandetanib túlادagolásnak nincs specifikus kezelése, és a túlادagolás lehetséges tüneteit nem állapították meg. Egészséges önkéntesekkel és betegekkal végzett vizsgálatokban 300 mg-os és afeletti dózisok többszöri adásánál néhány mellékhatás, mint például a bőrkkiütés, a hasmenés és a hypertonia gyakoriságának növekedését és súlyosságának fokozódását észlelték. Emellett a QTc-távolság megnyúlás és torsades de pointes lehetőségét mérlegelni kell. 150 mg/m²-nél nagyobb vandetanib-dózisokat gyermekgyógyászati betegek körében végzett klinikai vizsgálatokban nem alkalmaztak.

A túlادagolással járó mellékhatások kezelése tüneti. Főként a súlyos hasmenést kell megfelelő módon kezelni. Túlادagolás esetén a további dózisokat el kell hagyni, és megfelelő intézkedéseket kell tenni annak bizonyítása érdekében, hogy nem alakult-e ki nemkívánatos esemény, azaz 24 órán belüli EKG a QTc-távolság megnyúlásának meghatározására. A túlادagolással kapcsolatos mellékhatások elnyúlhatnak a vandetanib hosszú felezési ideje miatt (lásd 5.2 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EX04

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A vandetanib egy potens, vascularis endothelialis növekedési faktor receptor-2 (VEGFR-2 vagy kináz inzert domaint tartalmazó receptor [KDR] néven is ismert), epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és RET tirozin-kináz inhibitor. A vandetanib a vascularis endothelialis receptor-3 tirozin-kináz szub-mikromoláris inhibitora is.

A vandetanib az angiogenesis *in vitro* modelljeiben gátolja a VEGF-stimulálta endothelsejt-migrációt, -proliferációt, túlélést, valamint az új erek képződését. Emellett a vandetanib a daganatsejtekben és az endothelsejtekben gátolja az epidermális növekedési faktor- (EGF) stimulálta EGF-receptor-tirozinkinázt. A vandetanib *in vitro* gátolja az EGFR-dependens sejtproliferációt és a sejtek túlélését. A vandetanib gátolja még a RET vad típusát és a mutálódott, aktivált formák többségét is, és *in vitro* jelentősen gátolja a medullaris pajzsmirigy-carcinoma- (MTC) sejtvonalak proliferációját.

In vivo a vandetanib alkalmazása csökkentette a tumorsejt indukálta angiogenesis, a daganatban lévő erek permeabilitását, a daganatban lévő kapilláris-denzitást, valamint thymus nélküli egerek egy sor humán xenograft tumor modelljében gátolta a daganatnövekedést. A vandetanib *in vivo* gátolta még az MTC xenograft tumorok növekedését is.

A vandetanib pontos hatásmechanizmusa lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló medullaris pajzsmirigy-carcinoma esetén nem ismert.

Klinikai hatásosság felnőtteknél

Medullaris pajzsmirigy-carcinómában (MTC) szerzett klinikai adatok

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot (58. számú vizsgálat) végeztek a 300 mg vandetanib placebohoz viszonyított biztonságosságának és hatásosságának igazolására. Ebben a vizsgálatban 331, irreszekábilis, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló medullaris pajzsmirigy-carcinómában szenvedő beteg vett részt. Csak olyan betegeket válogattak be, akiknek a calcitonin-szintje ≥ 500 pg/ml (konvencionális egység) vagy $\geq 146,3$ pmol/l (nemzetközi standard egység) volt. A vizsgálatba bevont betegek közül 10 vandetanibot és 4 placebót kapó betegnek (az összes beteg 4%-a) volt a World Health Organization teljesítménystatusz- (WHO PS) pontszáma ≥ 2 , és 28 (12,1%), vandetanibot és 10, (10,1%) placebót kapó betegnek volt cardiális károsodása. Annál a betegnél definiáltak cardiális károsodást, akinek korábban cardiovascularis betegsége volt.

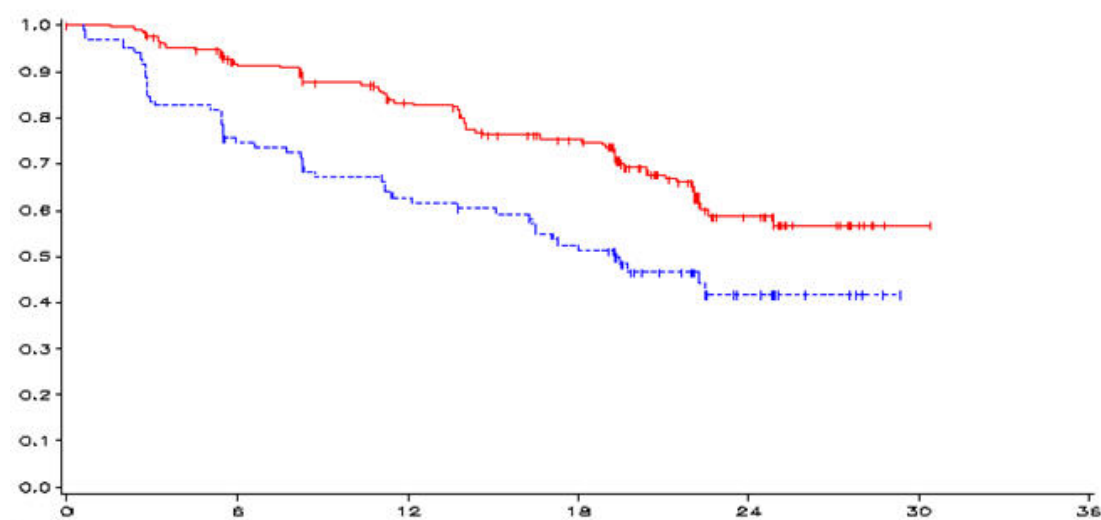
Ennek a vizsgálatnak az elsődleges célja az volt, hogy igazolja a vandetanib mellett a progresszió-mentes túlélés (PFS) placebohoz viszonyított javulását. A másodlagos végpont az összesített objektív válaszadási aránynak (objective response rate - ORR), a részleges vagy teljes remisszióval (PR - partial response vagy CR - complete response) definiált, a betegség megfékezése arányának (disease control rate - DCR), a legalább 24 héten át tartó állapot-stabilizálódásnak (SD - stable disease), a válaszadási időtartamnak (DOR - duration of response), a rövid fájdalom felmérés (BPI - Brief Pain Inventory) alapján a fájdalom romlásáig eltelt időnek, a legerősebb fájdalom skálának és a teljes túlélésnek (OS - overall survival) az értékelése volt. A PFS elsődleges végpont, az ORR és a DCR a képzővizsgálatok adatainak centralizált, független, vak elrendezésű áttekintésén alapult. Másodlagos végpontként a calcitoninnal (CTN) és a carcinoembrionális antigénnel (CEA) mérték még a vandetanibra adott, placebohoz viszonyított biokémiai válaszreakciót.

A betegeket addig kezelték vandetanibbal vagy placebóval, amíg el nem érték a betegség objektív progresszióját. A betegség objektív progressziója a vizsgálatot végző értékelésén alapult, és a betegeknél abbahagyták a vak vizsgálati kezelést, és megadták nekik a lehetőséget, hogy nyílt elrendezésben vandetanibot kapjanak. A 231, vandetanibot kapó beteg közül 28 (12,1%), míg a placebót kapó 99 beteg közül 3 betegnél (3,0%) fejezték be a kezelést nemkívánatos esemény miatt. A nemkívánatos esemény miatt a vandetanibot abbahagyó 28 beteg közül 14 (50%) dóziscsökkentés nélkül hagyta abba a kezelést. Mellékhatás miatt 6, vandetanibbal kezelt, közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő beteg közül ötnél (83%) csökkentették a dózist 200 mg-ra, egy betegnél 100 mg-ra történő további csökkentés volt szükséges.

A progresszió-mentes túlélés elsődleges analízisének eredménye azt mutatta, hogy a vandetanibra randomizált betegeknek a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan javult a PFS (relatív házárd - Hazard Ratio [HR] = 0,46; 95%-os konfidenciaintervallum [CI] = 0,31–0,69; p = 0,0001).

A vandetanibra randomizált betegeknek nem sikerült elérni a medián PFS-t, ugyanakkor a 43. percentilisig megfigyelt adatok statisztikai modellezése alapján a medián PFS az előrejelzések szerint 30,5 hónap, és a 95%-os konfidenciaintervallum 25,5–36,5 hónap. A placebo-ra randomizált betegek medián PFS-e 19,3 hónap volt. A 12. hónapban az élő és progressziómentes betegek aránya 192 (83%) volt a vandetanibra randomizált és 63 (63%) volt a placebo-ra randomizált betegek esetén. A vandetanib-karon összesen 73 betegnél (32%) észleltek progressziót, 64 betegnél (28%) RECIST progressziót (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknek) és 9 betegnél (4%) a progresszió nélküli elhalálozást. A fennmaradó 158 beteg (68%) adataival végezték el a progresszió-mentes túlélés analízist. A placebo-karon összesen 51 betegnél (51%) észleltek progressziót. Negyvenhat betegnél (46%) RECIST progressziót és 5 betegnél (5%) a progresszió nélküli elhalálozást. A fennmaradó 49 beteg (49%) adataival végezték el a progresszió-mentes túlélés analízist.

1. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



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

— vandetanib 300 mg, ----- placebo, y-tengely = PFS, x-tengely = hónapokban mért idő, n-vandetanib = veszélyeztetett betegek száma - vandetanib, n-placebo = veszélyeztetett betegek száma - placebo

HR = 0,46; 95%-os CI (0,36–0,69), p = 0,0001

PFS	N	Medián PFS	HR ^a	95%-os CI	p-érték
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nem került elérésre (előrejelzett érték: 30,5 hónap)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 hónap			

A túlélési status és a medián végső teljes túlélés hasonló volt mindkét kezelési karon (81,6 hónap a vandetanib-karon és 80,4 hónap a placebokaron). Nem volt szignifikáns különbség a végső OS

tekintetében (HR = 0,99; 95,002%-os CI = 0,72; 1,38; p = 0,9750). Az eredményeket kellő óvatossággal kell értelmezni, mivel a placebo-kar betegeinek nagy százaléka (a betegek 79,0%-a [79/100]) áttért a nyílt elrendezésű vandetanib-karra.

Legtöbbjüknek (a betegek 95%-ának) metasztatikus betegsége volt. Tizennégy vandetanibbal és 3 placeboval kezelt betegnek nem reszekálható, lokálisan előrehaladott betegsége volt. Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a vandetanibbal nem reszekálható, lokálisan előrehaladott, nem metasztatizáló betegség esetén.

A vandetanib esetén statisztikailag szignifikáns előnyöket észleltek a következő másodlagos végpontok esetén: válaszadási arány, a betegség megfékezésének aránya és a biokémiai válasz.

3. táblázat: Az 58. számú vizsgálat további hatásossági eredményeinek összefoglalása

TELJES VÁLASZADÁSI ARÁNY^a	N	Válaszadási arány	OR^b	95%-os CI	p-érték
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
A BETEGSÉG MEGFÉKEZÉSÉNEK ARÁNYA^b	N	Válaszadási arány	OR^b	95%-os CI	p-érték
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
CTN VÁLASZ	N	Válaszadási arány	OR^b	95%-os CI	p-érték
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
CEA VÁLASZ	N	Válaszadási arány	OR^b	95%-os CI	p-érték
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
TELJES TÚLÉLÉS	N	Medián OS	HR^c	95%-os CI	p-érték
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 hónap	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 hónap			

^a Teljes válaszadási arány = komplett + részleges remisszió. A betegség megfékezésének aránya = válaszadási arány + állapotstabilizálódás a 24. héten. Az intention-to-treat (ITT = kezelni szándékozott) analízisben olyan betegek vettek részt, akik nyílt elrendezésben kaptak vandetanibot, mielőtt a központi értékelő bizottság megállapította a progressziót.

^b OR = esélyhányados. A < 1 érték a vandetanibnak kedvező. Az analízist a kezeléssel, mint egyetlen tényezővel, logisztikus regressziós modellel végezték.

^c HR = Hazard Ratio (relatív házard). A < 1 érték a vandetanibnak kedvező. Az analízist a kezeléssel, mint egyetlen tényezővel, lograng-próbával végezték.

N = az események száma/a randomizált betegek száma.

A vandetanib statisztikailag szignifikáns előnyét észlelték a fájdalom romlásáig eltelt idő (ami egy, a BPI-ből származtatott legerősebb fájdalom pontszámból, valamint a beteg által jelentett, ópioid fájdalomcsillapító alkalmazásból álló kompozit végpont), mint másodlagos végpont esetén (vandetanib 49%, placebo 57%, relatív házard: 0,61; 97,5%-os CI: 0,43–0,87, p <0,006: 8, illetve 3 hónap). Nem észleltek statisztikailag szignifikáns különbségeket a hasmenés (a széklet gyakoriságaként jelentett) feltárási végpont tekintetében.

RET mutációs státusz

A RET mutációs státusz ismételt elemzése az 58. számú vizsgálatban

Az 58. számú vizsgálatban RET-mutáció-analízist először polimeráz-láncreakción (polymerase chain reaction – PCR) alapuló amplifikáció refrakter mutációs rendszer (Amplification Refractory Mutation System – ARMS) vizsgálattal végeztek az M918T mutáció tekintetében, valamint direkt DNS-szekvenálást a mutációk kimutatására a 10-es, 11-es, 13-as, 14-es, 15-ös és 16-os exonon (az M918T mutációs helyei) minden olyan sporadikus betegnél, akinél a DNS rendelkezésre állt (297/298). Az M918T mutációt nem mutató minták ismételt elemzésekor a RET-szekvenciákat egy egyedi, Agilent SureSelect reagenssel dúsították, és Illumina szekvenáló berendezéssel szekvenálták. Az adatfeldolgozást és a RET-variánsok automatikus azonosítását „Broad Genome Analysis ToolKit” (GATK) genetikai elemző rendszerrel végezték, a bonyolult eseteknél pedig egyedi, „Broad Integrative Genomics Viewert” (IGV) alkalmazó döntési mechanizmust használtak.

Kezdetben 79 betegnél nem azonosítottak M918T mutációt. Ebből a 79 betegből 69-nél volt elég szövetszövetminta egy újonnan hozzáférhető vizsgálatokon alapuló, ismételt post-hoc RET mutációs státusz analízis elvégzéséhez. A betegek többségét (52/69) átsorolták a RET-mutációt mutató csoportba, a 69-ből 17-nél (11 vandetanibot kapó és 6 placebo kapó betegnél) pedig nem mutattak ki RET- (M918T vagy egyéb) mutációt. Az átsorolt, RET-mutációt mutató betegeket (N=52) hozzáadták ahhoz a 187 beteghez, akiknél már az első vizsgálatkor kimutatták a RET-mutációt, így a RET-mutációt mutató betegek száma 239 lett (172-nél alkalmaztak vandetanibot és 67-nél placebo). Az eredmények a képzővizsgálatoknak a vizsgálati besorolást nem ismerő vizsgálók általi központi értékelésén alapultak.

4. táblázat: Hatásossági végpontok a RET-mutációt mutató betegek esetén

Hatásossági végpont (vandetanib vs. placebo)	RET-mutációt mutató betegek (n=239)
Objektív válaszadási arány	51,7% vs. 14,9%
Hatásossági végpont PFS HR (95%-os konfidenciaintervallum)	0,46 (0,29; 0,74)
2 éves PFS-arány	55,7% vs. 40,1%

Klinikai hatásosság gyermekgyógyászati betegeknél:

Egy egycentrumos, egykaros, nyílt, I/II. fázisú vizsgálatban (IRUSZACT0098 vizsgálat) a vandetanib aktivitását 16, nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatizáló örökletes medullaris pajzsmirigy-carcinómában szenvedő betegnél értékelték. A betegekre jellemző adatok a vizsgálatba lépéskor a következők voltak: átlag életkor 14,2 év (9 és 17 év között), 50% nőnemű, 93,8% fehér bőrű, 26,7% latin és 6,3% fekete bőrű. A legtöbb beteg (81,3%) a vizsgálat kezdete előtt részleges vagy teljes thyreoidectomián esett át. A vandetanib kezdő dózisa 100 mg/m²/nap volt az összes betegnél, egy beteg kivételével, aki 150 mg/m²/napos dózissal kezdett. Miután jól tolerálták a kezelés első 1-2 ciklusát (1 ciklus=28 nap), a fennmaradó betegek 100 mg/m²-es dózissal folytatták a kezelést. A vizsgálat elsődleges végpontja, a szolid tumorokban hatást mérő kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v.01/ RECIST v.01) alapján, az objektív válaszarány (Objective Response Rate/ORR) volt. A megfigyelt objektív válaszarány 43,8% volt, melynek mindegyike részleges válasz volt. A betegek 31,3%-ánál a betegség legalább 8 hétre stabilizálódott. A betegség kontroll arány, beleértve a legjobb választ, vagy a 24 hétig vagy tovább tartó stabil betegséget is, 75,0% volt. Ebben a vizsgálatban nincs a Caprelsa-val 5–8 éves betegekkkel szerzett tapasztalat.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szájon át történő alkalmazást követően a vandetanib felszívódása lassú, a plazma csúskonzentráció jellemző módon a beadást követően 6 órás medián időtartammal alakul ki, amelynek szélső értékei 4-10 óra. A vandetanib többszöri adagolás mellett kb. 8-szorosan akkumulálódik, és a dinamikus egyensúlyi állapot kb. a 2. hónaptól alakul ki.

Eloszlás

A vandetanib a humán szérumban albuminhoz és az alfa-1 savas glikoproteinhez kötődik, és az *in vitro* fehérjekötődése kb. 90%. Colorectalis carcinomában szenvedő betegek *ex vivo* plazma mintáiban a napi egyszeri 300 mg-os dózis után kialakult dinamikus egyensúlyi állapotban az átlagos százalékos proteinkötődés 93,7% volt (szélső értékek: 92,2–95,7%). MTC-s betegeknél a 300 mg-os dózisban adott vandetanib farmakokinetikáját egy megközelítőleg 7450 l-es megoszlási térfogat jellemzi.

Biotranszformáció

¹⁴C-vel jelzett vandetanib per os adását követően a változatlan vandetanib és a vandetanib N-oxid- és N-dezmetil-vandetanib-metabolitok kimutathatók voltak a plazmában, a vizeletben és a székletben. Egy glükuronid metabolitot csak mint jelentéktelen metabolitot észlelték az exkrétumokban. Az N-dezmetil-vandetanibot elsődlegesen a CYP3A4 és a vandetanib-N-oxidot a flavin tartalmú FM01 és FM03 monooxygenáz enzimek állítják elő. Az N-dezmetil-vandetanib és a vandetanib-N-oxid a vandetanib koncentrációjának kb. 11%-os és 1,4%-os arányában vannak a keringésben.

Elimináció

MTC-s betegeknél a 300 mg-os dózisban adott vandetanib farmakokinetikáját egy megközelítőleg 13,2 l/órás clearance és kb. 19 napos plazma felezési idő jellemzi. Egyetlen dózis ¹⁴C-vandetanib adása után egy 21 napos gyűjtési perióduson belül kb. 69% volt visszanyerhető, 44% a székletből és 25% a vizeletből. A dózis kiválasztása lassú volt, és a plazma felezési idő alapján 21 napon túli kiválasztás várható.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy önkéntesekkel végzett, egyszeri dózisú farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy a vandetanib-expozíció az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél kismértékben (sorrendben legfeljebb 1,5-szeres, 1,6-szeres és 2-szeres) növekedett, az egészséges veseműködésű betegeknél észlelthez képest (lásd 4.2 és 4.4 és 4.5 pont).

Májkárosodás

Egy önkéntesekkel végzett, egyszeri dózisú farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy a májkárosodás nem befolyásolja a vandetanib expozícióját. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban (a szérumban a bilirubinszint magasabb, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A táplálék hatása

A vandetanib-expozíciót nem befolyásolja a táplálék.

Farmakokinetika gyermekeknél és serdülőknél

A vandetanib farmakokinetikai paraméterei medullaris pajzsmirigy-carcinomás 9 és 17 év közötti életkorú gyermekgyógyászati betegeknél a felnőttekéhez hasonlóak voltak. A vandetanib-expozíció 5 és 8 év közötti gyermekeknél gliómával kapcsolatos javallat esetén alkalmazva, hasonló volt a 9 és 18 év közötti, MTC-ben szenvedő betegekéhez. A javasolt adagolás (a BSA függvényében) szerinti 100 mg/m²/nap dózis a gyermekeknél hasonló expozíciót eredményez, mint a felnőtteknél a napi 300 mg-mal elért expozíció.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vandetanib nem mutat sem mutagén, sem klasztogén potenciált.

A legfeljebb 9 hónapig tartó ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban kiváltott hatások közé tartozik kutyáknál a hányás, a testtömegcsökkenés és a hasmenés, és fiatal kutyáknál és patkányoknál az epiphysis dysplasia, le nem záródott növekedési korongok mellett. Patkányoknál a fogakra, a vesékre és a bőrre gyakorolt hatásokat észlelték. Ezek az eltérések klinikailag releváns plazmakoncentrációk mellett jelentkeztek, az adagolás abbahagyását követő 4 héten belül jórészt reverzibilisek voltak, és a vascularis endothelialis növekedési faktor receptor- (VEGFR) vagy EGFR-gátlásnak voltak tulajdoníthatók.

A más vizsgálatokban észlelt hatások közé tartozik kutyáknál a humán ether-à-go-go related gén (hERG) áram gátlása és a QTc-távolság megnyúlása. Patkányoknál és kutyáknál a szisztolés és a diasztolés vérnyomás emelkedését észlelték. Egereknél kimutatták, hogy a vandetanib késlelteti, de nem akadályozza meg a sebgyógyulást. Egy *in vitro* cytotoxicitási vizsgálatban a vandetanib fototoxicitási potenciálra utaló bizonyítékot is mutatott. Egy sebgyógyulási állat-modellben a vandetanibot kapó egereknél a kontrollokhoz képest csökkent a bőr szakítószilárdsága. Ez arra utal, hogy a vandetanib lassítja, de nem gátolja meg a sebgyógyulást. A vandetanib abbahagyása és a rákövetkező elektív műtét között a sebgyógyulási zavar kockázatának elkerüléséhez szükséges megfelelő időtartamot nem határozták meg. A klinikai vizsgálatokban a vandetanib szedése alatt kis számú betegnek volt műtete, és sebgyógyulási szövödményekről nem számoltak be.

Reprodukciós toxicitás

Egy hím patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban, amiben vandetanibbal kezelt hím patkányokat pároztattak nem kezelt nőstény patkányokkal, nem figyeltek meg a párzásra és a szaporulatra gyakorolt hatást. Ugyanakkor ugyanebben a vizsgálatban kis mértékben csökkent az élő embriók, és emelkedett a beágyazódás utáni vetélések száma. Egy nőstény fertilitási vizsgálatban tendencia mutatkozott az oestrus ciklus szabálytalanná válására, a vemhesség incidenciájának enyhe csökkenésére, valamint az implantációs veszteség növekedésére. Egy patkányokon végzett, ismételt dózistoxicitási vizsgálatban az 1 hónapig vandetanibot kapó patkányok ovariumaiban csökkent a corpus luteumok száma.

Patkányoknál az embryofoetalis toxicitás bizonyítéka volt a magzati veszteség, a késői magzati fejlődés, a szív nagyereinek rendellenességei, és bizonyos koponyacsontok idő előtti elcsontosodása. Egy patkányokkal végzett pre- és postnatális fejlődést értékelő vizsgálatban a gestatio és/vagy a szoptatás alatt anyai toxicitást kiváltó dózisok mellett a vandetanib növelte a születés előtti veszteséget, és csökkentette a kölykök postnatális növekedését. A vandetanib kiválasztódik a patkányok tejébe, és szoptató patkányoknak történő adagolást követően megtalálható a kölykök plazmájában.

Karcinogenitás

A vandetanib nem mutatott karcinogén potenciált egy 6 hónapos, rasH2 transzgén egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban. Egy 2 éves, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatot negatívan befolyásolt a nagy dózist kapó nőstények csoportjában észlelt alacsony túlélés és az állatok korlátozott vandetanib-expozíciója. Karcinogén hatást azonban nem figyeltek meg a megmaradt állatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát

Mikrokristályos cellulóz

Kroszpovidon (A-típusú)

Povidon (K 29-32)

Magnézium-sztearát

Filmbevonat
Hipromellóz
Makrogol (300)
Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium fóliával lezárt PVC/ PVDC/ Alumínium buborékcsomagolás, melyek mindegyike 30 db filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. február 17.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. november 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések

A CAPRELSA bevezetése előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának minden tagállamban egyeztetnie kell az oktatási program tartalmát és formáját, beleértve a közösségi médiákat, a forgalmazás módjait és a program bármely egyéb aspektusát, az illetékes nemzeti hatósággal.

A forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy minden tagállamban, ahol a CAPRELSA forgalomban van, az összes egészségügyi szakember és beteg/a beteg gondozója, aki várhatóan felírja, kiadja és alkalmazza a CAPRELSA-t, hozzáférhet/ megkap egy, az alábbiakat tartalmazó **oktatási csomagot**:

Egészségügyi szakemberek

- Alkalmazási előírás
- A következőket tartalmazó oktatási anyag
 - A CAPRELSA alkalmazásával összefüggő kockázatok
 - QTc-távolság megnyúlása és torsades de pointes;
 - Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES);
 - Fog- és a csontfejlődési rendellenességek gyermekgyógyászati betegeknél;
 - Gyógyszerelési hibák gyermekeknél és serdülőknél;
 - Kezelőorvosoknak szóló, a gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazandó adagolásra és monitorozásra vonatkozó útmutató;
- Gyermekgyógyászati betegeknél és gondozóiknak szóló adagolásra és monitorozásra vonatkozó útmutató;
- Betegtájékoztató;
- Betegeknél szóló információs kártya.

Betegek / gondozók

- Gyermek- és serdülő korú betegeknél és gondozóiknak szóló adagolásra és monitorozásra vonatkozó útmutató;
- Betegtájékoztató;
- Betegeknél szóló információs kártya.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

QTc-megnyúlás és torsades de pointes

- A CAPRELSA megnyújtja a QTc-távolságot, torsades de pointest és hirtelen halált okozhat.
- A CAPRELSA-kezelést nem szabad elkezdni azoknál a betegeknél:
 - akiknek a QTc-távolsága az EKG-n nagyobb, mint 480 ms;
 - akik kongenitális hosszú QTc-szindrómában szenvednek;
 - akiknek a kórtörténetében torsades de pointes szerepel, kivéve, ha minden, a torsades de pointes nek tulajdonítható kockázati tényezőt korrigáltak;
- EKG, szérum kálium-, kalcium-, magnézium- és pajzsmirigyserkentő-hormon (TSH)-szintek meghatározásának szükségessége, az időpontok és helyzetek, amikor ezeket el kell végezni;
- Azoknak a betegeknél, akiknél az EKG-n a korrigált QTc-távolság értéke legalább egyszer eléri az 500 ms-ot, a CAPRELSA szedését abba kell hagyniuk. Az adagolás csökkentett dózissal újra elkezdhető, miután az EKG-n a QTc-távolság bizonyítottan visszatért a kezelés előtti értékre, és az esetleges elektrolit-egyensúlyzavar helyreállítása megtörtént;
- Ha a QTc-távolság jelentősen emelkedik, de 500 ms alatt van, kardiológus tanácsát kell kérni;
- Azoknak a gyógyszereknek a részletes adatai, amelyekkel a CAPRELSA együttes alkalmazása ellenjavallt vagy nem javasolt;
- A betegeknél szóló információs kártya szerepe és használata.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES), más néven reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS)

- PRES-re kell gondolni minden olyan betegnél, akinél görcsrohamok, fejfájás, látászavarok, zavartság vagy a mentális funkciók megváltozása jelentkezik. Minden olyan betegnél, akinél

görcsrohamok, zavartság vagy a mentális funkciók megváltozása jelentkezik, agyi MRI-t kell végezni.

- A beteg tájékoztatásának szükségessége a QTc-megnyúlás és a PRES kockázatáról és arról, hogy milyen tünetekkel és panaszokkal kell tisztában lenniük, és milyen lépéseket kell tenniük;
- A betegeknek szóló információs kártya szerepe és használata.

Fog- és csontfejlődési rendellenességek gyermekgyógyászati betegeknél

- Gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatokban azt találták, hogy a vandetanib nem zavarja meg a lineáris hosszfejlődést;
- Preklinikai vizsgálatokban a vandetanib a vérellátástól függő, növekedésben lévő szövetekre, mint például a fogak és a növekedési lemezek, kifejtett káros hatást mutatott;
- A fog- és csontrendellenességek szoros ellenőrzésének szükségessége a gyermekgyógyászati populációban;

Gyógyszerelési hibák a gyermekgyógyászati populációban

A kezelőorvosoknak szóló, a gyermekgyógyászati betegeknél alkalmazandó adagolásra és monitorozásra vonatkozó útmutatónak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Hogyan számolják ki a CAPRELSA dózist gyermekek és serdülők részére;
- A beteg testfelszínének (BSA) megfelelő adagolási sémákat, közte a testfelszín szerinti kéthetes adagolási séma képi ábrázolását;
- Hogyan kell szedni/alkalmazni a CAPRELSA-t;
- Arról szóló útmutatást, hogy hogyan kell használni a gyermek- és serdülő korú betegeknek és gondozóiknak szóló, az adagolásra és monitorozásra vonatkozó útmutatót, valamint a napi nyomonkövető táblázatot.

A betegeknek és gondozóiknak szóló adagolásra és monitorozásra vonatkozó útmutatónak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Milyen típusú gyógyszer a CAPRELSA, mit kezelnek vele, és hogyan alkalmazzák;
- Hogyan számolják ki a CAPRELSA adagját;
- Milyen mellékhatások társulnak CAPRELSA alkalmazásához, és milyen ellenőrzés szükséges;
- Hogyan kell használni a napi utánkövető táblázatot (ideértve a kitöltött napi utánkövető táblázat mintapéldányait is);
- A fő, 14 napra szóló nyomonkövetőt, és a napi nyomonkövető táblázatok üres példányait.

A betegeknek szóló információs kártyának a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- A QTc-megnyúlás és a torsades de pointes, valamint a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) kockázatairól szóló információk;
- A biztonsági kockázat jelei és tünetei, valamint az, hogy mikor kell egészségügyi szakember segítségét kérni;
- Ne hagyja abba a CAPRELSA szedését, vagy ne módosítsa az adagot anélkül, hogy ezt a gyógyszert felíró orvossal megbeszélné.
- A CAPRELSA-t felíró orvos elérhetősége.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Caprelsa 100 mg filmtabletta
vandetanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg vandetanib tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/749/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Caprelsa 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK BUBORÉKCSOMAGOLÁS
--

1. A GYÓGYSZER NEVE

Caprelsa 100 mg tabletta
vandetanib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE
--

Sanofi B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Caprelsa 300 mg filmtabletta
vandetanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg vandetanib tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/749/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Caprelsa 300 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Caprelsa 300 mg tabletta
vandetanib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Sanofi B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára
Caprelsa 100 mg filmtabletta
Caprelsa 300 mg filmtabletta
vandetanib

Emellé a betegtájékoztató mellé egy betegeknek szóló információs kártyát is kap majd, ami olyan, fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amit tudnia kell, mielőtt Caprelsa-t adnak Önnek, és a Caprelsa-kezelés ideje alatt is ismernie kell.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót és a betegeknek szóló információs kártyát, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Fontos, hogy a kezelés ideje alatt tartsa magánál az információs kártyát.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Caprelsa, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Caprelsa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Caprelsa-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Caprelsa-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Caprelsa, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Caprelsa felnőttek és 5 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére alkalmas:

Egy bizonyos típusú, úgynevezett RET- (transzfecció alatti átrendeződés) mutációt mutató, medulláris pajzsmirigyrák esetén, ami műtéttel nem távolítható el, vagy a szervezet más részeire terjedt.

A Caprelsa úgy hat, hogy lassítja a daganatokban (rák) lévő új erek növekedését. Ez megszünteti a daganat tápanyag- és oxigénellátását. A Caprelsa közvetlenül is hathat a rákos sejtekre, és elpusztítja azokat vagy lassítja a növekedésüket.

2. Tudnivalók a Caprelsa szedése előtt

Ne szedje a Caprelsa-t:

- ha allergiás a vandetanibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha veleszületett szívbetegsége van, amit „kongenitális hosszú QTc-szindrómának” neveznek. Ez az elektrokardiogramon (EKG-n) észlelhető;
- ha szoptat;
- ha a következő gyógyszerek valamelyikét szedi: arzén, ciszaprid (gyomorégés kezelésére alkalmazzák), intravénás eritromicin vagy moxifloxacin (fertőzések kezelésére alkalmazzák), toremifen (emlőrák kezelésére alkalmazzák), mizolasztin (allergia kezelésére alkalmazzák), az Ia. és a III. osztályba tartozó antiaritmiás szerek (a szívritmus szabályozására alkalmazzák).

Ne szedje a Caprelsa-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos ezekben, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Caprelsa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- Ha napfényérzékenysége van. Egyes betegek, akik Caprelsa-t szednek, érzékenyebbé válhatnak a napsütéssel szemben. Ez leégést okozhat. Amíg a Caprelsa-t szedi, védje magát, ha a szabadba megy, mindig használjon fényvédő krémet, és hordjon ruhát, hogy védje magát a napsugaraktól.
- Ha magas a vérnyomása.
- Ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és gyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- Ha sebészeti beavatkozásra van szüksége. Ha nagy sebészeti műtetre kerül sor Önnél, kezelőorvosa megfontolhatja a Caprelsa-kezelés leállítását, mivel a Caprelsa hatással lehet a sebgyógyulásra. A seb megfelelő gyógyulása után a Caprelsa-kezelés újraindítható.
- Ha a pajzsmirigyrák csontszövődményeinek megelőzésére vagy a csonttritkulás (osteoporózis) kezelésére szolgáló gyógyszert kap.
- Ha veseproblémái vannak.

Bőrt érintő súlyos mellékhatásokat, köztük Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) / toxikus epidermális nekrolízist (TEN) jelentettek a vandetanib-kezeléssel összefüggésben. Ne szedje tovább a Caprelsa-t és azonnal forduljon orvoshoz, ha ezen súlyos bőrreakciók 4. pontban részletezett, bármely tünetét tapasztalja.

A Caprelsa-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a daganat RET-státuszát.

A vérképe és a szíve ellenőrzése

Kezelőorvosa vagy a nővér vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze a vére kálium-, kalcium-, magnézium- és pajzsmirigyserkentő-hormon (TSH) szintjét, valamint az elektrokardiogramnak (EKG) nevezett vizsgálattal a szíve elektromos tevékenységét. Ezekon a vizsgálatokon át kell esnie:

- a Caprelsa-kezelés elkezdése előtt;
- a Caprelsa-kezelés alatt rendszeresen;
- 1, 3 és 6 héttel a Caprelsa-kezelés elkezdése után;
- 12 héttel a Caprelsa-kezelés elkezdése után;
- ezután minden 3. hónapban;
- ha a kezelőorvosa vagy a gyógyszerész változtat az Ön Caprelsa-adagján;
- ha olyan gyógyszereket kezd szedni, amelyek a szívére hatnak;
- ha a kezelőorvosa vagy a gyógyszerész arra utasítja.

Gyermekek

A Caprelsa 5 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és a Caprelsa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül vásárolható és a gyógynövény-készítményeket is. Erre azért van szükség, mert a Caprelsa befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek hatását, és egyes gyógyszereknek hatása lehet a Caprelsa-ra.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin, rifampicin és moxifloxacin (fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek);
- karbamazepin és fenobarbitál (epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák);
- ondanzetron (hányinger és hányás kezelésére alkalmazzák);
- ciszaprid (gyomorégés kezelésére alkalmazzák), pimoziid (szabályozhatatlan, ismétlődő testmozgások és szóbeli indulatkitörések kezelésére alkalmazzák), halofantrin és lumefantrin (malária kezelésére alkalmazzák);
- metadon (függőség kezelésére alkalmazzák), haloperidol, klórpromazin, szulpirid, amiszulprid és zuklopentixol (mentális betegségek kezelésére alkalmazzák);
- pentamidin (fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- K-vitamin antagonisták és dabigatran, ezeket gyakran „vérhígítóknak” is nevezik;

- ciklosporin és takrolimusz (az átültetett szervek kilökődésének kezelésére alkalmazzák), digoxin (szívrítmuszavar kezelésére alkalmazzák) és metformin (a vércukorszint beállítására alkalmazzák);
- protonpumpa-gátlók (gyomorégés kezelésére alkalmazzák).

Ezt az információt meg fogja találni abban a betegeknek szóló információs kártyában is, amit kezelőorvosa ad Önnek. Fontos, hogy tartsa magánál az információs kártyát, és mutassa meg partnerének vagy gondozóinak.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Erre azért van szükség, mert a Caprelsa károsíthatja a meg nem született gyermeket. Ezidő alatt kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a Caprelsa szedésének előnyeit és kockázatait.

- Ha teherbe eshet, akkor a Caprelsa szedése alatt és a Caprelsa utolsó adagja után legalább négy hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha Ön nemzöképes férfi, akkor a Caprelsa szedése alatt és a Caprelsa utolsó adagja után legalább négy hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

A gyermeke biztonsága érdekében a vandetanib-kezelés alatt tilos szoptatnia.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Legyen óvatos, mielőtt gépjárművet vezetne vagy gépeket kezelne. Ne felejtse, hogy a Caprelstól fáradt, gyenge lehet, vagy az homályos látást okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Caprelsa-t?

Alkalmazása felnőtteknél

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogy hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A készítmény ajánlott adagja 300 mg naponta.
- A Caprelsa-t minden nap megközelítőleg ugyanabban az időpontban vegye be.
- A Caprelsa bevehető étellel, vagy anélkül is.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A kezelőorvos megmondja majd Önnek, hány Caprelsa tablettát adjon gyermekének. A beadandó tabletták mennyisége gyermeke testsúlyától és magasságától függ majd. Gyermekeknél a teljes napi adag nem lépheti át a 300 mg-ot. Gyermeke a kezelést megkaphatja naponta egyszeri adaggal, vagy másnaponta történő adagolásban vagy akár egy ismétlődő 7 napos kezelésként, az adagolási útmutatóban javasoltak szerint, amit kezelőorvosa odaadott Önnek. Fontos, hogy megőrizze ezt az útmutatót, és gondozójának is megmutassa.

Ha nehezen tudja lenyelni a tablettát

Ha nehezen tudja lenyelni a tablettát, az alábbiak szerint összekeverheti vízzel:

- Fogjon egy fél pohár szénsavmentes vizet. Semmilyen más folyadékot ne használjon, csak vizet.
- Tegye a tablettát a vízbe.
- Addig kevergesse a tablettát, amíg szét nem oszlik a vízben. Ez akár 10 percig is tarthat.
- Ezután azonnal igya meg.

Annak érdekében, hogy ne maradjon benne gyógyszer, töltsé újra félig a poharat vízzel, és igya meg.

Ha mellékhatások jelentkeznék

Ha mellékhatások jelentkeznék Önnél, mindig beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy alacsonyabb vagy emelt adagban szedje a Caprelsa-t (például két 100 mg-os

tablettát vagy egy 100 mg-os tablettát). Lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is felír, hogy csökkentse Önnél a mellékhatásokat. A Caprelsa mellékhatásai a 4. pontban vannak felsorolva.

Ha az előírtnál több Caprelsa-t vett be

Ha az előírtnál több Caprelsa-t vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen kórházba.

Ha elfelejtette bevenni a Caprelsa-t

Az, hogy mit kell tennie, ha elfelejt bevenni egy tablettát, attól függ, hogy mennyi idő van még a következő adagig.

- **Ha 12 óra vagy több van még a következő adagig:** Vegye be a kihagyott tablettát, amint eszébe jut. Majd a következő adagot a szokott időben vegye be.
- **Ha kevesebb mint 12 óra van még a következő adagig:** Hagyja ki az elfelejtett adagot. Majd a következő adagot a szokott időben vegye be.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot egy időben) a kihagyott tabletta pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha mellékhatások jelentkeznek Önnél, lehet, hogy kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy alacsonyabb adagban szedje a Caprelsa-t. Lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszereket is felír, hogy csökkentse Önnél a mellékhatásokat.

Azonnal szójon kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli – sürgős orvosi segítségre lehet szüksége:

- Ájulás, szédülés vagy szívritmus-változások. Ezek a szív elektromos tevékenységében bekövetkező változás tünetei lehetnek. Ezek a Caprelsa-t medulláris pajzsmirigyrák miatt szedő betegek 8%-ánál észlelhetők. Lehet, hogy kezelőorvosa azt javasolja Önnek, hogy alacsonyabb adagban szedje a Caprelsa-t vagy hagyja abba a Caprelsa szedését. A Caprelsa nem gyakran a szívritmus életveszélyes megváltozásával járt.
- Ne szedje tovább a Caprelsa-t és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja: vöröses, a bőrből nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kör alakú foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal; hámló bőr; a száját, a torkot, az orrot, a nemi szerveket vagy a szemet érintő fekélyek. Ezeket a súlyos bőrreakciókat megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).
- Súlyos hasmenés.
- Erős légszomj, vagy a légszomj hirtelen súlyosbodása, esetleg köhögéssel vagy magas testhőmérséklettel (láz). Ez azt jelentheti, hogy gyulladás van a tüdejében, amit a „kötőszövetet érintő tüdőbetegségnek” neveznek. Ez nem gyakori (100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint), de életveszélyes lehet.
- Görcsroham, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs zavar. Ezek az úgynevezett RPLS (reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma) tünetei lehetnek. Ezek a Caprelsa szedésének abbahagyásakor rendszerint elmúlnak. Az RPLS nem gyakori (100 betegből kevesebb mint 1-et érint).

Azonnal szójon kezelőorvosának, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

A további mellékhatások közé tartozik

Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- Hasmenés. Kezelőorvosa gyógyszert írhat fel ennek kezelésére. Ha súlyossá válik, azonnal szójon kezelőorvosának.
- Hasi fájdalom.
- Bőrkítetés vagy faggyúmirigy-gyulladás.
- Depresszió.

- Fáradtság.
- Hányinger.
- Gyomorpanaszok (diszpepszia).
- Körömbetegség.
- Hányás.
- Étvágytalanság (anorexia).
- Gyengeség.
- Magas vérnyomás. Kezelőorvosa gyógyszert írhat fel ennek kezelésére.
- Fejfájás.
- Fáradtság.
- Alvászavar (álmatlanság).
- Az orrjáratok gyulladása.
- A tüdő nagyobb hörgőinek gyulladása.
- Felső légúti fertőzések.
- Húgyúti fertőzések.
- A bőr zsibbadása vagy bizsergése.
- Szokatlan érzések a bőrön.
- Szédülés.
- Fájdalom.
- Folyadékfelesleg következtében kialakuló duzzanat (ödéma).
- Húgyúti kövek vagy kalcium-lerakódások (vesekövesség).
- Homályos látás, beleértve a szemben kialakuló enyhe elváltozásokat, amelyek homályos látáshoz vezethetnek (szaruhártyahomály).
- A bőr napfénnel szembeni érzékenysége. Amíg a Caprelsa-t szedi, védje magát, ha a szabadba megy, mindig használjon naptejet, és hordjon ruhát, hogy óvja magát a napsugaraktól.

Gyakori mellékhatás (10 betegből kevesebb mint 1-et érinthet):

- Kiszáradás.
- Nagyon magas vérnyomás.
- Fogás.
- Szélütés vagy más, olyan betegség, amelyben lehet, hogy az agy nem kap elég vért.
- A bőrkiütés egy olyan fajtája, ami a kezeket és a lábakat érinti (kéz-láb szindróma).
- Szájüregi sebek (szájnyálkahártya-gyulladás).
- Szájszárazság.
- Tüdőgyulladás.
- Fertőzés szövődményeként a vérbe kerülő méreganyagok.
- Influenza.
- Húgyhólyag-gyulladás.
- Orrmelléküreg-gyulladás.
- Gégegyulladás.
- Tüszőgyulladás, elsősorban szőrtüszőgyulladás.
- Kelés.
- Gombás fertőzés.
- Veseferőzés.
- A test folyadékvesztése (kiszáradás).
- Szorongás.
- Remegés.
- Álmoság.
- Ájulás.
- Bizonytalanság-érzés
- A szemnyomás megemelkedése (zöldhályog).
- Köhögés utáni vérköpés.
- A tüdőszövet gyulladása.
- Nyelési nehézség.

- Székrekedés.
- A gyomornyálkahártya gyulladása (gasztritisz).
- Emésztőrendszeri vérzés.
- Epekőbetegség.
- Fájdalmas vizelés.
- Veseelégtelenség.
- Gyakori vizeletürítés.
- Sürgető vizelési inger.
- Láz.
- Orrvérzés.
- Száraz szem.
- A szemek irritációja (kötőhártyagyulladás).
- Látásromlás.
- Látható fényudvar a fényforrások körül.
- Fényfelvillanások látása.
- A szem szaruhártyájának megbetegedése (keratopátia).
- A hasmenés egy fajtája (vastagbélgyulladás).
- Hajhullás vagy a testszőrzet kihullása (alopécia).
- Az ételek ízének megváltozása (ízérzés-zavar).

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből kevesebb mint 1-et érinthet):

- Szívelégtelenség.
- Vakbélgyulladás.
- Bakteriális fertőzés.
- Divertikulum-gyulladás (kis zsákszerű kiöblösödések, amelyek az emésztőrendszerben alakulnak ki).
- Bakteriális bőrfertőzés.
- Hasfali tályog.
- Alultápláltság.
- Akaratlan izomösszehúzódás (görcsrohamok).
- Gyorsan váltakozó izomösszehúzódás és elernyedés (klónusz).
- Agyödéma.
- A szemlencse elhomályosodása.
- Pulzusszám- és szívritmuszavarok.
- A szív működésének csökkenése.
- Légzésfunkció-csökkenés.
- Tüdőgyulladás, amely idegen anyag belélegzésekor alakul ki.
- Bélelzáródás.
- A bélfal kilyukadása.
- A székletürítés szabályozásának zavara.
- Szokatlan színű vizelet.
- A vizelettermelődés hiánya.
- Sebgyógyulási zavar.
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatítisz).
- A bőr felhólyagosodása (dermatítisz bullóza).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).
- A csontszövet elhalása a csökkent vérellátás miatt (oszteonekrózis, az állkapocs oszteonekrózisa).
- Vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy kör alakú foltok a törzsön, közepükön gyakran hólyagokkal; hámló bőr; a szájat, a torkot, az orrot, a nemi szerveket vagy a szemet érintő

fekélyek. Mindezeket megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek. Ezek a súlyos bőrkiütések életveszélyesek is lehetnek (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).

- A bőrön vörös pöttyöket vagy foltokat okozó bőrreakció, amely céltáblára vagy kokárdára emlékeztet, sötétvörös középső résszel, melyet halványvörös gyűrű vesz körül (eritéma multiforme).

Az alábbi mellékhatásokat a kezelőorvosa által végzett vizsgálatok mutathatják ki:

- Fehérje vagy vér a vizeletében (vizeletvizsgálat mutatja ki).
- Szívritmus-változások (EKG mutatja ki). Lehet, hogy kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy hagyja abba a Caprelsa szedését vagy alacsonyabb adagban szedje a Caprelsa-t.
- Máj- vagy hasnyálmirigy-elterések (vérvizsgálatok mutatják ki). Ezek rendszerint nem okoznak tüneteket, de lehet, hogy kezelőorvosa ellenőrizni akarja ezeket.
- Csökkent kalciumszint a vérben. Lehet, hogy kezelőorvosának pajzsmirigyhormon-kezelést kell felírnia Önnek, vagy meg kell változtatnia a kezelését.
- A káliumszint csökkenése a vérben.
- A kalciumszint emelkedése a vérben.
- Vércukorszint-emelkedés.
- A nátriumszint csökkenése a vérben.
- A pajzsmirigy működésének csökkenése.
- Emelkedett vörösvértestszám a vérben.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, **azonnal** értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Caprelsa-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Caprelsa

- A készítmény hatóanyaga a vandetanib. 100 mg vagy 300 mg vandetanib tablettánként.
- Egyéb összetevők a kalcium-hidrogén-foszfát-dihidrát, mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon (A típusú), povidon (K29-32), magnézium-sztearát, hipromellóz, makrogol és titán-dioxid (E171).

Milyen a Caprelsa készítmény külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

A Caprelsa 100 mg fehér, kerek filmtabletta, egyik oldalán „Z100” nyomattal.

A Caprelsa 300 mg fehér, ovális filmtabletta, egyik oldalán „Z300” nyomattal.

A Caprelsa 30 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Hollandia

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien/**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

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

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 16 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

France

Sanofi Winthrop Industrie

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

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

Tel: +386 1 235 51 00

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia

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

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: 5 236 91 40

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.