

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Caprelsa 100 mg plėvele dengtos tabletės

Caprelsa 300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Caprelsa 100 mg tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg vandetanibo (*vandetanibum*).

Caprelsa 300 mg tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg vandetanibo (*vandetanibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Caprelsa 100 mg tabletės

Caprelsa 100 mg tabletės yra apvalios abipus išgaubtos baltos plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje turinčios įspaudą „Z100“.

Caprelsa 300 mg tabletės

Caprelsa 300 mg tabletės ovalios abipus išgaubtos baltos plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje turinčios įspaudą „Z300“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Caprelsa skiriama gydyti agresyvią ir simptominią meduliarinį skydliaukės vėžį su nustatyta pertvarkymo transfekcijos būdu (angl. *rearrange during transfection*, RET) mutacija, kai jis yra neoperuojamas lokaliai progresavęs arba metastazavęs.

Caprelsa skiriamas suaugusiems, vyresniems kaip 5 metų vaikams ir paaugliams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir stebėti gydytojas, turintis meduliarinio skydliaukės vėžio gydymo, priešvėžinių vaistinių preparatų vartojimo ir elektrokardiogramos (EKG) vertinimo patirties.

Pertvarkymo transfekcijos būdu (angl. *rearrange during transfection*, RET) būklė

Remiantis turimais duomenimis, Caprelsa veiksmingumas pacientams, kuriems nenustatyta RET mutacijos, yra laikomas nepakankamu, todėl prieš gydymo Caprelsa pradžią būtina validuoti testu patvirtinti RET mutacijos buvimą. Jei įmanoma, audinių mėginius RET mutacijoms tirti rekomenduojama imti prieš pradedant gydymą, o ne nustatant diagnozę.

Dozavimas suaugusiems pacientams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

Rekomenduojama dozė yra 300 mg vieną kartą per parą (išgeriama valgant arba kitu metu, kasdien maždaug tuo pačiu laiku).

Užmirštą dozę pacientas turi išgerti iš karto prisiminęs. Vis dėlto, jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 12 val., tai užmirštą dozę pacientas turi praleisti. Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės koregavimas suaugusiems pacientams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

Prieš pradėdant gydymą būtina kruopščiai įvertinti koreguotą QT intervalą. Pasireiškus 3-io laipsnio ar sunkesniam toksiniam poveikiui pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *common terminology criteria for adverse events*, CTCAE) arba pailgėjus koreguotam QT intervalui EKG, reikia bent laikinai nutraukti vandetanibo vartojimą ir vėliau, kai toksinis poveikis praeis arba susilpnės iki 1-o laipsnio pagal CTCAE, skirti sumažintą dozę (žr. 4.4 skyrių). Esant reikalui, 300 mg paros dozė galima sumažinti iki 200 mg (dviejų 100 mg tablečių) ir vėliau iki 100 mg. Paciento būklę reikia atitinkamai stebėti. Dėl 19 parų trukmės pusinės eliminacijos periodo nepageidaujamos reakcijos (tarp jų ir koreguoto QT intervalo pailgėjimas) gali praeiti greitai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas vaikams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

Dozavimas vaikams priklauso nuo kūno paviršiaus ploto (KPP), išreikšto mg/m². Vaikams, gydomiems Caprelsa, ir jų globėjams reikia duoti dozavimo vadovą bei informuoti, kokią teisingą dozę vartoti gydymo pradžioje ir po kiekvieno tolesnio dozės keitimo. Rekomenduojami dozavimo režimai ir dozės pakeitimai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė: dozavimo schema vaikams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

KPP (m ²)	Pradinė dozė (mg) ^a	Dozės didinimas (mg) ^b , kai pradinė dozė gerai toleruojama 8 savaites	Dozės mažinimas (mg) ^c
0,7 – < 0,9	100 kas antrą parą	100 kasdien	-
0,9 – < 1,2	100 kasdien	7 dienų planas: 100-200-100-200-100-200-100	100 kas antrą parą
1,2 – < 1,6	7 dienų planas: 100-200-100-200-100-200-100	200 kasdien	100 kasdien
≥ 1,6	200 kasdien	300 kasdien	7 dienų planas: 100-200-100-200-100-200-100

^a Pradinė dozė yra dozė, kuria pradamas gydymas.

^b Klinikinių tyrimų su vaikais metu nebuvo skiriamos didesnės nei 150 mg/m² vandetanibo dozės.

^c Pacientai, kuriems reikia mažinti dozę dėl nepageidaujamų reakcijų, turi bent savaitei nutraukti vandetanibo vartojimą. Nepageidaujamai reakcijai visai išnykus dozavimą galima atnaujinti skiriant mažesnę dozę.

Dozės koregavimas vaikams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

- Pasireiškus 3-io laipsnio ar sunkesniam toksiniam poveikiui pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *common terminology criteria for adverse events*, CTCAE) arba pailgėjus koreguotam QT intervalui EKG, reikia bent laikinai nutraukti vandetanibo vartojimą ir vėliau, kai toksinis poveikis praeis arba susilpnės iki 1-o laipsnio pagal CTCAE, skirti sumažintą dozę.
- Pacientams, vartojantiems pradinę dozę (^a 1 lentelėje), gydymas turi būti atnaujintas skiriant sumažintą dozę (^c 1 lentelėje).
- Pacientams, vartojantiems padidintą dozę (^b 1 lentelėje), gydymas turi būti atnaujintas skiriant pradinę dozę (^a 1 lentelėje). Jei pasireiškė kitas 3-io laipsnio ar sunkesnis pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (CTCAE) toksinis poveikis ar pailgėtų koreguotas QT intervalas EKG, gydymas Caprelsa turi būti bent laikinai sustabdytas, ir kai toksinis poveikis praeina arba susilpnėja iki 1-o laipsnio pagal CTCAE, atnaujintas skiriant sumažintą dozę (^c 1 lentelėje).
- Jei dar pasireiškė 3-io laipsnio ar sunkesnis pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (CTCAE) toksinis poveikis ar pailgėtų koreguotas QT intervalas EKG, vandetanibo skyrimas turi būti visiškai nutrauktas.

Pacientą reikia tinkamai stebėti. Dėl 19 parų trukmės pusinės eliminacijos periodo nepageidaujamos reakcijos (tarp jų ir koreguoto QT intervalo pailgėjimas) gali praeiti greitai (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo trukmė

Vandetanibą galima vartoti tol, kol liga ima progresuoti ar kol gydymo tęsimo nauda didesnė nei keliama rizika, atsižvelgiant į nepageidaujamo reiškinio sunkumą ir auglio būklės klinikinės stabilizacijos laipsnį (žr. 4.8 skyrių).

Ypatingos pacientų populiacijos

Vaikams

Caprelsa negalima skirti jaunesniems kaip 5 metų vaikams. Caprelsa saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 5 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Patirties gydant jaunesnius kaip 9 metų amžiaus vaikus, sergančius paveldimu meduliariniu skydliaukės vėžiu, nėra (žr. 5.1 skyrių). 5–18 metų amžiaus pacientams vaistinį preparatą reikia dozuoti atsižvelgiant į 1 lentelėje pateiktą schemą. Klinikinių tyrimų su vaikais metu nebuvo skiriamos didesnės nei 150 mg/m² vandetanibo dozės.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams pradinės dozės koreguoti nereikia. Klinikinių vandetanibo vartojimo meduliariniu skydliaukės vėžiu sergantiems vyresniems kaip 75 metų pacientams duomenų yra nedaug.

Sutrikusi inkstų funkcija suaugusiems pacientams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

Vienos dozės farmakokinetikos savanorių organizme tyrimas parodė atitinkamai iki 1,5, 1,6 ir 2 kartų padidėjusią vandetanibo ekspoziciją asmenų, kurių inkstų funkcija iki tol buvo lengvai, vidutiniškai (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 iki < 50 ml/min.) ar sunkiai (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) sutrikusi, organizme (žr. 5.2 skyrių). Klinikiniai duomenys rodo, kad pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai sutrikusi, pradinės dozės koreguoti nereikia. 300 mg dozės vartojimo pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, duomenų yra nedaug: 5 iš 6 pacientų ją teko sumažinti iki 200 mg dėl nepageidaujamos reakcijos QT intervalo pailgėjimo. Pacientams, kurių inkstų funkcija vidutiniškai sutrikusi, pradinę dozę būtina sumažinti iki 200 mg, tačiau 200 mg dozės saugumas ir veiksmingumas neištirti (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, vandetanibo vartoti nerekomenduojama, kadangi vartojimo tokiems pacientams duomenų yra nedaug, saugumas ir veiksmingumas jiems nenustatyti.

Sutrikusi inkstų funkcija vaikams, kuriems yra meduliarinis skydliaukės vėžys

Vandetanibo vartojimo patirties vaikams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, nėra. Atsižvelgiant į turimus suaugusių pacientų, kuriems yra sutrikusi inkstų veikla, duomenis:

- Pradinės dozės vaikams, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas, keisti nerekomenduojama.
- Sumažinta dozė, kaip nurodyta 1 lentelėje, turi būti skiriama vaikams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Būtina, kad dozę gydytojas parinktų individualiai, ypač vaikams, kurių yra mažas kūno paviršiaus plotas.
- Vandetanibo vartoti vaikams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojama.

Sutrikusi kepenų funkcija

Suaugusiems pacientams ir vaikams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (bilirubino koncentracija serume daugiau kaip 1,5 karto viršija viršutinę normos ribą (VNR) (šis kriterijus netaikomas pacientams, kuriems yra Žilberto (*Gilbert*) liga), alaninamintransferazės (ALT), aspartatamintransferazės (AST) arba šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas daugiau kaip 2,5 karto viršija VNR, arba daugiau kaip 5 kartus viršija VNR ir gydytojas nusprendžia, kad tai gali būti susiję su metastazėmis kepenyse), vandetanibo vartoti nerekomenduojama, kadangi duomenų apie jų gydymą yra nedaug, saugumas ir veiksmingumas jiems nenustatyti (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis farmakokinetikos savanorių organizme duomenimis manytina, kad pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, pradinės dozės koreguoti nereikėtų (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Caprelsa skirtas vartoti per burną. Pacientams, kuriems sunku nuryti, vandetanibo tabletes galima disperguoti pusėje stiklinės negazuoto geriamojo vandens. Kitų skysčių tam naudoti negalima. Reikia įmesti netraiškytą tabletę į vandenį, pamaišyti, kol tabletė pilnai disperguosis (maždaug 10 min.), ir tuomet nedelsiant išgerti gautą dispersiją. Stiklinėje likusius likučius reikia sumaišyti su puse stiklinės vandens ir nuryti. Gautą skystį taip pat galima vartoti per nosies ir skrandžio arba gastrostomos vamzdelį.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Įgimtas ilgo koreguoto QT intervalo sindromas.
- Ilgesnis kaip 480 msek. koreguotas QT intervalas.
- Vandetanibo negalima vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais, kurie taip pat ilgina koreguotą QT intervalą ir (arba) sukelia *torsades de pointes*: arsenu, cisapridu, eritromicinu į veną, toremifenu, mizolastinu, moksifloksacinu, IA ir III klasių antiaritminiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsižvelgiant į su gydymu susijusius pavojus, vandetanibo svarbu skirti tik tiems pacientams, kuriems to tikrai reikia, t. y. sergantiems simptomine agresyvios eigos liga. Vien simptominė arba vien progresuojanti liga nekelia būtinybės vartoti vandetanibą. Identifikuoti pacientus, kuriems būtinas gydymas vandetanibu, ir parinkti tinkamą laiką jo vartojimui pradėti gali padėti biocheminių žymeklių – kalcitonino (angl. *calcitonin*, CTN) ir (arba) karcinoembrioninio antigeno (angl. *carcinoembryonic antigen*, CEA) – koncentracijos ir naviko tūrio kitimo greičio duomenys, nustatyti stebėjimo ir laukimo (angl. *watchful waiting*) laikotarpį.

Pailgėjęs koreguotas QT intervalas ir *torsades de pointes*

Vandetanibo 300 mg dozė sukelia žymų ir priklausomą nuo koncentracijos koreguoto QT intervalo pailgėjimą (vidurkis – 28 msek., mediana – 35 msek.). Dažniausiai QT intervalas pirmą kartą pailgėdavo per pirmuosius 3 gydymo mėnesius, tačiau tokių atvejų pasitaikė ir vėliau. Vandetanibo pusinės eliminacijos periodas (19 parų) nulemia tai, kad šis koreguoto QT intervalo pailgėjimas yra ypač probleminis (žr. 4.8 skyrių). Koreguoto QT intervalo EKG pailgėjimas iki > 500 msek. nustatytas 11 % III fazės tyrime dalyvavusių pacientų, kurie sirgo meduliariniu skydliaukės vėžiu ir vartojo 300 mg paros dozę. Pastebėta, kad koreguoto QT intervalo EKG pailgėjimas priklauso nuo dozės. Gauta nedažnų pranešimų apie vartojant vandetanibo 300 mg paros dozę pasireiškusią *torsades de pointes* ir skilvelių tachikardiją. Sutrikus elektrolitų pusiausvyrai, *torsades* rizika gali padidėti (žr. 4.8 skyrių).

Vandetanibo vartojimo pradėti negalima, jeigu koreguoto QT intervalo EKG trukmė yra ilgesnė kaip 480 msek. Taip pat šio vaistinio preparato negalima skirti pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškusi *torsades de pointes* aritmija. Vandetanibo poveikis skilvelių aritmijų turintiems ar neseniai miokardo infarkto ištiškiems pacientams netirtas.

Prieš skiriant šio vaistinio preparato, po 1, 3, 6 ir 12 gydymo savaičių bei paskui bent metus kas 3 mėn. reikia registruoti EKG ir tirti kalio, kalcio, magnio ir skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentraciją serume. Tokiais pačiais intervalais šiuos tyrimus reikia kartoti sumažinus vaistinio preparato dozę dėl koreguoto QT intervalo pailgėjimo arba jeigu jo vartojimas buvo nutrauktas ilgiau kaip 2 savaites. Be to, šiuo laikotarpiu ir vėliau pagal klinikinį poreikį reikia registruoti EKG ir daryti kraujo tyrimus. Būtina toliau dažnai matuoti koreguoto QT intervalo trukmę.

Kalio, magnio ir kalcio koncentracija serume turi būti normos ribose, kad būtų mažesnis koreguoto QT intervalo EKG pailgėjimo pavojus. Papildomi koreguoto QT intervalo, elektrolitų koncentracijų ir inkstų funkcijos tyrimai ypač būtini tada, kai pacientas viduriuoja, sustiprėja viduriavimas ar padidėja skysčių netekimas ir (arba) yra sutrikusi elektrolitų pusiausvyra ir (arba) inkstų funkcija. Jei

koreguotas QT intervalas žymiai pailgėja, bet išlieka trumpesnis kaip 500 msek., būtina kardiologo konsultacija.

Vandetanibo negalima arba nerekomenduojama vartoti kartu su medžiagomis, kurios ilgina koreguotą QT intervalą EKG (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Vandetanibo nerekomenduojama vartoti kartu su ondansetronu (žr. 4.5 skyrių).

Nors kartą užfiksavus ≥ 500 msek. trukmės koreguotą QT intervalą, reikia nutraukti vandetanibo vartojimą. Vėliau, kai koreguotas QT intervalas pasidaro kaip iki gydymo ir sureguliuojami galimi elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, galima atnaujinti gydymą mažesne šio vaistinio preparato doze.

Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) – laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (angl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS)

PRES – tai požievinės vazogeninės edemos sindromas, diagnozuojamas atliekant smegenų MRT. Nedažnų jo atvejų užfiksuota vartojant vandetanibą ir kartu taikant chemoterapiją. PRES atvejų taip pat užfiksuota vartojant vandetanibą monoterapijai. Šio sindromo galimybę reikia įvertinti visais atvejais, kai pasireiškia traukulių, galvos skausmas, regos sutrikimų, sutrinka orientacija arba pakinta psichika. Kiekvienam pacientui, kuriam pasireiškia traukulių, sutrinka orientacija arba pakinta psichika, būtina smegenų MRT.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos (SNOR) ir kitos odos reakcijos

Pranešta apie su vandetanibo vartojimu susijusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Vaistinio preparato skyrimo metu pacientus reikia informuoti, kokie yra odos reakcijų požymiai ir simptomai bei nurodyti atidžiai stebėti, ar jų neatsiranda. Įtarus SJS ar TEN, būtina sustabdyti vandetanibo vartojimą ir pacientą nusiųsti į specializuotą centrą ištirimui ir gydymui. Jei SJS ar TEN patvirtinama, būtina visam laikui nutraukti vandetanibo vartojimą ir apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę (atsižvelgiant į situaciją).

Vandetanibo vartojantiems pacientams buvo jautrumo šviesai reakcijų atvejų. Pacientas turi saugotis nuo saulės apsauginiais drabužiais ir (arba) tam skirtais kosmetiniais apsauginiais preparatais dėl galimo fototoksinių reakcijų, susijusių su vandetanibo vartojimu, pavojaus.

Lengvo ir vidutinio sunkumo odos reakcijas galima koreguoti taikant simptominį gydymą arba sumažinus dozę ar laikinai nutraukus vaistinio preparato vartojimą.

Viduriavimas

Viduriavimas yra su liga susijęs simptomas ir taip pat vandetanibo nepageidaujamas poveikis. Jį rekomenduojama gydyti įprastiniais vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Būtina dažniau tirti koreguotą QT intervalą ir elektrolitų koncentracijas serume. Pasireiškus sunkiam (3–4-o laipsnio pagal CTCAE) viduriavimui, reikia nutraukti vandetanibo vartojimą, kol viduriavimas palengvės. Vėliau gydymą galima tęsti sumažinta doze (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kraujavimas

Smegenų metastazių turintiems pacientams vandetanibo skiriama atsargiai, kadangi gauta pranešimų apie jiems pasireiškusį vidinį galvos kraujavimą.

Širdies nepakankamumas

Vartojant vandetanibą užfiksuota širdies nepakankamumo atvejų. Pasireiškus širdies nepakankamumui, gali tekti laikinai arba visam laikui nutraukti vandetanibo vartojimą. Vis dėlto širdies nepakankamumas gali nepraeiti net nutraukus vandetanibo vartojimą, užfiksuota mirties atvejų.

Hipertenzija

Vartojant vandetanibą užfiksuota hipertenzijos ir net hipertenzinės krizės atvejų. Būtina stebėti, ar nepasireiškė hipertenzija ir prireikus atitinkamai reguliuoti kraujospūdį. Jeigu vaistiniais preparatais aukšto kraujospūdžio sureguliuoti nepavyksta, vandetanibo negalima vartoti tol, kol tai pavyks. Vėliau jo dozę gali tekti sumažinti (žr. 4.8 skyrių).

Žaizdų gijimo komplikacijos

Oficialių vandetanibo poveikio žaizdų gijimui tyrimų atlikta nebuvo. Žaizdų gijimo sutrikimas gali pasireikšti pacientams, vartojantiems VEGF signalų perdavimo kelią slopinančių vaistinių preparatų, apie jį buvo gauta pranešimų iš vandetanibą vartojusių pacientų. Kadangi duomenų apie optimalų gydymo pertraukimo laiką iki suplanuotos operacijos yra labai nedaug, įvertinus atskiro paciento naudos-rizikos santykį reikia apsvarstyti laikiną vandetanibo vartojimo nutraukimą likus ne mažiau kaip 4 savaitėms iki planinės operacijos. Sprendimą atnaujinti vandetanibo vartojimą po didelės apimties chirurginės procedūros reikia priimti remiantis klinikiniu atitinkamos žaizdos gijimo vertinimu.

Osteonekrozė

Buvo pranešta apie osteonekrozės, įskaitant žandikaulio osteonekrozę, atvejus vandetanibu gydytiems pacientams. Kai kuriais praneštais atvejais pacientams prieš tai arba tuo pat metu buvo taikytas antirezorbcinis kaulų gydymas. Prieš pradedant vartoti vandetanibo ir periodiškai gydymo vandetanibu metu reikia atlikti burnos ištyrimą. Pacientams turi būti patarta dėl burnos higienos praktikos. Jeigu įmanoma, gydymą vandetanibu reikia nutraukti likus bent 4 savaitėms iki planuojamos dantų chirurginės operacijos arba invazinių odontologinių procedūrų, ypač pacientams, kurie vartoja su osteonekroze susijusių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, bisfosfonatų. Pacientams, kuriems pasireiškia osteonekrozė, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą vandetanibu (žr. 4.8 skyrių).

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradedant gydyti vandetanibu, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Inkstų nepakankamumas

Pranešta apie inkstų nepakankamumo atvejus vandetanibu gydytiems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Gali reikėti koreguoti dozę arba sustabdyti ar nutraukti vaistinio preparato vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, vandetanibo ekspozicija padidėja. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas nuo ≥ 30 iki < 50 ml/min.), pradinę vandetanibo dozę reikia sumažinti iki 200 mg bei būtina atidžiai stebėti QT intervalą.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi (kreatinino klirensas mažesnis nei 30 ml/min.), vandetanibo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius). Informacijos apie pacientus, kuriems yra terminalinės stadijos inkstų liga ir reikalingas gydymas dializėmis, nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (bilirubino koncentracija serume daugiau kaip 1,5 karto viršija viršutinę normos ribą), vandetanibo vartoti nerekomenduojama, kadangi duomenų apie jų gydymą yra nedaug, saugumas ir veiksmingumas jiems nenustatyti. Remiantis farmakokinetikos savanorių organizme duomenimis manytina, kad pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai, vidutiniškai arba sunkiai sutrikusi, pradinės dozės koreguoti nereikėtų (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas

Vartojant vandetanibą dažnai padidėja alanino aminotransferazės aktyvumas. Dauguma atvejų jis sunormalėja tęsiant gydymą, kitais atvejais – dažniausiai per 1–2 savaites jį nutraukus. Alanino aminotransferazės aktyvumą rekomenduojama periodiškai tirti.

Intersticinė plaučių liga

Vartojant vandetanibą užfiksuota intersticinės plaučių ligos (angl. *Interstitial Lung Disease*, ILD) atvejų, kai kuriais atvejais lėmusių mirtį. Pasireiškus kvėpavimo sutrikimo simptomų, pvz., dusuliui, kosuliui ir karščiavimui, reikia nebeskirti vandetanibo ir nedelsiant ištirti pacientą. Patvirtinus ILD diagnozę, reikia visam laikui nutraukti vandetanibo vartojimą ir atitinkamai gydyti pacientą.

CYP3A4 induktorių vartojimas

Vandetanibo nereikėtų vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, jonažolės preparatais, karbamazepinu ar fenobarbitaliu) (žr. 4.5 skyrių).

Mažesnė kaip 500 pg/ml CTN koncentracija

Vandetanibo nauda, kai CTN koncentracija < 500 pg/ml, nenustatyta, todėl tokiu atveju gydymo šiuo vaistiniu preparatu tikslumą reikia kruopščiai apsvarstyti dėl jo keliamų pavojų.

Vaikų populiacija

Remiantis ūgio matavimo visų vizitų metu duomenimis, tyrime, kuriame dalyvavo vaikai, vandetanibo vartojimo metu visų vaikų ir paauglių ūgio didėjimas buvo linijinio pobūdžio. Tačiau ilgalaikio saugumo duomenų vaikams nėra.

Paciento įspėjamoji kortelė

Visi Caprelsa skiriantys gydytojai turi būti susipažinę su jiems skirta informacija ir gydymo rekomendacijomis. Caprelsa skiriantis gydytojas turi su kiekvienu pacientu aptarti Caprelsa vartojimo riziką. Su kiekvienu receptu pacientui turi būti išduota paciento įspėjamoji kortelė.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Vandetanibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Viena 800 mg vandetanibo dozė neturėjo įtakos CYP3A4 substrato midazolamo ekspozicijai sveikų žmonių organizme.

Vandetanibas slopina organinių katijonų nešiklį nr. 2 (angl. *organic cation transporter 2*, OCT-2). Kai sveiki žmonės, turintys natūralų OCT2, kartu vartojo vandetanibo, tai OCT2 substrato metformino AUC_(0-t) padidėjo 74 %, C_{max} – 50 %, o jo inkstinis klirensas sumažėjo 52 %. Pacientams, kurie kartu vartoja metformino ir vandetanibo, rekomenduojamas atitinkamas klinikinis ir (ar) laboratorinis stebėjimas. Be to, jiems gali tekti sumažinti metformino dozę.

Kai sveiki žmonės kartu vartojo vandetanibo, kuris slopina P-glikoproteiną (toliau – P-gp), tai P-gp substrato digoksino AUC_(0-t) padidėjo 23 %, o C_{max} – 29 %. Be to, digoksinas sukelia bradikardiją, todėl gali padidinti vandetanibo keliamą koreguoto QT intervalo pailgėjimo ir *Torsade de Pointes* riziką. Dėl to pacientams, kartu vartojantiems digoksino ir vandetanibo, rekomenduojamas atitinkamas klinikinis (pvz., EKG) ir (ar) laboratorinis stebėjimas. Be to, jiems gali tekti sumažinti digoksino dozę. (Kaip stebėti vandetanibo poveikį, žr. 4.2 ir 4.4 skyrius.)

Pacientams, kurie kartu su vandetanibu vartoja kitų P-gp substratų (pvz., dabigatrano), rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.

Kitų vaistinių preparatų poveikis vandetanibui

Sveikiems žmonėms kartotinais kartą per parą vartojant 200 mg itrakonazolo, kuris stipriai slopina CYP3A4, ir kartu pavartojus vieną 300 mg vandetanibo dozę, klinikai reikšmingos sąveikos nenustatyta. Rifampicinas, kuris stipriai indukuoja CYP3A4, sumažina vandetanibo ekspoziciją sveikiems vyrams 40 %. Kartu su vaistiniais preparatais, kurie stipriai indukuoja CYP3A4, vandetanibo vartoti nereikėtų.

Sveikiems žmonėms kartu vartojant omeprazolo, vandetanibo C_{max} sumažėjo 15 %, o AUC_(0-t) nepakito. Kartu vartojamas ranitidinas įtakos vandetanibo C_{max} ir AUC_(0-t) neturėjo. Dėl to kartu vartojant omeprazolo arba ranitidino, vandetanibo dozės koreguoti nereikia.

Farmakodinaminė sąveika

Vienas iš išskyrimo būdų yra nepakitęs vandetanibo išskyrimas su tulžimi. Vandetanibas nėra atsparumo daugeliui vaistinių preparatų proteino nr. 2 (angl. *multidrug resistance protein 2*, MRP2), P-glikoproteino (P-gp) ar krūties vėžio atsparumo proteino (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas.

Koreguotą QT intervalą ilginantys vaistiniai preparatai

Nustatyta, kad vandetanibas ilgina koreguotą QT intervalą EKG, gauta nedažnų pranešimų apie *torsades de pointes* atvejus. Dėl to kartu su kitais koreguotą QT intervalą ilginančiais ir (arba) galinčiais sukelti *torsades de pointes* vaistiniais preparatais vandetanibo vartoti negalima arba nerekomenduojama, priklausomai nuo kitokio gydymo galimybės buvimo.

- Kontraindikuotini yra deriniai su (žr. 4.3 skyrių) cisapridu, eritromicinu į veną, toremifenu, mizolastinu, moksifloksacinu, arsenu, IA ir III grupių antiaritminiais vaistiniais preparatais.
- Nerekomenduojami deriniai su metadonu, haloperidoliu, amisulpridu, chlorpromazinu, sulpiridu, zuklopentiksoliu, halofantrinu, pentamidinu ir lumefantrinu.

Jeigu kito tinkamo gydymo nėra, tai galima skirti nerekomenduojamų vandetanibo derinių papildomai tiriant koreguotą QT intervalą EKG, elektrolitų koncentracijas ir toliau stebint, ar nepasidėjo arba nepasunkėjo viduriavimas.

Farmakodinaminės ir farmakokinetinės sąveikos tyrimo duomenimis, kartu vartojamo ondansetrono įtaka vandetanibo farmakokinetikai sveikų žmonių organizme yra maža, tačiau pasireiškia nestiprus suminis poveikis koreguoto QT intervalo pailgėjimui maždaug 10 msek. Dėl to ondansetrono ir vandetanibo kartu vartoti nerekomenduojama. Ondansetroną vartojant kartu su vandetanibu būtina dažniau tirti elektrolitų koncentracijas serume ir EKG bei ryžtingai koreguoti bet kokius pasireiškusius sutrikimus.

Vitamino K antagonistai

Dėl padidėjusios trombozės rizikos vėžiu sergantys pacientai dažnai vartoja antikoagulantus. Atsižvelgiant į didelę reakcijos į antikoagulantus to paties paciento organizme įvairovę bei sąveikos tarp vitamino K antagonistų ir chemoterapinių vaistinių preparatų galimybę, rekomenduojama dažniau tirti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys ir vaisingi vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 4 mėn. po paskutinės dozės.

Nėštumas

Vandetanibo vartojimo nėštumo laikotarpiu duomenų yra nedaug. Kaip ir reikėtų tikėtis atsižvelgiant į vandetanibo farmakologines savybes, nustatytas reikšmingas jo poveikis visoms reprodukcijos stadijoms žiurkių patelių organizme (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu vandetanibą vartoja nėščia moteris arba ją vartojanti pacientė pastoja, ją reikia įspėti apie vaisiaus apsigimimo ir persileidimo pavojus. Nėščios moters gydymas tęsiamas tik jeigu laukiama nauda jai viršija riziką vaisiui.

Žindymas

Vandetanibo vartojimo žindymo laikotarpiu duomenų nėra. Vandetanibo ir (ar) jo metabolitų patenka į žiurkių pieną ir randama jų žindomų jauniklių plazmoje (žr. 5.3 skyrių).

Vartojant vandetanibą žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie vandetanibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo, kad vandetanibas gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

Poveikis vaikų, gydomų vandetanibu, reprodukcijai nežinomas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vandetanibo poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto gauta pranešimų apie pasireiškusį nuovargį ir neryškų matymą. Pasireiškus šių simptomų vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, apie kurias gauta daugiausia pranešimų, yra viduriavimas, išbėrimas, pykinimas, hipertenzija ir galvos skausmas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu vandetanibą meduliariniam skydliaukės vėžiui gydyti vartojusiems pacientams bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką nustatytos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos. Jų dažnis nurodytas 2 lentelėje. Ten Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos pagal Tarptautinių medicinos mokslų organizacijų tarybos (angl. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS III) MedDRA organų sistemų grupes naudojant pasirinktinius terminus ir dažnio klasifikaciją. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemų grupes				
Organų sistemų grupė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	nazofaringitas, bronchitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, šlapimo takų infekcijos	pneumonija, sepsis, gripas, cistitas, sinusitas, laringitas, folikulitas, šunvotė, grybelių infekcija, pielonefritas	apendicitas, stafilokokų infekcija, divertikulitas, celiulitas, pilvo sienos abscesas	
<i>Endokrininiai sutrikimai</i>		hipotirozė		
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	sumažėjęs apetitas, hipokalcemija	hipokalemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, dehidratacija, hiponatremija	bloga mityba	
<i>Psichikos sutrikimai</i>	nemiga, depresija	nerimas		
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	galvos skausmas, parestezija, dizestezija, svaigulys	drebulys, letargija, sąmonės netekimas, pusiausvyros sutrikimai, disgeuzija	traukuliai, kloniniai traukuliai, smegenų edema	
<i>Akių sutrikimai</i>	neryškus matymas, pakitusi ragenos struktūra (įskaitant	sutrikusi rega, ratilai, fotopsija, glaukoma,	katarakta, akomodacijos sutrikimai	

	nuosėdas ragenoje ir jos drumstį)	konjunktyvitas, sausa akis, keratopatija		
<i>Širdies sutrikimai</i>	pailgėjęs koreguotas QT intervalas EKG (*) (**)		širdies nepakankamumas, ūminis širdies nepakankamumas, širdies dažnio ir ritmo sutrikimai, laidumo sutrikimai, skilvelių aritmija ir širdies sustojimas	
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	hipertenzija	hipertenzinė krizė, išeminės smegenų kraujagyslių būklės		aneurizmos ir arterijų disekacijos
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>		epistaksė, hemoptizė, pneumonitas	kvėpavimo nepakankamumas, aspiracinė pneumonija	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, dispepsija	kolitas, sausa burna, stomatitas, disfagija, vidurių užkietėjimas, gastritas, kraujavimas virškinimo trakte	pankreatitas, peritonitas, žarnų nepraeinamumas, žarnos perforacija, išmatų nelaikymas	
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>		cholelitiazė		
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	jautrumo šviesai reakcija, išbėrimas ir kitos odos reakcijos (spuogai, sausa oda, dermatitas, niežulys), nagų sutrikimai	delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas, alopecija	pūslinis dermatitas	Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas/toksinė epidermio nekrolizė (***), daugiaformė eritema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>				Osteonekrozė, žandikaulio osteonekrozė
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	proteinurija, nefrolitiazė	Dizurija, hematurija, inkstų nepakankamumas, polakiurija, priverstinis šlapinimasis	chromaturija, anurija	
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	astenija, nuovargis, skausmas, edema	karščiavimas	sutrikęs gijimas	
<i>Tyrimai</i>	pailgėjęs koreguotas QT intervalas EKG	padidėjęs ALT ir AST aktyvumas serume, svorio	padidėjusi hemoglobino koncentracija,	

		netekimas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	padidėjęs amilazės aktyvumas serume	
--	--	---	--	--

* 13,4 % vandetanibą ir 1 % placebo vartojusių pacientų koreguotas QT (pagal Bazett) intervalas buvo ≥ 500 msek. Koreguotas QT intervalas QTcF pailgėjo > 20 msek. daugiau kaip 91 %, > 60 msek. – 35 % pacientų ir > 100 msek. – 1,7 % pacientų. 8 % pacientų dėl koreguoto QT intervalo pailgėjimo buvo sumažinta dozė.

** įskaitant 2 mirtis, ištikusias esant koreguotam QT intervalui > 550 msek. (vienas pacientas mirė nuo sepsio, kitas – nuo širdies nepakankamumo).

*** žr. 4.4 skyrių

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Taikant monoterapiją vandetanibu pasireiškė šių reiškinių: *torsades de pointes*, intersticinė plaučių liga (buvo mirties atvejų) ir PRES (RPLS). Tikėtina, kad tai yra nedažnos nepageidaujamos reakcijos pacientams, vartojantiems vandetanibą meduliariniam skydliaukės vėžiui gydyti.

Vandetanibą meduliariniam skydliaukės vėžiui gydyti vartojantiems pacientams dažnai pasireiškia akių reiškinių, pvz., neryškus matymas. Planiniai tyrimai plyšine lempa parodė gydytų pacientų ragenos drumstis (sūkurines keratopatijas). Vis dėlto rutininių tyrimų plyšine lempa vandetanibą vartojantiems pacientams nereikia.

Esant įvairiai ekspozicijos trukmei vandetanibą vartojusių pacientų hemoglobino koncentracijos mediana, palyginus su buvusiu iki tol, padidėjo 0,5–1,5 g/dl.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

Vaikų populiacija

Vaikų klinikinių tyrimų duomenys, susiję su vandetanibo vartojimu meduliarinio skydliaukės vėžio gydymui (žr. 5.1 skyrių), gauti vaistinio preparato tyrimų metu ir yra apriboti 16 pacientų nuo 9 iki 17 metų amžiaus, sergančių paveldima meduliarine skydliaukės karcinoma (tyrimas IRUSZACT0098). Nors tiriamųjų apimtis nedidelė (tai lemia meduliarinio skydliaukės vėžio retumas vaikams), laikoma, kad imtis taikininei populiacijai yra reprezentatyvi. Šio tyrimo saugumo duomenys atitinka vandetanibo saugumo profilį, skiriant jo suaugusiems pacientams, sergantiems meduliariniu skydliaukės vėžiu. Ilgalaičių saugumo duomenų vaikams nėra.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus vandetanibo nėra, galimi perdozavimo simptomai nenustatyti. Tyrimų metu sveikiems savanoriams bei pacientams, vartojusiems 300 mg ir didesnes dozes, kai kurios nepageidaujamos reakcijos (išbėrimas, viduriavimas ir hipertenzija) pasireiškė dažniau ir buvo sunkesnės. Be to, reikia atsižvelgti į QT intervalo pailgėjimo ir *torsades de pointes* galimybę. Klinikinių tyrimų su vaikais metu nebuvo skiriamos didesnės nei 150 mg/m² vandetanibo dozės.

Su perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos gydamos simptomiškai, ypač svarbu tinkamai gydyti sunkų viduriavimą. Perdozavus reikia laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir imtis atitinkamų priemonių, kad nepasireikštų nepageidaujamų reiškinių – 24 val. registruoti EKG stebint, ar nepailgėjo koreguotas QT intervalas. Dėl ilgo vandetanibo pusinės eliminacijos periodo su perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos gali užtrukti ilgiau (žr. 5.2 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistinis preparatas nuo vėžio, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EX04.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Vandetanibas stipriai slopina kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių nr. 2 (angl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR-2), dar vadinamų įterptą kinazės domeną turinčiais receptoriais (angl. *kinase insert domain containing receptor*, KDR), epidermio augimo faktoriaus receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) ir RET tirozino kinazes. Be to, mažesnės už mikromolines vandetanibo koncentracijos slopina kraujagyslių endotelio receptorių nr. 3 tirozino kinazę.

Vandetanibas slopina VEGF stimuliuojamą endotelio ląstelių migraciją ir proliferaciją, mažina jų išgyvenimą ir naujų kraujagyslių formavimąsi angiogenezės modeliuose *in vitro*. Be to, vandetanibas slopina epidermio augimo faktoriaus (angl. *epidermal growth factor*, EGF) stimuliuojamą EGF receptorių tirozino kinazę navikinėse ir endotelio ląstelėse. Vandetanibas slopina nuo EGFR priklausomą ląstelių proliferaciją ir mažina ląstelių išgyvenimą *in vitro*. Be to, vandetanibas slopina natūralias RET ir daugumą mutavusių, suaktyvėjusių RET formų bei reikšmingai slopina meduliarinio skydliaukės vėžio ląstelių linijų proliferaciją *in vitro*.

In vivo vandetanibas sumažino navikinių ląstelių sukeltą angiogenezę, naviko kraujagyslių laidumą ir naviko smulkiųjų kraujagyslių tankį, slopino įvairių žmogaus vėžio navikų (ksenograftų modelių) augimą užkrūčio liaukos neturinčių pelių organizme. Be to, vandetanibas slopino meduliarinio skydliaukės vėžio ksenograftų navikų augimą *in vivo*.

Tikslus vandetanibo veikimo mechanizmas gydant lokaliai progresavusį ar metastazavusį meduliarinį skydliaukės vėžį nežinomas.

Klinikinis veiksmingumas suaugusiesiems

Meduliarinio skydliaukės vėžio klinikiniai duomenys

300 mg vandetanibo ir placebo saugumui bei veiksmingumui palyginti atliktas atsitiktinės atrankos dvigubos maskuotės placebo kontroliuojamas tyrimas nr. 58. Į šį tyrimą buvo įtrauktas 331 pacientas, sirgęs neoperuojamu lokaliai progresavusiu ar metastazavusiu meduliariniu skydliaukės vėžiu. Buvo įtraukti tik tie pacientai, kurių CTN buvo ≥ 500 pg/ml (įprastiniais vienetais) arba $\geq 146,3$ pmol/l (tarptautiniais vienetais). 10 į šį tyrimą įtrauktų pacientų, vartojusių vandetanibą, ir 4 vartojusių placebo (4 % visų pacientų) būklės pagal PSO rodiklis buvo ≥ 2 . 28 (12,1 %) vandetanibą ir 10 (10,1 %) placebo vartojusių pacientų širdies funkcija buvo sutrikusi. Sutrikusi širdies funkcija buvo apibrėžta kaip anksčiau pasireiškęs širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas.

Šio tyrimo pagrindinis tikslas buvo įrodyti ilgesnį išgyvenimą neprogresuojant ligai (angl. *progression-free survival*, PFS) vartojant vandetanibą negu vartojant placebo. Antriniai vertinamosios baigties rodikliai buvo bendras objektyvaus atsako dažnis (angl. *overall objective response rate*, ORR); ligos kontrolės dažnis (angl. *disease control rate*, DCR), kurį sudarė dalinis atsakas (angl. *partial response*, PR), pilnutinis atsakas (angl. *complete response*, CR) ir bent 24 savaitių trukmės ligos stabilizavimasis (angl. *stable disease*, SD); atsako trukmė (angl. *duration of response*, DOR); laikas iki skausmo pasunkėjimo pagal BPI (angl. *Brief Pain Inventory*) stipriausio skausmo skalę ir bendras išgyvenimas (angl. *overall survival*, OS). Pagrindinis rodiklis PFS, taip pat ORR ir DCR apskaičiuoti centralizuotai atlikus nepriklausomą gautų duomenų analizę maskuotu būdu. Antriniai vertinamosios baigties rodikliai taip pat buvo biocheminis atsakas į vandetanibo poveikį palyginus su placebo pagal CTN ir CEA koncentraciją.

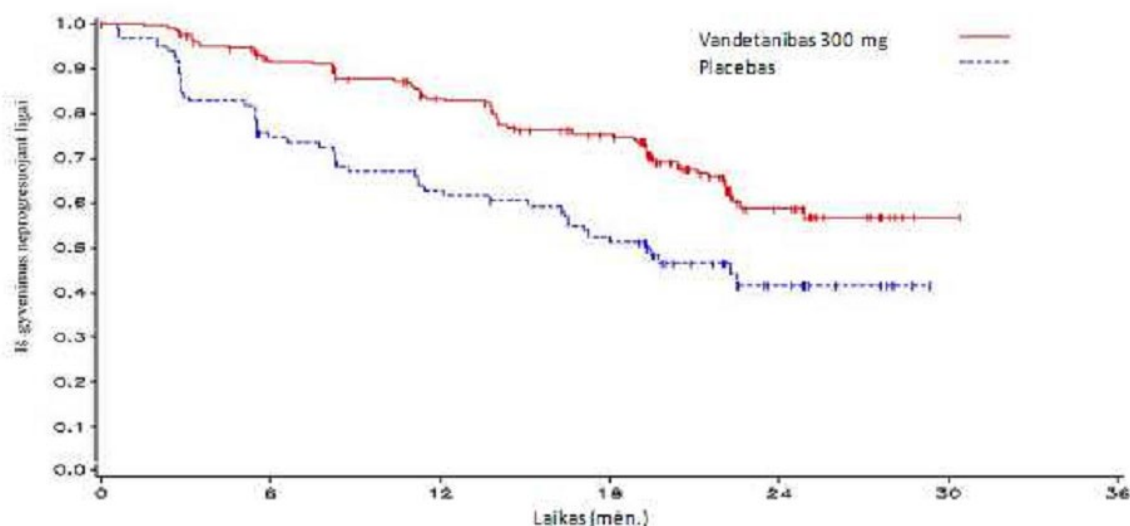
Pacientai buvo gydomi vandetanibu arba placebo, kol objektyviai buvo nustatomi ligos progresavimas. Tyrėjui nustatančius objektyvų ligos progresavimą, pacientai pasitraukdavo iš

maskuotos tyrimo fazės ir jiems būdavo siūloma vartoti vandetanibą atviroje fazėje. 28 iš 231 pacientų (12,1 %) nutraukė vandetanibo ir 3 iš 99 (3 %) placebo vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių. 14 iš 28 pacientų (50 %), nustojusių vartoti vandetanibą dėl nepageidaujamų reiškinių, jo vartojimą nutraukė nemažinus dozes. 5 iš 6 vandetanibą vartojusių pacientų (83 %), kurių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, dėl nepageidaujamų reakcijų dozė buvo sumažinta iki 200 mg, 1 pacientui dozė teko toliau mažinti iki 100 mg.

Pirminė PFS analizė parodė statistikai reikšmingai ilgesnį PFS pacientų, atsitiktinai parinktų vartoti vandetanibą, palyginus su vartojusiais placebo: (santykinė rizika (angl. *Hazard Ratio*, HR) = 0,46; 95 % pasikliautinis intervalas (angl. *Confidence Interval*, CI) = 0,31–0,69, p = 0,0001.

Pacientų, atsitiktinai parinktų vartoti vandetanibą, PFS mediana nebuvo pasiekta, tačiau remiantis iki 43 procentilės gautų duomenų statistiniu modeliavimu, numatoma jų PFS mediana yra 30,5 mėn. (95 % pasikliautinis intervalas – nuo 25,5 iki 36,5 mėn.). Pacientų, atsitiktinai parinktų vartoti placebo, PFS mediana buvo 19,3 mėn. Po 12 mėn. gyvi ir be ligos progresavimo buvo 192 (83 %) vandetanibo ir 63 (63 %) placebo grupės pacientai. Iš viso ligos progresavimas konstatuotas 73 (32 %) vandetanibą vartojusiems pacientams: 64 (28 %) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), o 9 (4 %) mirė neprogresavus ligai. PFS analizė atlikta remiantis likusių 158 pacientų (68 %) duomenimis. Placebo grupėje iš viso ligos progresavimas konstatuotas 51 (51 %) pacientų: 46 (46 %) pagal RECIST kriterijus, o 5 (5 %) mirė neprogresavus ligai. PFS analizė atlikta remiantis likusių 49 pacientų (49 %) duomenimis.

1 paveikslas. PFS prognozė pagal Kaplan-Meier



mėn.	0	6	12	18	24	30	36
n (vandetanibas)	231	196	169	140	40	1	0
n (placebas)	100	71	57	45	13	0	0

y ašis – išgyvenimas neprogresuojant ligai (PFS); x ašis – laikas (mėn.); n (vandetanibas) – riziką turėjusių pacientų, kurie vartojo vandetanibą, skaičius; n (placebas) – riziką turėjusių pacientų, kurie vartojo placebo, skaičius.

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

PFS	N	PFS mediana	HR	95 % CI	p reikšmė
Vandetanibas 300 mg	73/231 (32 %)	nepasiekta (numatoma – 30,5 mėn.)	0,46	0,31, 0,69	0,0001

Placebas	51/100 (51 %)	19,3 mėn.			
----------	------------------	-----------	--	--	--

Išgyvenimo būklė ir galutinio bendrojo išgyvenimo mediana (81,6 mėnesio vandetanibo grupėje ir 80,4 mėnesio placebo grupėje) buvo panaši abiejose gydymo grupėse. Statistiškai reikšmingo bendrojo išgyvenimo skirtumo nebuvo (santykinė rizika 0,99, 95,002 % CI 0,72, 1,38, $p = 0,9750$). Rezultatus reiktų vertinti atsargiai, nes didelis procentas pacientų iš placebo grupės pradėjo atviru būdu vartoti vandetanibą (79,0 % [79 iš 100] pacientų).

Dauguma (95 %) pacientų sirgo metastazavusiu vėžiu. 14 vandetanibą ir 3 placebo vartoję pacientai sirgo tik neoperuojamu lokaliai progresavusiu vėžiu. Vandetanibo vartojimo neoperuojamu lokaliai progresavusiu nemetastazavusiu vėžiu sergantiems pacientams patirties yra nedaug.

Statistikai reikšmingai palankesnis vandetanibo poveikis nustatytas pagal antrinius įverčius – atsako dažnį, ligos kontrolės dažnį ir biocheminį atsaką.

3 lentelė. Kitų veiksmingumo duomenų, gautų tyrimo nr. 58 metu, santrauka

BENDRAS ATSAKO DAŽNIS ^a	N	Atsako dažnis	OR ^b	95 % CI	p reikšmė
Vandetanibas 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Placebas	13/100	13 %			
LIGOS KONTROLĖS DAŽNIS ^a	N	Atsako dažnis	OR ^b	95 % CI	p reikšmė
Vandetanibas 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebas	71/100	71 %			
CTN atsakas	N	Atsako dažnis	OR ^b	95 % CI	p reikšmė
Vandetanibas 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Placebas	3/100	3 %			
CEA atsakas	N	Atsako dažnis	OR ^b	95 % CI	p reikšmė
Vandetanibas 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Placebas	2/100	2 %			
BENDRASIS IŠGYVENIMAS	N	VI mediana	SR^c	95 % CI	p reikšmė
Vandetanibas 300 mg	116/231	81,6 mėnesio	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebas	52/100	80,4 mėnesio			

^a Bendras atsako dažnis = pilnutinio + dalinių atsakų dažnis. Ligos kontrolės dažnis = atsako dažnis + stabilios ligos po 24 savaičių dažnis. Įtrauktųjų į tyrimą (angl. *intent-to-treat*, ITT) analizei imti duomenys pacientų, vartojusių vandetanibą prieš ligos progresavimą atviroje fazėje centralizuotos analizės duomenimis.

^b OR = Odds santykis. Reikšmė > 1 rodo palankesnę vandetanibo poveikį. Analizė atlikta naudojant logistinės regresijos modelį, kurio vienintelis veiksnys buvo gydymas.

^c SR = santykinė rizika. Reikšmė < 1 rodo palankesnę vandetanibo poveikį. Analizė atlikta naudojant logistinės regresijos modelį, kurio vienintelis veiksnys buvo gydymas.

N = įvykių skaičius / atsitiktinai parinktų pacientų skaičius.

Statistikai reikšmingai palankesnis vandetanibo poveikis nustatytas ir pagal antrinę įvertį – laiką iki skausmo sustiprėjimo, kurį sudarė stipriausio skausmo rodiklis pagal trumpo skausmo vertinimo (angl. *Brief Pain Index*, BPI) skalę ir opioidinių analgetikų vartojimas (vandetanibas – 49 %, placebo – 57 %, HR – 0,61 [97,5 % CI – 0,43–0,87], $p < 0,006$; atitinkamai 8 ir 3 mėn.). Statistikai reikšmingo skirtumo pagal vertinamąją įvertį – viduriavimą, apibūdintą kaip tuštinimosi dažnis, – nenustatyta.

RET mutacijų būklė

Kartotinė RET mutacijų būklės analizė tyrimo nr. 58 metu

Tyrimo nr. 58 metu RET mutacijų būklė iš pradžių tirta naudojant polimerazės grandinės reakcija (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) pagrįstą amplifikacinį refraktorinių mutacijų sistemos (angl.

Amplification Refractory Mutation System, ARMS) mėginį M918T mutacijai nustatyti ir tiesioginį DNR sekvenavimą (sekos nustatymą) DNR 10, 11, 13, 14, 15 ir 16 egzono (M918T mutacijos vietos) mutacijoms nustatyti tiriant visus sporadiniu meduliariniu skydliaukės vėžiu sergančius pacientus, kurių DNR turėta (297/298). Atliekant kartotinę mėginių, kuriuose M918T mutacijos nenustatyta, analizę, RET sekos buvo pagausintos naudojant įprastą *Agilent SureSelect* reagentą ir sekų nustatymas buvo atliktas naudojant *Illumina* sekų nustatymo prietaisą. Duomenų apdirbimas ir automatinis RET variantų identifikavimas buvo atliekami naudojant *Broad Genome Analysis ToolKit* (GATK) paketą, o bet koks sunkus atvejis buvo įvertinamas rankiniu būdu naudojant *Broad Integrative Genomics Viewer* (IGV).

Iš pradžių M918T mutacijų nebuvo nustatyta 79 pacientams. Iš šių 79, 69 audinių mėginys buvo pakankamas, kad būtų galima atlikti *post-hoc* kartotinę RET mutacijos būklės analizę remiantis naujais turimais tyrimais. Dauguma pacientų buvo iš naujo priskirti turintiems RET mutaciją (52/69), o 17/69 pacientams RET mutacijos (M918T ar kitokios) nenustatyta (11 gydyti vandetanibu ir 6 gydyti placebo). Pacientai, kurie iš naujo buvo priskirti turintiems RET mutaciją (N = 52), buvo apibendrinti su tais 187 pacientais, kurie iš pradžių buvo identifikuoti kaip turintys RET mutaciją, todėl bendras RET mutaciją turinčių pacientų skaičius tapo 239 (172 gydyti vandetanibu ir 67 gydyti placebo). Rezultatai buvo paremti koduota centrine vaizdų peržiūra.

4 lentelė. Veiksmingumo vertinamosios baigtys RET mutacijų turintiems pacientams

Veiksmingumo vertinamosios baigtys (vandetanibą lyginant su placebo)	RET mutacijų turėję pacientai (n = 239)
Objektyvaus atsako dažnis	51,7 %, palyginti su 14,9 %
Veiksmingumo vertinamosios baigties PFS HR rodiklis (95 % pasikliautinis intervalas)	0,46 (0,29, 0,74)
2 metų PFS dažnis	55,7 %, palyginti su 40,1 %

Klinikinis veiksmingumas vaikams:

I/II fazės viename centre vykstančiame, atviraime, vienos tiriamosios grupės tyrime (tyrimas IRUSZACT0098) buvo vertinamas vandetanibo aktyvumas 16 pacientų, sergančių nerezekuojamu, vietiniu vėlyvos stadijos arba turinčiu metastazių paveldimu meduliariniu skydliaukės vėžiu. Tyrimo pradžioje pacientų charakteristikos buvo tokios: amžiaus vidurkis 14,2 metų (intervalas – nuo 9 iki 17 metų), 50 % iš jų – merginos, 50 % – vaikinai, 93,8 % iš jų – baltieji, 26,7 % – ispanų kilmės, 6,3 % – juodaodžiai. Daugumai pacientų (81,3 %) prieš patenkant į tyrimą buvo atlikta dalinė ar visiška tiroidektomija. Pradinė vandetanibo dozė buvo 100 mg/m² per parą visiems pacientams, išskyrus vieną pacientą, kuriam gydymas buvo pradėtas nuo 150 mg/m² per parą dozės. Esant geram pirmųjų 1 ar 2 gydymo ciklų toleravimui (1 ciklas = 28 dienos), likusiems pacientams gydymas buvo tęsiamas 100 mg/m² doze. Pagal RECIST v 1.0, pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo ORR. Stebėtas tikslas buvo atsako dažnis – 43,8 %, visais atvejais tai buvo dalinis atsakas. 31,3 % pacientų mažiausiai 8 savaites liga buvo stabili. Ligos kontrolės dažnis, įtraukiant geriausią atsaką arba > 24 savaites stabilios ligos atvejus, buvo 75,0 %. Šiame tyrime patirties Caprelsa gydant 5–8 metų vaikus nėra.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartotas vandetanibas absorbuojamas lėtai, didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo trukmės mediana paprastai būna 6 val. (diapazonas 4–10 val.). Kartotinai vartojamo

vandetanibo akumuliacija sudaro maždaug 8 kartus, o pusiausvyrinė būklė susidaro maždaug po 2 mėn.

Pasiskirstymas

Vandetanibas jungiasi prie žmogaus serumo albumino ir alfa-1 rūgščiojo glikoproteino, *in vitro* prisijungusio prie baltymų jo būna apie 90 %. *Ex vivo* plazmos mėginiuose, paimtuose iš storosios ir tiesios žarnos vėžiui sergančių pacientų esant pusiausvyrinei ekspozicijai vartojus 300 mg 1 kartą per parą, prisijungusio prie baltymų vandetanibo buvo vidutiniškai 93,7 % (diapazonas – 92,2–95,7 %). Vandetanibo 300 mg dozės farmakokinetikai meduliariniu skydliaukės vėžiui sergančių pacientų organizme būdingas maždaug 7450 l pasiskirstymo tūris.

Biotransformacija

Pavartojus per burną ¹⁴C- vandetanibo, plazmoje, šlapime ir išmatose randama nepakitusio vandetanibo ir jo metabolitų – vandetanibo N-oksido ir N-desmetilvandetanibo. Konjugatas su gliukuronidu rastas kaip antraeilis metabolitas tik išskyrose. Daugiausia N-desmetilvandetanibo susidaro veikiant CYP3A4, o vandetanibo N-oksido – veikiant flavino turintiems monooksigenazės fermentams FM01 ir FM03. N-desmetilvandetanibo ir vandetanibo N-oksido koncentracijos kraujyje sudaro atitinkamai maždaug 11 % ir 1,4 % vandetanibo koncentracijos.

Eliminacija

Vandetanibo 300 mg dozės farmakokinetikai meduliariniu skydliaukės vėžiui sergančių pacientų organizme yra būdingas maždaug 13,2 l/val. klirensas ir maždaug 19 parų pusinės eliminacijos periodas plazmoje. 21 parą po vienos ¹⁴C-vandetanibo dozės rinkus šlapimą ir išmatas, rasta apie 69 % radioaktyvumo: 44 % išmatose ir 25 % – šlapime. Išskyrimas buvo lėtas. Remiantis pusinės eliminacijos periodu plazmoje reikėtų tikėtis tolesnio išskyrimo ir po 21 paros.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Vienos dozės farmakokinetikos savanorių organizme tyrimas parodė (atitinkamai iki 1,5, 1,6 ir 2 kartų) didesnę vandetanibo ekspoziciją asmenų, kurių inkstų funkcija lengvai, vidutiniškai ir sunkiai sutrikusi, organizme, palyginus su turinčiais normalią inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Vienos dozės farmakokinetikos savanorių organizme tyrimas parodė, kad sutrikusi kepenų funkcija neturi įtakos vandetanibo ekspozicijai. Vis dėlto pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi (bilirubino koncentracija serume daugiau kaip 1,5 karto didesnė už normalią), duomenų yra nedaug (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Maisto įtaka

Maistas neturi įtakos vandetanibo ekspozicijai.

Farmakokinetika vaikų populiacijoje

Vandetanibo, skiriamo 9–17 metų amžiaus pacientams, sergantiems meduliariniu skydliaukės vėžiu, farmakokinetiniai parametrai panašūs į parametrus, nustatomus skiriant šio vaistinio preparato suaugusiems. Vandetanibo ekspozicija 5–8 metų amžiaus vaikams su indikacijomis, kurios buvo susijusios su glioma, buvo panašios į 9–18 metų amžiaus pacientų, sergančių meduliariniu skydliaukės vėžiu. Kai vaistinis preparatas vartojamas 100 mg/m² per parą doze, esant nurodytam dozavimui (pagal kūno paviršiaus plotą), vaikų organizme pasiekama panaši ekspozicija, kaip suaugusiems vartojant vaistinį preparatą po 300 mg kasdien.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nustatyta, kad potencialaus mutageninio ar klastogeninio poveikio vandetanibas neturi.

Iki 9 mėn. trukmės kartojamų dozių toksiškumo tyrimų metu šunims pasireiškė vėmimas, kūno svorio netekimas ir viduriavimas, jauniems šunims – augimo kremzlių displazija, žiurkėms rasta atvirų augimo plokštelių. Taip pat pastebėtas poveikis žiurkių dantims, inkstams ir odai. Šių pokyčių rasta

buvus klinikai reikšmingoms koncentracijoms plazmoje, jie paprastai praeidavo per 4 savaites po vaistinio preparato vartojimo nutraukimo ir buvo susiję su kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (angl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) arba EGFR slopinimu.

Kitų tyrimų metu pastebėtas srovės žmogaus kalio jonų kanalų genų (angl. *human ether-à-go-go related gene*, hERG) koduojamais kanalais slopinimas ir pailgėjęs šunų koreguotas QT intervalas. Taip pat nustatytas padidėjęs žiurkių ir šunų sistolinis ir diastolinis kraujospūdis. Vandetanibas sulėtina pelių žaizdų gijimą, bet jo nesustabdo. Citotoksiškumo tyrimas *in vitro* parodė galimą fototoksinį vandetanibo poveikį. Atliekant tyrimus su gyvūnų žaizdų gijimo modeliais, sumažėjo pelių, kurioms buvo duodama vandetanibo, atsparumas odos vientisumo pažeidimui palyginus su kontroline grupe. Dėl to manytina, kad vandetanibas sulėtina žaizdų gijimą, bet jo nesustabdo. Kiek laiko turėtų praeiti iki planinės operacijos baigus vartoti vandetanibą, kad būtų išvengta su sulėtėjusiu žaizdų gijimu susijusių pavojų, nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu atlikus operacijų nedideliame vandetanibą vartojusių pacientų skaičiui, pranešimų apie su žaizdų gijimu susijusias komplikacijas negauta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Poveikio žiurkių patinų vislumui tyrimo metu patelės, kurioms vandetanibo nebuvo skirta, buvo poruojamos su patiniais, kuriems vandetanibo buvo skiriama, ir poveikio poravimuisi ar vislumui nepastebėta; vis dėlto tame pačiame tyrime buvo pastebėtas nedidelis gyvų embrionų skaičiaus sumažėjimas ir vaikingumo nutrūkimo prieš implantaciją padažnėjimas. Poveikio patelių vaisingumui tyrimas parodė polinkį didesniai rušos ciklo nereguliarumui, nežymų pastojimų skaičiaus sumažėjimą ir padidėjusį nesėkmingų implantacijų skaičių. Su žiurkėmis atliktas kartojamų dozių toksinio poveikio tyrimas parodė sumažėjusį geltonkūnių kiekį žiurkių, kurioms 1 mėn. buvo duodama vandetanibo, kiaušidėse.

Toksinis poveikis žiurkių embrionui ir vaisiui pasireiškė vaisių žuvimu, sulėtėjusiu vystymuisi, širdies kraujagyslių anomalijomis ir ankstyvu kai kurių kaukolės kaulų kaulėjimu. Tiriant poveikį žiurkių prenataliniam ir ponataliniam vystymuisi, toksinį poveikį patelei sukeliančios vandetanibo dozės, duotos vaikingumo ir (ar) laktacijos laikotarpio metu, padažnino vaisių žuvimus iki atsivedimo ir sulėtino ponatalinį jauniklių augimą. Vandetanibo išskiriama į žiurkių pieną ir randama jo gaunančių žiurkių žindomų jauniklių plazmoje.

Kancerogeniškumas

6-ųjų mėnesių trukmės kancerogeniškumo tyrimas su rasH2 transgeninėmis pelėmis potencialaus vandetanibo kancerogeninio poveikio neparodė. 2-ųjų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo su žiurkėmis metu buvo nustatytas mažas išgyvenamumas didelės dozės gaunančių patelių grupėje ir ribotos vandetanibo ekspozicijos gyvūnams, tačiau likusiems gyvūnams kancerogeninio poveikio nepastebėta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas

Mikrokristalinė celiuliozė

Krospovidonas (A tipo)

Povidonas (K 29-32)

Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė

Makrogolis (300)

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės, užlydytos aliuminine folija. Pakuotėje yra 30 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registracijos data 2012 m. vasario 17 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. lapkričio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas CAPRELSA kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos būdą, platinimo būdą ir bet kokius kitus programos aspektus su nacionaline įgaliotąja institucija.

Registruotojas užtikrins, kad visose šalyse narėse, kuriose prekiaujama CAPRELSA, visiems sveikatos priežiūros specialistams, pacientams / globėjams, kurie tikėtinais skirs, išduos ir vartos CAPRELSA, būtų pateikta **mokomoji pakuotė**, kurioje yra:

Sveikatos priežiūros specialistams

- preparato charakteristikų santrauka (PCS);
- mokomoji medžiaga, įskaitant:
 - svarbią informaciją apie rimtą su CAPRELSA susijusią riziką:
 - koreguoto QT intervalo pailgėjimą ir *torsades de pointes*,
 - užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromą (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES),
 - dantų ir kaulų vystymosi anomalijas vaikams,
 - vaistinio preparato vartojimo klaidas vaikams,
 - dozavimo vaikams ir stebėjimo vadovas gydytojui;
- dozavimo ir stebėjimo vadovas vaikams ir paciento globėjams;
- pakuotės lapelis;
- paciento įspėjamoji kortelė.

Pacientams / globėjams

- dozavimo ir stebėjimo vadovas vaikams ir paciento globėjams;
- pakuotės lapelis;
- paciento įspėjamoji kortelė.

Mokomojoje medžiagoje, skirtoje sveikatos priežiūros specialistams, turi būti šie pagrindiniai elementai:

Koreguoto QT intervalo pailgėjimas ir *torsades de pointes*

- CAPRELSA ilgina koreguotą QT intervalą, gali sukelti *torsades de pointes* ir staigią mirtį;
- gydymo CAPRELSA negalima skirti pacientams:
 - kurių koreguotas QT intervalas EKG yra ilgesnis kaip 480 msek.;
 - sergantiems paveldimuoju ilgo koreguoto QT intervalo sindromu;
 - kuriems anksčiau buvo pasireiškę *torsades de pointes*, išskyrus atvejį, kai pašalinti visi *torsades de pointes* įtakoję rizikos veiksniai;
- nurodyta būtinybė registruoti EKG, tirti kalio, kalcio, magnio ir skydliaukę stimuliuojančio hormono koncentracijas serume bei situacijos, kai šie tyrimai būtini ir kada juos daryti;
- nors kartą užfiksavus ≥ 500 msek. trukmės koreguotą QT intervalą, reikia nutraukti CAPRELSA vartojimą. Vėliau, kai koreguotas QT intervalas pasidaro kaip iki gydymo ir sureguliuojami galimi elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, galima skirti mažesnę šio vaistinio preparato dozę;
- jei koreguotas QT intervalas žymiai pailgėja, bet išlieka trumpesnis kaip 500 msek., tai būtina kardiologo konsultacija;
- informacija apie vaistinius preparatus, kurių negalima arba nerekomenduojama vartoti kartu su CAPRELSA;
- paciento įspėjamosios kortelės vaidmuo ir naudojimas.

Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (angl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), taip pat vadinamas laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromu (angl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS)

- Nurodyta, kad PRES galimybę reikia įvertinti visais atvejais, kai pasireiškia traukulių, galvos skausmas, regos sutrikimų, sutrinka orientacija arba pakinta psichika. Kiekvienam pacientui, kuriam pasireiškia traukulių, sutrinka orientacija arba pakinta psichika, būtina smegenų MRT;
- būtinybė įspėti pacientus apie koreguoto QT intervalo pailgėjimo ir PRES pavojų, informuoti juos, į kokius simptomus ir požymius reikia atkreipti dėmesį, ir ką tokiu atveju daryti;
- paciento įspėjamosios kortelės vaidmuo ir naudojimas.

Dantų ir kaulų vystymosi anomalijos vaikams

- Su vaikais ir paaugliais atliktų klinikinių tyrimų metu buvo pastebėta, kad vandetanibas nebloginą linijinio augimo;

- ikiklinikinių tyrimų metu vandetanibas sukėlė nepageidaujamą poveikį audiniams, priklausantiems nuo vaskuliarizacijos, pvz., dantų ir augimo plokštelių;
- būtinybė atidžiai stebėti, ar vaikams neatsiranda dantų ir kaulų anomalijų.

Vaistinio preparato vartojimo klaidos vaikams

Dozavimo vaikams ir stebėjimo vadovą gydytoji turi sudaryti toliau išvardyti pagrindiniai elementai:

- kaip apskaičiuojama CAPRELSA dozė vaikams ir paaugliams;
- dozavimo režimas pagal paciento kūno paviršiaus plotą (KPP), įskaitant dviejų savaičių dozavimo režimo pagal KPP atvaizdavimą;
- kaip vartojamas ar skiriamas CAPRELSA;
- nurodymai vaikams ir globėjams, kaip naudotis dozavimo ir stebėjimo vadovu bei dienyne.

Dozavimo ir stebėjimo vadove pacientams ir paciento globėjams turi būti toliau išvardyti pagrindiniai elementai:

- kas yra CAPRELSA ir ką jis gydo, kaip vartoti;
- kaip apskaičiuojama CAPRELSA dozė;
- kokie yra su CAPRELSA susiję šalutiniai poveikiai ir kuriuos iš jų reikia stebėti;
- kaip naudoti dienyne lentelę (įskaitant užpildyto dienyne pavyzdžius);
- bendras 14 dienų dienyne ir tuščios dienyne kopijos.

Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti toliau išvardyti pagrindiniai elementai:

- informacija apie koreguoto QT intervalo pailgėjimą bei *torsades de pointes* ir užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromą (PRES);
- požymiai ir simptomai, dėl kurių reiktų sunerinti, ir kada kreiptis į SPS;
- nurodymas nenutraukti CAPRELSA vartojimo ar nekeisti dozės, nepasitarus su vaistinį preparatą skiriančiu gydytoju;
- kontaktiniai CAPRELSA skiriančio gydytojo duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Caprelsa 100 mg plėvele dengtos tabletės
vandetanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg vandetanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/749/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Caprelsa 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Caprelsa 100 mg tabletės
vandetanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Caprelsa 300 mg plėvele dengtos tabletės
vandetanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 300 mg vandetanibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/749/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Caprelsa 300 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Caprelsa 300 mg tabletės
vandetanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Sanofi B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Caprelsa 100 mg plėvele dengtos tabletės

Caprelsa 300 mg plėvele dengtos tabletės

vandetanibas (*vandetanibum*)

Jums bus duotas ne tik šis lapelis, bet taip pat paciento įspėjamoji kortelė su svarbia saugumo informacija, kurią būtina žinoti prieš pradėdant vartoti Caprelsa ir vartojant šį vaistą.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio ir paciento įspėjamosios kortelės, nes vėl gali prireikti juos perskaityti.
- Svarbu, kad gydymo metu įspėjamąją kortelę turėtumėte su savimi.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Caprelsa ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Caprelsa
3. Kaip vartoti Caprelsa
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Caprelsa
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Caprelsa ir kam jis vartojamas

Caprelsa vartojamas gydyti suaugusiesiems ir vaikams nuo 5 metų ir vyresniems:

Sergantiems tam tikro tipo meduliariniu skydliaukės vėžiu su nustatyta vadinamąja pertvarkymo transfekcijos būdu (*RET*) mutacija, jeigu negalima operuoti arba jeigu vėžys išplito į kitas kūno dalis.

Caprelsa lėtina naujų naviko (vėžio) kraujagyslių augimą. Dėl to sutrinka naviko aprūpinimas maisto medžiagomis ir deguonimi. Be to, Caprelsa gali tiesiogiai veikti vėžio ląsteles ir jas sunaikinti arba sulėtinti jų augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Caprelsa

Caprelsa vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija vandetanibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu turite širdies sutrikimą, vadinamą įgimtu ilgo koreguoto QT intervalo sindromu, matomą elektrokardiogramoje (EKG);
- jeigu Jūs žindote kūdikį;
- jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų: arseną, cisapridą (jis vartojamas nuo rėmens), eritromiciną į veną arba moksifloksaciną (jį vartojama infekcinėms ligoms gydyti), toremifeną (jis vartojamas krūties vėžiui gydyti), mizolastiną (jis vartojamas alergijai gydyti), IA ir III klasių antiaritminių vaistų (jį vartojama širdies ritmui reguliuoti).

Nevartokite Caprelsa, jeigu turite kurią nors iš aukščiau išvardytų problemų. Jeigu abejojate, pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Caprelsa:

- jeigu esate jautrus (jautri) saulei. Kai kurie Caprelsa vartojantys žmonės pasidaro jautresni saulei. Dėl to nuo saulės galima nudegti. Vartojant Caprelsa, išėjus iš patalpų visada reikia saugotis, kad nepaveiktų saulė – pasitepti apsauginiu kosmetiniu preparatu nuo saulės ir dėvėti drabužius;
- jeigu Jūsų kraujospūdis padidėjęs;
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas;
- jeigu Jums reikia atlikti chirurginę procedūrą. Gydytojas gali nuspręsti laikinai nutraukti gydymą Caprelsa, jei Jums bus atliekama didelės apimties chirurginė procedūra, nes Caprelsa gali paveikti žaizdos gijimą. Kai bus nustatyta, kad žaizda gyja tinkamai, gydymą Caprelsa bus galima atnaujinti;
- jeigu vartojate vaistų skydliaukės vėžio sukeltoms kaulų komplikacijoms išvengti arba nuo osteoporozės;
- jeigu Jums yra inkstų sutrikimų.

Pranešta apie su vandetanibo vartojimu susijusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SNJ) / toksinę epidermio nekrolizę (TEN). Jei pastebėsite bet kokių su šiomis sunkiomis odos reakcijomis susijusių simptomų, kurie yra aprašyti 4 skyriuje, nutraukite Caprelsa vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į medikus.

Prieš pradėdant gydymą Caprelsa reikės nustatyti Jūsų vėžio *RET* būklę.

Kraujo ir širdies stebėjimas:

Jūsų gydytojas arba slaugytoja turi daryti kalio, kalcio, magnio ir skydliaukę stimuliuojančio hormono kraujyje kiekio bei širdies elektrinio aktyvumo tyrimus (pastarasis vadinamas elektrokardiograma – EKG). Šiuos tyrimus reikia daryti:

- prieš pradėdant vartoti Caprelsa;
- reguliariai gydymosi Caprelsa laikotarpiu:
 - praėjus 1, 3 ir 6 savaitėms nuo Caprelsa vartojimo pradžios;
 - praėjus 12 savaitių nuo Caprelsa vartojimo pradžios;
 - vėliau kas 3 mėn.;
 - jeigu gydytojas arba vaistininkas pakeičia Jūsų vartojamą Caprelsa dozę;
 - pradėjus vartoti širdį veikiančių vaistų;
 - gydytojui arba vaistininkui nurodžius.

Vaikams

Caprelsa negalima duoti jaunesniems kaip 5 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Caprelsa

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto ir augalinius, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Caprelsa gali turėti įtakos kai kurių kitų vaistų veikimui, o kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Caprelsa veikimui.

Pasakyti gydytojui arba vaistininkui ypač svarbu, jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų:

- itraconazolą, ketokonazolą, ritonavirą, klaritromiciną, rifampiciną arba moksifloksaciną (jie vartojami infekcinėms ligoms gydyti);
- karbamazepiną arba fenobarbitalį (vartojami apsaugojimui nuo traukulių);
- ondansetroną (vartojamas pykinimui ir vėmimui slopinti);
- cisapridą (vartojamas rėmeniui malšinti), pimozidą (vartojamas nekontroliuojamiems pasikartojantiems kūno judesiams ir nekontroliuojamiems kalbos protrūkiams slopinti), halofantriną arba lumefantriną (vartojamas maliarijai gydyti);
- metadoną (jis vartojamas piktnaudžiavimui vaistais gydyti), haloperidolį, chlorpromaziną, sulpiridą, amisulpiridą arba zuklopentiksoli (jį vartojama psichikos ligoms gydyti);
- pentamidiną (jis vartojamas infekcinėms ligoms gydyti);

- vitamino K antagonistų ir dabigatrano, kurie dažnai vadinami kraują skystinančiais vaistais;
- ciklosporiną, takrolimužą (vartojami norint išvengti persodinto organo atmetimo), digoksiną (vartojamas nereguliariems širdies susitraukimams šalinti) arba metforminą (vartojamas cukraus kiekiui kraujyje reguliuoti);
- protonų siurblio inhibitorių (jų vartojama nuo rėmens).

Šią informaciją taip pat rasite paciento išpėjamojoje kortelėje, kurią Jums davė gydytojas. Svarbu visada turėti šią kortelę ir parodyti ją savo partneriui (-ei) ar globėjams.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Tai svarbu dėl to, kad Caprelsa gali pakenkti dar negimusiam vaikui. Apie Caprelsa vartojimo šiuo laikotarpiu naudą ir riziką Jums papasakos gydytojas.

- Jeigu galite pastoti, būtinai taikykite veiksmingą kontracepciją Caprelsa vartojimo laikotarpiu ir dar bent 4 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės. Jeigu esate vaisingas vyras, būtinai taikykite veiksmingą kontracepciją Caprelsa vartojimo laikotarpiu ir dar bent 4 mėn. po paskutinės šio vaisto dozės.

Vartojant Caprelsa negalima žindyti, kad būtų saugus kūdikis.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuoti ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai. Neužmirškite, kad Caprelsa gali sukelti nuovargio pojūtį, silpnumą ir neryškų matymą.

3. Kaip vartoti Caprelsa

Vartojimas suaugusiesiems

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama dozė yra 300 mg kiekvieną dieną.
- Gerkite Caprelsa kasdien maždaug tuo pačiu laiku.
- Caprelsa galima gerti valgant arba kitu metu.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Gydytojas pasakys, kiek Caprelsa tablečių reikia duoti Jūsų vaikui. Kiek Caprelsa duoti, priklausys nuo Jūsų vaiko kūno svorio ir ūgio. Bendra paros dozė vaikams neturi viršyti 300 mg. Jūsų vaikui gydymas bus skiriamas vartojant dozę kartą per parą, kas antrą parą ar kartojant 7 dienų planą, kaip nurodyta dozavimo vadove, kurį Jums davė gydytojas. Šį dozavimo vadovą svarbu saugoti ir parodyti savo globėjui.

Jeigu Jums sunku nuryti tabletę

Jeigu Jums sunku nuryti tabletę, tai galite ją sumaišyti su vandeniu kaip nurodyta toliau:

- įsipilkite pusę stiklinės neputojančio (negazuoto) vandens. Pilkite tik vandenį – kiti skysčiai netinka;
- įmeskite tabletę į vandenį;
- pamaišykite vandenį, kol tabletė jame disperguosis (suirs). Tai gali trukti apie 10 minučių;
- paskui tuoj pat išgerkite.

Kad vaisto neliktų, dar kartą įpilkite pusę stiklinės vandens ir išgerkite jį.

Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, visada apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas gali patarti sumažinti arba padidinti Caprelsa dozę (pvz., vartoti dvi 100 mg tabletes arba vieną 100 mg tabletę).

Be to, gydytojas gali skirti kitų vaistų Jums pasireiškusiam šalutiniam poveikiui palengvinti. Caprelsa šalutinis poveikis išvardytas 4 skyriuje.

Ką daryti pavartojus per didelę Caprelsa dozę

Išgėrę daugiau Caprelsa negu skirta, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į ligoninę.

Pamiršus pavartoti Caprelsa

Ką daryti užmiršus išgerti tabletę priklauso nuo to, kiek liko laiko iki kitos dozės.

- **Iki kitos dozės likus 12 val. ar daugiau,** užmirštą tabletę išgerkite iš karto prisiminę, o kitą dozę gerkite įprastu laiku.
- **Iki kitos dozės likus mažiau kaip 12 val.,** užmirštą dozę praleiskite, o kitą gerkite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių iš karto) norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, gydytojas gali patarti sumažinti Caprelsa dozę. Be to, jis gali skirti kitų vaistų šalutiniam poveikiui palengvinti.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių šalutinių poveikių, kadangi Jums gali reikėti skubaus gydymo:

- silpnumą, svaigulį arba širdies ritmo pokyčių. Šie sutrikimai gali rodyti pakitusį Jūsų širdies elektrinį aktyvumą. Jų būna 8 % žmonių, vartojančių Caprelsa meduliariniam skyd liaukės vėžiui gydyti. Jų pasireiškus gydytojas gali rekomenduoti sumažinti Caprelsa dozę arba nutraukti jo vartojimą. Nedažnai atvejais Caprelsa vartojantiems pacientams pasireiškė gyvybei pavojingų širdies ritmo sutrikimų;
- nutraukite Caprelsa vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į medikus, jei pastebėsite bet kurį iš šių simptomų: rausvos, nepakilusios, į taikinių panašios dėmės ar ratu einančios juostos (dažnai su centre esančia pūsle) ant liemens, odos lupimasis ar opų atsiradimas burnoje, gerklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse. Prieš tokių sunkių odos išbėrimą gali pasireikšti karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);
- stiprus viduriavimas;
- stiprus arba staiga sustiprėjęs dusulys, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu ar aukšta temperatūra (karščiavimu). Šie sutrikimai gali rodyti plaučių uždegimą, vadinamą intersticine plaučių liga. Ji pasireiškia nedažnai (rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), tačiau gali kelti pavojų gyvybei;
- traukuliai, galvos skausmas, sutrikusi orientacija ar pasunkėjęs dėmesio sutelkimas. Šie sutrikimai gali rodyti būklę, vadinamą laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromu. Nutraukus Caprelsa vartojimą, jis dažniausiai praeina. Laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas pasireiškia nedažnai (rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Pastebėję bet kurį iš aukščiau išvardytų šalutinių poveikių, apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas. Jūsų gydytojas gali skirti vaistą jam gydyti. Jeigu pradėjote stipriai viduriuoti, tai tuoj pat pasakykite gydytojui;
- pilvo skausmas;
- odos išbėrimas ar spuogai;
- depresija;
- nuovargis;

- pykinimas;
- skrandžio sutrikimai (dispepsija);
- nagų sutrikimai;
- vėmimas;
- apetito stoka (anoreksija);
- silpnumas (astenija);
- aukštas kraujospūdis (gydytojas gali skirti vaistų jam mažinti);
- galvos skausmas;
- labai didelis nuovargis;
- sutrikęs miegas (nemiga);
- šnervių (nosies gleivinės) uždegimas;
- pagrindinių link plaučių vedančių kvėpavimo oro takų uždegimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos;
- šlapimo takų infekcijos;
- odos nejautra ar dilgčiojimas;
- nenormalūs pojūčiai odoje;
- svaigulys;
- skausmas;
- skysčio pertekliaus sukeltas patinimas (edema);
- akmenys ar kalcio nuosėdos šlapimo takuose (nefrolitiazė);
- neryškus matymas, kuris gali atsirasti dėl nežymių pokyčių akyje (ragenos drumsties);
- odos jautrumas šviesai. Vartojant Caprelsa išėjus iš patalpų visada reikia saugotis, kad nepaveiktų saulė – pasitepti kremu nuo saulės ir dėvėti drabužius.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skysčių netekimas (dehidracija);
- labai aukštas kraujospūdis;
- svorio netekimas;
- insultas ar kitos būklės dėl nepakankamo smegenų aprūpinimo krauju;
- tam tikras plaštakų ir pėdų išbėrimas (plaštakų ir pėdų sindromas);
- burnos perštėjimas (stomatitas);
- sausa burna;
- pneumonija;
- toksinai kraujyje (infekcijos komplikacija);
- gripas;
- šlapimo pūslės uždegimas;
- nosies ančių (sinusų) uždegimas;
- balso aparato (gerklų) uždegimas;
- folikulų, ypač plaukų, uždegimas;
- šunvotė;
- grybelių infekcija;
- inkstų infekcija;
- organizmo skysčių netekimas (dehidracija);
- nerimas;
- drebulys;
- mieguistumas;
- alpimas;
- sutrikusi pusiausvyra;
- padidėjęs akispūdis (glaukoma);
- kraujo atkosėjimas;
- plaučių uždegimas;
- pasunkėjęs rijimas;
- vidurių užkietėjimas;
- skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas);

- kraujavimas virškinimo trakte;
- tulžies akmenys (cholelitiazė);
- skausmingas šlapinimasis;
- inkstų nepakankamumas;
- dažnas šlapinimasis;
- staiga atsirandantis noras šlapintis;
- karščiavimas;
- kraujavimas iš nosies;
- sausa akis;
- akių suerzinimas (konjunktyvitas);
- sutrikusi rega;
- ratilai;
- nesamos šviesos blyksnių jutimas (fotopsija);
- akies ragenos sutrikimas (keratopatija);
- tam tikras viduriavimas (kolitas);
- galvos ar kūno plaukų iškritimas (alopecija);
- pakitęs maisto skonis (disgeuzija).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- širdies nepakankamumas;
- kirmėlinės ataugos uždegimas (apendicitas);
- bakterijų infekcija;
- divertikulų (mažų išsipūtusių kišenių, kurių susidaro virškinimo trakte) uždegimas;
- bakterijų sukelta odos infekcija;
- pilvo sienos abscesas (pūlinys);
- bloga mityba;
- nevalingi raumenų susitraukimai (traukuliai);
- greitai vienas kitą keičiantys raumenų susitraukimai ir atsipalaidavimai (klonusai);
- smegenų pabrinkimas;
- akies lęšiuko drumstis;
- širdies susitraukimų dažnio ir ritmo sutrikimai;
- širdies nepakankamumas;
- sutrikusi plaučių funkcija;
- plaučių uždegimas į plaučius įkvėpus svetimkūnių;
- žarnų užsikimšimas;
- žarnos prakiurimas;
- išmatų nelaikymas;
- nenormali šlapimo spalva;
- per mažas šlapimo kiekis;
- sutrikęs žaizdų gijimas;
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- pūslių susidarymas ant odos (buliozinis dermatitas).

Nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos);
- kaulinio audinio irimas dėl nepakankamos kraujotakos (osteonekrozė, žandikaulio osteonekrozė);
- rausvos, nepakilusios, į taikinį panašios dėmės ar ratu einančios juostos (dažnai su centre esančia pūsle) ant liemens, odos lupimasis, opų atsiradimas burnoje, gerklėje, nosyje, lytiniuose organuose ir akyse (prieš tai gali pasireikšti karščiavimas ar į gripą panašūs simptomai). Tokios sunkios odos reakcijos gali būti pavojingos gyvybei (Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė);

- odos reakcija, pasireiškianti raudonomis odos dėmėmis ar juostomis, kurios gali atrodyti kaip taikynys ar „buliaus akis“, kai tamsiai raudoną centrą juosia šviesesni raudoni ratilai (daugiaformė eritema).

Toliau išvardytą šalutinį poveikį gali parodyti Jūsų gydytojo atliekami tyrimai:

- baltymas ar kraujas šlapime (nustatomas kraujo tyrimu);
- pakitęs širdies ritmas (nustatomas EKG). Tokiu atveju gydytojas gali nurodyti nutraukti Caprelsa vartojimą arba sumažinti jos dozę;
- kepenų ar kasos sutrikimai (nustatomi kraujo tyrimais). Dažniausiai jie simptomų nesukelia, tačiau gydytojas gali nuspręsti juos stebėti;
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje. Tokiu atveju gydytojas gali skirti prieskydinės liaukos hormono preparato ar koreguoti jo dozę;
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje;
- padidėjęs kalcio kiekis kraujyje;
- padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje;
- sumažėjęs natrio kiekis kraujyje;
- susilpnėjusi skydliaukės funkcija;
- padidėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, **nedelsdami** pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Caprelsa

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Caprelsa sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vandetanibas. Kiekvienoje tabletėje yra 100 mg arba 300 mg vandetanibo.
- Pagalbinės medžiagos yra kalcio-vandenilio fosfatas dihidratas, mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas (A tipo), povidonas (K29-32), magnio stearatas, hipromeliozė, makrogolis ir titano dioksidas (E171).

Caprelsa išvaizda ir kiekis pakuotėje

Caprelsa 100 mg – tai balta apvali plėvele dengta tabletė, vienoje pusėje turinti įspaudą „Z100“.
Caprelsa 300 mg – tai balta ovali plėvele dengta tabletė, vienoje pusėje turinti įspaudą „Z300“.

Caprelsa tiekama lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 30 tablečių.

Registruotojas

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nyderlandai

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.