

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Caprelsa 100 mg apvalkotās tabletes

Caprelsa 300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Caprelsa 100 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg vandetaniba (*vandetanibum*).

Caprelsa 300 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg vandetaniba (*vandetanibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Caprelsa 100 mg tabletes

Caprelsa 100 mg tablete ir apaļa, abpusēji izliekta, balta apvalkotā tablete ar iespaidumu „Z100” vienā pusē.

Caprelsa 300 mg tabletes

Caprelsa 300 mg tablete ir ovāla, abpusēji izliekta, balta apvalkotā tablete ar iespaidumu „Z300” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Caprelsa ir paredzēta agresīva un simptomātiska medulāra vairogdziedzera vēža (*medullary thyroid cancer; MTC*) ar gēna, kas reorganizēts transfekcijas laikā (*RET (Rearranged during transfection)*), mutāciju ārstēšanai pacientiem ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku audzēju.

Caprelsa ir paredzēta pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 5 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam, kam ir pieredze *MTC* ārstēšanā un citu pretvēža līdzekļu lietošanā, kā arī pieredze elektrokardiogrammas (EKG) izvērtēšanā.

Gēna, kas reorganizēts transfekcijas laikā (*RET*) statuss

Tā kā Caprelsa aktivitāte, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, tiek uzskatīta par nepietiekamu pacientiem, kuriem *RET* mutācija nav identificēta, *RET* mutācijas esamība jānosaka ar apstiprinātu testu pirms Caprelsa ārstēšanas uzsākšanas. Nosakot *RET* mutācijas statusu, ja iespējams, audu paraugi jāiegūst ārstēšanas uzsākšanas laikā, nevis diagnozes noteikšanas laikā.

Devas *MTC* ārstēšanai pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 300 mg vienreiz dienā ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Ja līdz nākamās devas lietošanai palikušas mazāk nekā 12 stundas, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Pacienti nedrīkst lietot dubultu devu (divas devas vienlaikus), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Devu pielāgošana pieaugušiem pacientiem ar MTC

Pirms ārstēšanas uzsākšanas rūpīgi jāizvērtē QTc intervāls. Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte pēc vispārējās blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*CTCAE - common terminology criteria for adverse events*) vai QTc intervāla pagarināšanās EKG, vandetaniba lietošana vismaz uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk ar samazinātu devu, kad toksicitāte izzudusi vai samazinājusies līdz 1. pakāpei pēc *CTCAE* (skatīt 4.4. apakšpunktu). 300 mg dienas devu var samazināt līdz 200 mg (divām 100 mg tabletēm) un tad nepieciešamības gadījumā līdz 100 mg. Pacienti atbilstoši jāuzrauga. Tā kā eliminācijas pusperiods ir 19 dienas, blakusparādības, ieskaitot pagarinātu QTc intervālu, var neizzust ātri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pediatriem pacientiem ar MTC

Dozēšanai pediatriem pacientiem jāpamatojas uz ķermeņa virsmas laukumu (KVL), izteiktu mg/m². Pediatriem pacientiem, kurus ārstē ar Caprelsa, un pacientu aprūpētājiem jāizsniedz dozēšanas vadlīnijas un viņi jāinformē par pareizu devu, kas jālieto sākotnējā devas parakstīšanas reizē un katrā nākamā devas pielāgošanas reizē. Ieteicamās devu shēmas un devu modifikācijas ir norādītas 1. tabulā.

1. tabula. Devu nomogramma pediatriem pacientiem ar MTC

KVL (m ²)	Sākuma deva (mg) ^a	Devas palielināšana (mg) ^b , ja 8 nedēļas pēc sākuma devas ir laba panesamība	Devas samazināšana (mg) ^c
0,7 - < 0,9	100 katru otro dienu	100 katru dienu	-
0,9 - < 1,2	100 katru dienu	7 dienu shēma: 100-200-100-200-100-200-100	100 katru otro dienu
1,2 - < 1,6	7 dienu shēma: 100-200-100-200-100-200-100	200 katru dienu	100 katru dienu
≥ 1,6	200 katru dienu	300 katru dienu	7 dienu shēma: 100-200-100-200-100-200-100

^a Sākuma deva ir deva, ar kuru jāuzsāk ārstēšana.

^b Klīniskajos pētījumos pediatriem pacientiem vandetaniba devas, kas lielākas par 150 mg/m², nav lietotas.

^c Pacientiem ar blakusparādībām, kam nepieciešama devas samazināšana, vandetaniba lietošana jāpārtrauc vismaz vienu nedēļu. Dozēšanu ar samazinātu devu var atsākt pēc tam, kad blakusparādības pilnīgi izzudušas.

Devu pielāgošana pediatriem pacientiem ar MTC

- Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte pēc *CTCAE* vai QTc intervāla pagarināšanās EKG, vandetaniba dozēšana vismaz uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk ar samazinātu devu, kad toksicitāte izzudusi vai samazinājusies līdz 1. pakāpei pēc *CTCAE*.
- Pacientiem, kuriem lieto sākuma devu (^a 1. tabulā), jāiesaka samazināta deva (^c 1. tabulā).
- Pacientiem, kuri lieto palielinātu devu (^b 1. tabulā), jāiesaka sākuma deva (^a 1. tabulā). Ja rodas cita 3. vai augstākas pakāpes blakusparādība vai toksicitāte pēc *CTCAE* vai QTc intervāla pagarināšanās EKG, Caprelsa dozēšana vismaz uz laiku jāpārtrauc un jāatsāk ar samazinātu devu (^c 1. tabulā), kad toksicitāte izzudusi vai samazinājusies līdz 1. pakāpei pēc *CTCAE*.
- Ja vēl rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte pēc *CTCAE* vai QTc intervāla pagarināšanās EKG, vandetaniba lietošana pavisam jāpārtrauc.

Pacients atbilstoši jānovēro. Tā kā eliminācijas pusperiods ir 19 dienas, blakusparādības, ieskaitot pagarinātu QTc intervālu, var neizzust ātri (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ilgums

Vandetanību drīkst lietot līdz slimības progresēšanai vai līdz ieguvums no ārstēšanas turpināšanas vairs neatsver tās risku, tādējādi ņemot vērā blakusparādību smagumu (skatīt 4.8. apakšpunktu) attiecībā uz audzēja statusa klīniskās stabilizācijas pakāpi.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Caprelsa nedrīkst lietot bērniem līdz 5 gadu vecumam. Caprelsa drošums un efektivitāte bērniem līdz 5 gadu vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Nav pieredzes par pediatriskiem pacientiem ar iedzimtu *MTC* līdz 9 gadu vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti vecumā no 5-18 gadiem dozēšana jāveic atbilstoši nomogrammai 1. tabulā. Klīniskajos pētījumos bērniem vandetanība devas, kas lielākas par 150 mg/m², nav lietotas.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par vandetanību lietošanu pacientiem ar *MTC*, vecākiem par 75 gadiem, ir ierobežoti.

*Nieru darbības traucējumi pieaugušiem pacientiem ar *MTC**

Farmakokinētikas pētījums brīvprātīgajiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem liecina, ka vandetanība iedarbība pēc vienreizējas devas palielinājās attiecīgi līdz 1,5, 1,6 un 2 reizēm pacientiem, kuriem sākotnēji bija viegli, vidēji smagi (kreatinīna klīrenss ≥ 30 līdz < 50 ml/min) un smagi (klīrenss zem 30 ml/min) nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskie dati liecina, ka pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem, sākuma devu nav nepieciešams mainīt. Dati par 300 mg devas lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti: 5 no 6 pacientiem deva bija jāsamazina līdz 200 mg blakusparādības “QT intervāla pagarināšanās” dēļ. Pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākuma deva jāsamazina līdz 200 mg; tomēr 200 mg devas drošums un efektivitāte nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vandetanību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti, un drošums un efektivitāte nav noteikta.

*Nieru darbības traucējumi pediatriskiem pacientiem ar *MTC**

Nav pieredzes par vandetanību lietošanu pediatriskiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ņemot vērā pieejamos datus par pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem:

- pediatriskiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem sākuma devas izmaiņas nav ieteicamas,
- pediatriskiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem jālieto samazināta deva, kā norādīts 1. tabulā. Ārstam būs nepieciešams veikt individuālu pacienta uzraudzību, īpaši pediatriskiem pacientiem ar mazu *QL*,
- vandetanību neiesaka pediatriskiem pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Vandetanību nav ieteicams lietot pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz augšējo robežu atsauces diapazonā (ARAD)); šis kritērijs neattiecas uz pacientiem ar Žilbēra slimību un pacientiem, kam alanīnaminotransferāzes (ALAT), aspartātaminotransferāzes (ASAT) un sārmainās fosfatāzes (ALP) līmenis ir vairāk nekā 2,5 reizes augstāks nekā ARAD vai vairāk nekā 5,0 reizes augstāks nekā ARAD, ja ārsts vērtē attiecībā uz metastāzēm aknās), jo dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, un drošums un efektivitāte nav noteikta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Brīvprātīgo farmakokinētikas dati liecina, ka pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem sākuma devas izmaiņas nav nepieciešamas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Caprelsa ir paredzēta iekšķīgai lietošanai. Pacienti ar rīšanas traucējumiem vandetanība tabletes var dispergēt pusglāzē negāzētā dzeramā ūdens. Citus šķidrumus nedrīkst izmantot. Tablete jāņem ūdenī bez sasmalcināšanas, jāmaisa, līdz tā disperģējas (aptuveni 10 minūtes) un pagatavotā suspensija nekavējoties jānorij. Atlikums glāzē jāsamaisa ar pusglāzi ūdens un jānorij. Šķidrumu var ievadīt arī caur nazogastrālo vai gastrostomijas zondi.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Iedzimts pagarinātā QTc intervāla sindroms.
- Pacienti ar QTc intervālu, kas lielāks par 480 ms.
- Vienlaicīga vandetanība un šādu zāļu, par kurām zināms, ka tās arī pagarina QTc intervālu un/vai izraisa *torsades de pointes*, lietošana: arsēna preparāti, cisaprīds, eritromicīns intravenozi (i.v.), toremifēns, mizolastīns, moksifloksacīns, IA un III klases antiaritmiskie līdzekļi (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nemot vērā saistītos riskus, ir svarīgi, lai ārstēšana ar vandetanību tiktu ierobežota un izmantota tikai pacientiem, kuriem tā ir patiešām nepieciešama, proti, pacientiem ar simptomātiski-agresīvu slimības gaitu. Ja slimība ir tikai simptomātiska vai tikai progresējoša, tas nav pietiekams iemesls uzskatīt, ka būtu nepieciešama ārstēšana ar vandetanību. Biomarkķieru, tādu kā kalcitonīna (*CTN*) un/vai karcinoembrionālā antigēna (*CEA*), līmeņa izmaiņu rādītājs, kā arī audzēja tilpuma izmaiņu rādītājs novērojošas nogaidīšanas laikā (*watchful waiting*) varētu palīdzēt identificēt ne tikai tos pacientus, kuriem nepieciešama ārstēšana, bet arī optimālo brīdi vandetanība terapijas uzsākšanai.

QTc intervāla pagarināšanās un *torsades de pointes*

Vandetanība 300 mg deva ir saistīta ar būtisku un no koncentrācijas atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos (vidēji 28 ms, mediāna 35 ms). Visbiežāk pirmo reizi QTc intervāla pagarināšanās notiek pirmajos 3 ārstēšanās mēnešos un turpinās līdz pirmajam notikumam pēc šī laika. Īpaši problemātisku šo QTc intervāla pagarināšanos padara vandetanība eliminācijas pusperiods (19 dienas) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot 300 mg dienā MTC ārstēšanai, apstiprinātu EKG QTc pagarināšanos līdz vairāk nekā 500 ms III fāzes pētījumā novēroja 11% pacientu. QTc intervāla pagarināšanās EKG ir atkarīga no devas. Pacientiem, kuri lietoja 300 mg vandetanība dienā, retāk ziņots par *torsades de pointes* un kambaru tahikardiju. Pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem var būt paaugstināts *torsades de pointes* risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar vandetanību nedrīkst sākt pacientiem, kuriem EKG QTc intervāls ir lielāks par 480 ms. Vandetanību nedrīkst dot pacientiem, kuriem anamnēzē ir *torsades de pointes*. Vandetanibs nav pētīts pacientiem ar kambaru aritmijām vai nesen pārciestu miokarda infarktu.

EKG, kālija, kalcija un magnija, kā arī vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmenis jānosaka terapijas sākumā, 1, 3, 6 un 12 nedēļas pēc ārstēšanas sākšanas un vēlāk ik pēc 3 mēnešiem vismaz gadu pēc tam. Šis grafiks jāpiemēro laika posmā pēc devas samazināšanas QTc intervāla pagarināšanās dēļ un pēc devas pārtraukšanas vairāk kā divas nedēļas. Šajā laikā un pēc tam atbilstoši klīniskām indikācijām jāpieraksta EKG un jāveic asins analīzes. Arī turpmāk bieži jākontrolē QTc intervāls EKG.

Kālija, magnija un kalcija līmenis serumā jāuztur normas robežās, lai mazinātu QTc intervāla pagarināšanās risku EKG. Papildu QTc intervāla, elektrolītu un nieru darbības kontrole ir īpaši nepieciešama caurejas, pastiprinātas caurejas/dehidratācijas, elektrolītu līdzsvara traucējumu un/vai nieru darbības traucējumu gadījumā. Ja QTc intervāls ievērojami pagarinās, bet saglabājas īsāks par 500 ms, jākonsultējas ar kardiologu.

Vandetanība lietošana kopā ar vielām, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu EKG, ir kontrindicēta vai nav ieteicama (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga vandetanība lietošana kopā ar ondansetronu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem vienā mērījumā QTc intervāls ir ≥ 500 ms, jāpārtrauc vandetaniba lietošana. Lietošanu var atsākt ar samazinātu devu pēc tam, kad apstiprināta QTc intervāla atgriešanās līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, un ir novērsti iespējamie elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms, PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) (atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms — RPLS (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome))

PRES ir vazogēnas zemgarozas tūskas sindroms, ko diagnosticē, veicot galvas smadzeņu MRI, un retos gadījumos tas novērots, ārstējot ar vandetanibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. PRES ir arī novērots pacientiem, kuri saņēma vandetanibu monoterapijas veidā. Šis sindroms jāapsver visiem pacientiem, kuriem ir krampji, galvassāpes, redzes traucējumi, apjukums vai psihisko funkciju izmaiņas. Visiem pacientiem, kuriem ir krampji, apjukums vai psihiskā stāvokļa izmaiņas, jāveic galvas smadzeņu MRI.

Smagas nevēlamās ādas reakcijas (Severe Cutaneous Adverse Reactions - SCARs) un citas ādas reakcijas

Saistībā ar vandetaniba lietošanu ziņots par SCARs, tostarp toksisko epidermas nekrolīzi (TEN) un Stīvensa Džonsona sindromu (SJS), kuras var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par SCARs pazīmēm un simptomiem un nepieciešamību rūpīgi novērot, vai nerodas ādas reakcijas. Ja ir aizdomas par SJS vai TEN, vandetaniba lietošana jāpārtrauc un pacients jānosūta uz specializētu nodaļu novērtēšanai un ārstēšanai. Ja SJS vai TEN tiek apstiprinātas, vandetaniba lietošana ir pilnībā jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (pēc vajadzības).

Pacientiem, kuri saņēmuši vandetanibu, novērotas fotosensitivitātes reakcijas. Jāsargājas no saules iedarbības, valkājot aizsargājošu apģērbu un/vai lietojot aizsarglīdzekli pret sauli, jo saistībā ar ārstēšanu ar vandetanibu ziņots par fototoksicitātes reakciju risku.

Vieglas līdz vidēji smagas ādas reakcijas var ārstēt simptomātiski vai samazinot zāļu devu, vai uz laiku pārtraucot to lietošanu.

Caureja

Caureja ir ar slimību saistīts simptoms, kā arī zināma vandetaniba blakusparādība. Caurejas ārstēšanai ieteicams izmantot parastos pretcaurejas līdzekļus. Daudz biežāk jākontrolē QTc intervāls un elektrolītu līmenis serumā. Ja rodas smaga caureja (3.-4. pakāpe pēc CTCAE), vandetaniba lietošana jāpārtrauc, līdz caureja mazinās. Pēc stāvokļa uzlabošanās ārstēšana jāatsāk ar samazinātu devu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana

Lietojo ar vandetanibu pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs, jāievēro piesardzība, jo ir ziņots par intrakraniālu asiņošanu.

Sirds mazspēja

Pacientiem, kuri saņēma vandetanibu, ir novērota sirds mazspēja. Pacientiem ar sirds mazspēju var būt nepieciešams uz laiku vai pavisam pārtraukt terapiju. Pārtraucot vandetaniba lietošanu, sirds mazspēja var nebūt atgriezeniska. Daži gadījumi ir bijuši letāli.

Hipertensija

Ar vandetanibu ārstētiem pacientiem novērota hipertensija, ieskaitot hipertensīvo krīzi. Jāuzrauga, vai pacientiem nerodas hipertensija un jāveic atbilstoša kontrole. Ja paaugstinātu asinsspiedienu neizdodas kontrolēt ar zālēm, vandetaniba lietošanu nedrīkst atsākt, līdz panākta asinsspiediena medikamentoza kontrole. Var būt jāsamazina deva (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Brūču dzīšanas komplikācijas

Oficiāli pētījumi par vandetaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Brūču dzīšanas traucējumi var rasties pacientiem, kuri saņem zāles, kas inhibē asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGF, vascular endothelial growth factor) signālu ceļu, un par to ziņots pacientiem, kuri saņem vandetanibu.

Lai gan pierādījumi par ārstēšanas pārtraukšanas optimālu ilgumu pirms plānotas operācijas ir ļoti ierobežoti, ir jāapsver īslaicīga vandetanība lietošanas pārtraukšana vismaz 4 nedēļas pirms plānveida operācijas, pamatojoties uz individuālo ieguvumu un riska attiecību. Lēmums atsākt vandetanība lietošanu pēc plašas ķirurģiskas iejaukšanās jāpieņem, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu par adekvātu brūču dzīšanu.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms vandetanība terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Nieru mazspēja

Zināts par nieru mazspēju pacientiem, kuri tika ārstēti ar vandetanību (skatīt 4.8. apakšpunktu "Nevēlamās blakusparādības"). Var būt nepieciešama lietošanas pārtraukšana uz laiku, devu pielāgošana vai lietošanas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vandetanība iedarbība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir palielināta. Vandetanība sākuma deva ir jāsamazina līdz 200 mg pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 līdz < 50 ml/min) un rūpīgi jākontrolē QT intervāls.

Vandetanību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (klīrenss zem 30 ml/min) (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Informācija par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, nav pieejama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Vandetanību nav ieteicams lietot pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu), jo dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti un drošums un efektivitāte nav noteikta. Brīvprātīgo farmakokinētikas dati liecina, ka pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem sākuma deva nav jāmaina (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis

Ar vandetanību ārstētiem pacientiem alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās notiek bieži. Lielākajā daļā gadījumu paaugstināšanās izzūd, turpinot ārstēšanu, citos gadījumos tā izzūd pēc 1-2 nedēļu ilga terapijas pārtraukuma. Ieteicama periodiska alanīnaminotransferāzes līmeņa kontrole.

Intersticiāla plaušu slimība

Pacientiem, kuri saņem vandetanību, ir novērota intersticiāla plaušu slimība (IPS), un daži gadījumi bijuši letāli. Ja pacientam ir ar elpceļiem saistīti simptomi, tādi kā elpas trūkums, klepus un drudzis, vandetanība lietošana jāpārtrauc un nekavējoties jāuzsāk izmeklēšana. Ja IPS diagnoze ir apstiprināta, vandetanība lietošana jāpārtrauc pavisam un pacients atbilstoši jāārstē.

CYP3A4 induktori

Jāizvairās no vandetanība lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (tādiem kā rifampicīns, divšķautņu asinszāle, karbamazepīns, fenobarbitāls) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kalcitonīna (CTN) līmenis mazāks par 500 pg/ml

Vandetanība terapijas ieguvums pacientiem, kuriem CTN līmenis ir mazāks par 500 pg/ml, nav noteikts, tādēļ lietošana pacientiem, kuriem CTN līmenis ir < 500 pg/ml, rūpīgi jāapsver ar vandetanība terapiju saistīto risku dēļ.

Pediatrikā populācija

Pamatojoties uz auguma mērījumiem visu apmeklējumu laikā, visiem bērniem un pusaudžiem pediatrikā pētījumā vandetanība lietošanas laikā konstatēts lineārs pieaugums. Tomēr ilgtermiņa drošuma dati pediatrikiem pacientiem nav pieejami.

Pacienta brīdinājuma kartīte

Visiem, kas paraksta Caprelsa, jāpārzina informācija ārstam un ārstēšanas vadlīnijas. Zāļu parakstītājam ar pacientu jāpārrunā Caprelsa terapijas riski. Izrakstot katru recepti, pacients jānodrošina ar Pacienta brīdinājuma kartīti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Vandetaniba ietekme uz citām zālēm

Veseliem brīvprātīgajiem midazolāma (CYP3A4 substrāta) iedarbība nemainījās, to lietojot kopā ar vienu vandetaniba 800 mg devu.

Vandetanibs ir organisko katjonu 2. transportsistēmas (OCT2) inhibitors. Veseliem brīvprātīgajiem ar pirmatnējā tipa OCT2 metformīna (OCT2 substrāta) $AUC_{(0-t)}$ un C_{max} palielinājās attiecīgi par 74% un 50% un metformīna CL_R samazinājās par 52%, to lietojot kopā ar vandetanibu. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem metformīnu un vandetanibu, ieteicama atbilstoša klīniska un/vai laboratoriska kontrole, un šādiem pacientiem var būt nepieciešama mazāka metformīna deva.

Veseliem brīvprātīgajiem digoksīna (P-gp substrāta) $AUC_{(0-t)}$ un C_{max} vienlaikus lietošanas gadījumā palielinājās attiecīgi par 23% un 29%, jo vandetanibs inhibē P-gp. Turklāt digoksīna bradikardiskā iedarbība var paaugstināt risku, ka vandetanibs izraisīs QTc intervāla pagarināšanos un *Torsades de pointes*. Tāpēc pacientiem, kuri vienlaikus saņem digoksīnu un vandetanibu, ieteicama atbilstoša klīniska (piemēram, EKG) un/vai laboratoriska kontrole, un šādiem pacientiem var būt nepieciešama mazāka digoksīna deva. (Par vandetaniba kontroli skatīt 4.2. apakšpunktā „Devas un lietošanas veids” un 4.4. apakšpunktā „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja kombinācijā ar vandetanibu tiek lietoti citi P-gp substrāti, tādi kā dabigatrans, ieteicama klīniska uzraudzība.

Citu zāļu ietekme uz vandetanibu

Veseliem brīvprātīgajiem nav konstatēta klīniski nozīmīga vandetaniba (vienas 300 mg devas) un spēcīga CYP3A4 inhibitora itraconazola (atkārtotas devas pa 200 mg reizi dienā) mijiedarbība. Veseliem vīriešu dzimuma brīvprātīgajiem, lietojot kopā ar spēcīgo CYP3A4 induktoru rifampicīnu, vandetaniba iedarbība samazinājās par 40%. Jāizvairās no vandetaniba lietošanas kopā ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem.

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot kopā ar omeprazolu, vandetaniba C_{max} samazinājās par 15%, bet $AUC_{(0-t)}$ nemainījās. Lietojot kopā ar ranitidīnu, nemainījās ne vandetaniba C_{max} , ne $AUC_{(0-t)}$. Tāpēc, lietojot vandetanibu kopā ar omeprazolu vai ranitidīnu, vandetaniba deva nav jāmaina.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Neizmainīta vandetaniba izdalīšanās ar žulti ir viens no vandetaniba izvadišanas ceļiem. Vandetanibs nav vairāku zāļu rezistences proteīna 2 (MRP2), P-glikoproteīna (Pgp) vai krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts.

Zāles, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu

Pierādīts, ka vandetanibs pagarina QTc intervālu EKG; retāk ziņots par *Torsades de pointes*. Tādēļ, atkarībā no esošām alternatīvām terapijām, vandetaniba lietošana vienlaikus ar zālēm, par kurām zināms, ka tās arī pagarina QTc intervālu un/vai izraisa *Torsades de pointes* ir vai nu kontrindicēta, vai nav ieteicama.

- Kontrindicētas kombinācijas ar (skatīt 4.3. apakšpunktu): cisapīdu, eritromicīnu intravenozi (i.v.), toremifēnu, mizolastīnu, moksifloksacīnu, arsēna preparātiem, IA un III klases antiaritmiskajiem līdzekļiem.

- Kombinācijas, kuras nav ieteicamas: ar metadonu, haloperidolu, amisulprīdu, hlorpromazīnu, sulpiridīnu, zuklopentiksolu, halofantrīnu, pentamidīnu un lumefantrīnu.

Ja nav piemērotas alternatīvas terapijas, kombinācijas, kuras nav ieteicamas ar vandetanību, drīkst lietot, ja tiek nodrošināta papildu QTc intervāla kontrole EKG, elektrolītu līmeņa izvērtēšana un turpmākā kontrole, sākoties vai pastiprinoties caurejai.

Farmakodinamiskās un farmakokinētiskās mijiedarbības pētījuma rezultāti liecināja, ka lietošana vienlaikus ar ondansetronu veselīgiem pacientiem nedaudz ietekmēja vandetanība farmakokinētiku, bet tai bija neliela papildinoša ietekme uz QTc intervāla pagarināšanos par aptuveni 10 ms. Tādēļ vienlaicīga ondansetrona un vandetanība lietošana nav ieteicama. Ja ondansetronu lieto vienlaikus ar vandetanību, rūpīgi jākontrolē elektrolītu līmenis serumā un EKG, kā arī aktīvi jānovērš jebkādas patoloģijas.

K vitamīna antagonisti

Vēža slimniekiem paaugstinātā trombotiskā riska dēļ bieži tiek lietoti antikoagulanti. Ņemot vērā antikoagulantu atbildes reakcijas augsto mainības pakāpi starp indivīdiem un mijiedarbības iespējamību starp K vitamīna antagonistiem un ķīmijterapiju, ieteicams biežāk kontrolēt INR (Starptautisko standartizēto koeficientu), ja tiek pieņemts lēmums ārstēt pacientu ar K vitamīna antagonistiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīvs kontracepcijas līdzeklis terapijas laikā un vismaz četrus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas.

Grūtniecība

Dati par vandetanība lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Kā paredzams, ņemot vērā farmakoloģisko darbību, vandetanībam konstatēta nozīmīga ietekme uz visiem vairošanās posmiem žurku mātītēm (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja vandetanību lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība vandetanība lietošanas laikā, viņa jāinformē par iespējamo augļa patoloģiju risku vai iespējamo grūtniecības pārtraukšanos. Ārstēšanu grūtniecēm drīkst turpināt tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei attaisno risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav datu par vandetanība lietošanu sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti. Vandetanībs un/vai tā metabolīti izdalās žurku pienā un ir konstatēti mazuļu plazmā pēc lietošanas žurkām zīdīšanas periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Vandetanība terapijas laikā bērna barošana ar krūti ir kontrindicēta.

Fertilitāte

Žurkām vandetanībs neietekmēja tēviņu fertilitāti, bet vājināja mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ietekme uz reprodukciju ar vandetanību ārstētiem pediatriskiem pacientiem nav zināma.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu vandetanība ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ziņots par nogurumu un neskaidru redzi, un pacientiem, kuriem rodas šie simptomi, jāievēro piesardzība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija caureja, izsitumi, slikta dūša, hipertensija un galvassāpes.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri saņem vandetanibu MTC ārstēšanai, un pēcreģistrācijas periodā konstatētas tālāk minētās blakusparādības. To biežums norādīts 2. tabulā - blakusparādības, izmantojot Starptautisko medicīnas zinātņu organizāciju padomes (*Council for International Organizations of Medical Science - CIOMS III*) terminoloģiju, MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (*SOC; System Organ Class*), ieteiktā termina līmeņa un biežuma klasifikāciju. Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Blakusparādības un orgānu sistēmu klase				
Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Nazofaringīts, bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas	Pneimonija, sepse, gripa, cistīts, sinusīts, laringīts, folikulīts, furunkuls, sēnīšu infekcija, pielonefrīts	Apendicīts, stafilokoku infekcija, divertikulīts, celulīts, vēdera sienas abscess	
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>		Hipotireoze		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Samazināta ēstgriba, hipokalciēmija	Hipokaliēmija, hiperkalciēmija, hiperglikēmija, dehidratācija, hiponatriēmija	Nepietiekama uztura uzņemšana	
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Bezmiegs, depresija	Nemiers		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes, parestēzija, dzestēzija, reibonis	Trīce, letarģija, samaņas zudums, līdzsvara traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas	Krampji, kloniski krampji, smadzeņu tūska	
<i>Acu bojājumi</i>	Neskaidra redze, strukturālas radzenes izmaiņas (ieskaitot radzenes precipitātus un radzenes apduļķojumu)	Redzes traucējumi, loks ap gaismas avotu, fotopsijas, glaukoma, konjunktivīts, sausas acis, keratopātija	Katarakta, akomodācijas traucējumi	

2. tabula. Blakusparādības un orgānu sistēmu klase				
Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	QTc intervāla pagarināšanās EKG (*) (**)		Sirds mazspēja, akūta sirds mazspēja, sirdsdarbības ātruma un ritma traucējumi, sirds vadīšanas traucējumi, kambaru aritmija un sirdsdarbības apstāšanās	
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Hipertensija	Hipertensīvā krīze, išēmiski cerebrovaskulāri traucējumi		Aneirismas un artēriju disekcijas
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>		Deguna asiņošana, hemoptīze, pneimonīts	Elpošanas mazspēja, aspirācijas pneimonija	
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, vemšana, dispepsija	Kolīts, sausa mute, stomatīts, disfāģija, aizcietējums, gastrīts, gastrointestināla asiņošana	Pankreatīts, peritonīts, ileuss, zarnu perforācija, fēču nesaturēšana	
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Holelitiāze (žultsakmeņi)		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Fotosensibilizācijas reakcija, izsitumi un citas ādas reakcijas (ieskaitot pinnes, sausu ādu, dermatītu, niezi), nagu bojājumi	Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, alopēcija	Bullozs dermatīts	Sfīvensa-Džonsona sindroms/ toksiskā epidermas nekrolīze (***), multiformā eritēma
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Proteinūrija, nefrolitiāze	Dizūrija, hematūrija, nieru mazspēja, pollakiūrija (bieža urinēšana), neatliekama vajadzība urinēt	Hromatūrija, anūrija	
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Astēnija, nogurums, sāpes, tūska	Drudzis	Traucēta brūču dzīšana	

2. tabula. Blakusparādības un orgānu sistēmu klase				
Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
<i>Izmeklējumi</i>	Pagarināts QTc intervāls EKG	ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās serumā, samazināta ķermeņa masa, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Paaugstināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts amilāzes līmenis serumā	

* 13,4% vandetanība grupas pacientu bija QTc (Bazeta) ≥ 500 ms, salīdzinot ar 1,0% placebo grupas pacientu. QTcF pagarinājums par >20 ms bija vairāk nekā 91% pacientu, >60 ms — 35% pacientu un >100 ms — 1,7% pacientu. Astoņiem procentiem pacientu QTc pagarinājuma dēļ tika samazināta deva.

** ieskaitot divus nāves gadījumus pacientiem ar QTc >550 ms (viens sepsis, bet otrs — sirds mazspējas dēļ).

*** skatīt 4.4. apakšpunktu

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pacientiem, kas ārstēti ar vandetanība monoterapiju, radās tādi traucējumi kā *torsades de pointes*, intersticiāla plaušu slimība (dažkārt letāla) un *PRES (RPLS)*. Paredzams, ka pacientiem, kuri lieto vandetanību *MTC* ārstēšanai, šīs blakusparādības būs sastopamas retāk.

Acu traucējumi, tādi kā neskaidra redze, pacientiem, kuri saņem vandetanību *MTC* ārstēšanai, ir bieži. Ārstētiem pacientiem plānotajos izmeklējumos ar spraugas lampu konstatēja radzenes apduļķojumus (sprogas veida keratopātijas); tomēr standarta izmeklējumai ar spraugas lampu pacientiem, kuri saņem vandetanību, nav nepieciešami.

Pie dažāda iedarbības ilguma mediānais hemoglobīna līmenis ar vandetanību ārstētiem pacientiem bija paaugstināts par 0,5-1,5 g/dl, salīdzinot ar sākotnējo vērtību.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Pediātriskā populācija

Pediātrisko klīnisko pētījumu dati par vandetanību *MTC* ārstēšanā (skatīt 5.1. apakšpunktu), kas iegūti zāļu izstrādes laikā, ir ierobežoti 16 pacientiem vecumā no 9 gadiem līdz 17 gadiem ar iedzimtu medulāru vairogdziedzera vēzi (pētījums IRUSZACT0098). Lai gan pētījuma apjoms ir mazs, jo *MTC* bērniem ir reta, uzskata, ka tas raksturo mērķa populāciju. Konstatējumi par drošumu šajā pētījumā atbilst vandetanība drošuma profilam pieaugušiem pacientiem ar *MTC*. Ilgtermiņa drošuma dati par pediātriskiem pacientiem nav pieejami.

4.9. Pārdozēšana

Vandetanība pārdozēšanas gadījumā specifiskas ārstēšanas nav, un iespējamie pārdozēšanas simptomi nav noteikti. Lietojot vairākas 300 mg un lielākas devas pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem un pacientiem, novērota dažu blakusparādību, piemēram, izsitumu, caurejas un hipertensijas biežuma un smaguma palielināšanās. Turklāt jāapsver QTc pagarināšanās un *Torsades de pointes* iespējamība. Klīniskajos pētījumos pediātriskiem pacientiem nav lietotas vandetanība devas, kas ir lielākas par 150 mg/m².

Ar pārdozēšanu saistītās blakusparādības jāārstē simptomātiski; īpaši smagas caurejas gadījumā jāveic atbilstoša ārstēšana. Pārdozēšanas gadījumā turpmāka devu lietošana ir jāpārtrauc un jāveic piemēroti pasākumi, lai pārliecinātos, ka nav radusies nevēlama ietekme, t.i., EKG 24 stundu laikā, lai noteiktu QTc pagarināšanos. Ar pārdozēšanu saistītās blakusparādības var būt ilgākas vandetanība garā eliminācijas pusperioda dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods: L01EX04

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Vandetanibs ir spēcīgs asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptora-2 (VEGFR-2, kas pazīstams arī kā kināzes ievietojamo domēnu saturošu receptoru [KDR]), epidermas augšanas faktora receptora (EGFR) un RET tirozīnkināžu inhibitors. Vandetanibs ir arī submikromolārs asinsvadu endotēlija receptora-3 tirozīnkināzes inhibitors.

Vandetanibs nomāc VEGF stimulētu endotēlija šūnu migrāciju, proliferāciju, dzīvildzi un jaunu asinsvadu veidošanos angiogēnēzes *in vitro* modeļos. Turklāt vandetanibs nomāc epidermas augšanas faktora (EGF) stimulētu EGF receptora tirozīnkināzi audzēja šūnās un endotēlija šūnās. Vandetanibs nomāc no EGFR atkarīgu šūnu proliferāciju un šūnu dzīvildzi *in vitro*. Vandetanibs nomāc arī pirmatnējā tipa un lielāko daļu mutētu, aktivēto RET formu un nozīmīgi nomāc *MTC* šūnu līniju proliferāciju *in vitro*.

In vivo vandetaniba lietošana samazināja audzēja šūnu ierosinātu angiogēnēzi, audzēja asinsvadu caurlaidību, audzēju mikroasinsvadu blīvumu un nomāca dažādu cilvēka ksenotransplantētu audzēju modeļu augšanu pelēm bez aizkrūts dziedzerā. Vandetanibs nomāca arī *MTC* ksenotransplantētu audzēju augšanu *in vivo*.

Precīzs vandetaniba darbības mehānisms lokāli progresējoša vai metastātiska *MTC* gadījumā nav zināms.

Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem

Klīniskie dati par lietošanu *MTC* gadījumā

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums (58. pētījums), lai pierādītu vandetaniba 300 mg devas drošumu un efektivitāti, salīdzinot ar placebo. Šajā pētījumā tika iekļauts 331 pacients ar nerezecējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku *MTC*. Tika iekļauti tikai pacienti ar CTN ≥ 500 pg/ml (vispārpieņemtās vienības) vai 146,3 pmol/l (starptautiskās standarta vienības). No pētījumā iekļautajiem pacientiem 10 pacientiem, kuri lietoja vandetanibu, un 4 pacientiem, kuri lietoja placebo (4% no visiem pacientiem), Pasaules Veselības organizācijas veikspējas statuss (PVO VS) bija ≥ 2 , un 28 (12,1%) pacientiem, kuri lietoja vandetanibu, un 10 (10,1 %) pacientiem, kuri lietoja placebo, bija sirdsdarbības traucējumi. Sirdsdarbības traucējumi tika definēti kā pacienti, kuriem iepriekš bijusi kardiovaskulāra patoloģija.

Šī pētījuma primārais mērķis bija pierādīt dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) uzlabošanos, lietojot vandetanibu, salīdzinot ar placebo. Sekundārie mērķa kritēriji bija kopējās objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR), slimības kontroles rādītājs (*disease control rate*, DCR), kas definēts kā daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR), pilnīga atbildes reakcija (*complete response* (CR)) vai stabila slimības gaita (*stable disease*, SD), kas ilgst vismaz 24 nedēļas, atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, (DOR), laiks līdz sāpju pieaugumam pēc Īsās stiprāko sāpju vērtēšanas skalas (*Brief Pain Inventory*, BPI) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Primārais PFS mērķa kritērijs, ORR un DCR pamatojās uz centralizētu, neatkarīgu, maskētu radioloģiskās izmeklēšanas datu pārskatu. Kā sekundāros mērķa kritērijus vērtēja arī bioķīmisko atbildes reakciju, lietojot vandetanibu, salīdzinot ar placebo un nosakot pēc CTN un CEA.

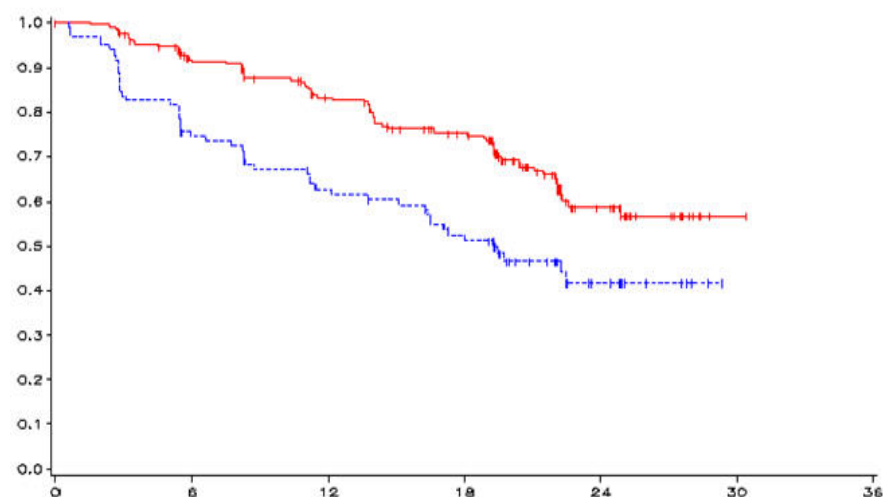
Pacientus ārstēja ar vandetanibu vai placebo, līdz viņi sasniedza objektīvu slimības progresēšanu. Tiklīdz pēc pētnieka vērtējuma tika konstatēta objektīva slimības progresēšana, pacientiem pārtrauca maskēto pētījuma terapiju un viņiem tika dota iespēja saņemt vandetanibu atklātā veidā. Divdesmit

astoņi no 231 pacienta (12,1%), kas lietoja vandetanību, un 3 no 99 pacientiem (3,0%), kas lietoja placebo, pārtrauca ārstēšanu blakusparādības dēļ. Četrpadsmit no 28 pacientiem (50%), kuri pārtrauca vandetanība lietošanu blakusparādības dēļ, terapiju pārtrauca bez devas samazinājuma. Pieciem no 6 pacientiem (83%) ar vidēji smagu nieru mazspēju, kurus ārstēja ar vandetanību, devu samazināja līdz 200 mg blakusparādības dēļ; 1 pacientam vēl bija nepieciešama samazināšana līdz 100 mg.

PFS primārās analīzes rezultāts liecināja par statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos pacientiem, kuri randomizēti vandetanība lietošanai, salīdzinot ar placebo (riska attiecība (*hazard ratio* (HR)) = 0,46; 95 % ticamības intervāls (TI) = 0,31-0,69; $p=0,0001$).

Mediānā PFS pacientiem, kuri randomizēti vandetanība lietošanai, netika sasniegta; tomēr, pamatojoties uz novēroto datu statistisko modelēšanu līdz 43. percentīlei, paredzams, ka mediānā PFS būs 30,5 mēneši ar 95% ticamības intervālu 25,5-36,5 mēneši. Mediānā PFS pacientiem, kuri randomizēti placebo lietošanai, bija 19,3 mēneši. Pēc 12 mēnešiem pacientu īpatsvars, kuri bija dzīvi un kuriem slimība nebija progresējusi, bija 192 (83%) pacienti, kuri randomizēti vandetanība lietošanai, un 63 (63%) pacienti, kuri randomizēti placebo lietošanai. Vandetanība grupā slimība bija progresējusi kopumā 73 pacientiem (32%): 64 (28%) tika konstatēta progresēšana pēc norobežotu audzēju reakcijas vērtēšanas kritērijiem (RECIST) un 9 (4%) – nāve bez slimības progresēšanas. Atlikušos 158 pacientus (68%) izslēdza no PFS analīzes. Placebo grupā slimība bija progresējusi kopumā 51 pacientam (51 %): 46 (46%) tika konstatēta progresēšana pēc RECIST kritērijiem un 5 (5%) – nāve bez slimības progresēšanas. Atlikušos 49 pacientus (49%) izslēdza no PFS analīzes.

1. attēls. Kaplan Meier PFS līkne



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

_____ vandetanibs 300 mg, ----- placebo, y ass = PFS, x ass = laiks mēnešos, n vandetanibs = riskam pakļauto pacientu skaits, lietojot vandetanību, n placebo = riskam pakļauto pacientu skaits, lietojot placebo.

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

PFS	N	Mediānā PFS	HR	95% TI	p-vērtība
Vandetanibs 300 mg	73/231 (32%)	Nav sasniegta (prognozētā 30,5 mēneši)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 mēneši			

Izdzīvojušo statuss un mediānā galīgā kopējā dzīvildze (81,6 mēneši vandetaniba grupā un 80,4 mēneši placebo grupā) abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Nebija statistiski nozīmīgas atšķirības galīgā OS (HR 0,99; 95,002% TI 0,72; 1,38, p=0,975). Rezultāti jāinterpretē piesardzīgi sakarā ar lielo pacientu procentuālo daudzumu placebo grupā, kas pāriet uz atklāto vandetanību (79,0% [79/100] pacientu).

Lielākajai daļai (95% pacientu) bija metastātisks audzējs. Tikai četrpadsmit pacientiem vandetaniba grupā un 3 placebo grupā bija nerezecējams, lokāli progresējošs audzējs. Vandetaniba lietošanas klīniskā pieredze pacientiem ar nerezecējamu, lokāli progresējošu audzēju bez metastāzēm ir ierobežota.

Statistiski nozīmīgas priekšrocības vandetanībam konstatēja attiecībā uz sekundāriem mērķa kritērijiem – atbildes reakcijas rādītāju, slimības kontroles rādītāju un bioķīmisko atbildes reakciju.

3. tabula. Citu efektivitātes rezultātu kopsavilkums 58. pētījumā

ORR ^a	N	Atbildes reakcijas rādītājs	OR _b	95 % TI	p-vērtība
Vandetanibs 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR ^a	N	Atbildes reakcijas rādītājs	OR _b	95 % TI	p-vērtība
Vandetanibs 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
CTN atbildes reakcija	N	Atbildes reakcijas rādītājs	OR _b	95 % TI	p-vērtība
Vandetanibs 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
CEA atbildes reakcija	N	Atbildes reakcijas rādītājs	OR _b	95 % TI	p-vērtība
Vandetanibs 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
KOPĒJĀ DZĪVILDZE	N	Mediānā OS	HR ^c	95% TI	p-vērtība
Vandetanibs 300 mg	116/231	81,6 mēneši	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 mēneši			

^a..Kopējās atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga + daļēja atbildes reakcija. Slimības kontroles rādītājs = atbildes reakcijas rādītājs + stabila slimība pēc 24 nedēļām. Ārstēt paredzēto pacientu (ITT) analīze ietver pacientus, kas saņēma vandetanību atklātā veidā pirms slimības progresēšanas saskaņā ar centralizētā vērtētāja sniegto informāciju.

^b OR=krusteniskā attiecība (Odds Ratio). Vērtība > 1 par labu vandetanībam. Analīze tika veikta, izmantojot loģiskās regresijas modeli ar ārstēšanu kā vienīgo faktoru.

^c..HR=riska attiecība. Vērtība <1 par labu vandetanībam. Analīze veikta, izmantojot *log rank* testu ar ārstēšanu kā vienīgo faktoru.

N=notikumu skaits/randomizēto pacientu skaits.

Tika novērots statistiski nozīmīgs vandetaniba pārkums, vērtējot sekundāro mērķa kritēriju, proti, laiku līdz brīdim, kad pastiprinājās sāpes (atvasināts kā kombinētais mērķa kritērijs, kurā izmantota stiprāko sāpju skala no BPI un pacientu ziņojumi par opioīdu grupas pretsāpju līdzekļu lietošanu) (vandetanibs — 49%, placebo — 57% HR 0,61, 97,5%TI 0,43-0,87, $p < 0,006$: 8 mēneši, salīdzinot ar 3 mēnešiem). Nenovēroja statistiski nozīmīgu atšķirību pētnieciskajam mērķa kritērijam caurejai (ziņots kā vēdera izejas biežums).

RET mutācijas statuss

RET mutācijas statusa atkārtota analīze 58. pētījumā

58. pētījumā RET mutācijas statuss sākumā tika noteikts visiem sporādiski izvēlētiem pacientiem ar pieejamu DNS (297/298), izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (*polymerase chain reaction, PCR*), kas pamatojas uz *Amplification Refractory Mutation System (ARMS)* pārbaudi M918T mutācijai un tiešo DNS mutāciju sekvenčēšanu eksonos 10, 11, 13, 14, 15 un 16 (vieta M918T mutācijā). Atkārtoti analizējot paraugus, kuriem nebija konstatēta M918T mutācija, RET sekvences tika koncentrētas, izmantojot pielāgotu *Agilent SureSelect* reaģentu, un sekvenčētas ar ILLUMINA sekvenčētāju. Datu apstrāde un RET variantu automatizēta izsaukšana tika veikta, izmantojot *Broad* genoma analīzes rīkkopas (*Genome Analysis ToolKit; GATK*) specializētu moduļu lineārās sekvences ar manuālu jebkuru sarežģītu gadījumu pārvaldību, izmantojot *Broad* integratīvās genomikas skatītāju (*Integrative Genomics Viewer; IGV*).

Sākotnēji 79 pacientiem M918T mutācija nebija identificēta. No šiem 79 pacientiem 69 bija pietiekams audu paraugu daudzums, lai varētu veikt RET mutācijas statusa *post-hoc* atkārtotu analīzi, pamatojoties uz jauniem pieejamiem testiem. Lielākā daļa pacientu tika pārklasificēti par RET mutācijas nesējiem (52/69), un 17/69 pacientiem netika konstatētas RET (M918T vai citas) mutācijas (11 no vandetaniba un 6 no placebo grupas). Pacienti, kuri pārklasificēti par RET mutācijas pozitīviem (N = 52), tika apvienoti ar tiem 187 pacientiem, kuri sākotnēji tika identificēti kā RET mutācijas pozitīvi, kopumā bija 239 pacienti ar RET mutāciju (172 ārstēti ar vandetanibu un 67 ārstēti ar placebo). Rezultāti balstījās uz centralizēti veiktu maskētu attēlveidošanas pārskatu.

4. tabula. Efektivitātes mērķa kritēriji pacientiem ar RET mutāciju

Efektivitātes rezultāti (vandetanibs salīdzinājumā ar placebo)	Pacienti ar RET mutāciju (n=239)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs	51,7% vs 14,9%
Efektivitātes mērķa kritērijs PFS HR (95%) ticamības intervāls	0,46 (0,29; 0,74)
2 gadu PFS rādītājs	55,7% vs 40,1%

Klīniskā efektivitāte pediatrikajā populācijā

I/II fāzes viena centra atklātā, vienas grupas pētījumā (pētījums IRUSZACT0098) izvērtēja vandetaniba aktivitāti 16 pacientiem ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku iedzimtu MTC. Pacientu raksturojums iesaistoties pētījumā bija šāds: vidējais vecums 14,2 gadi (9-17 gadu robežās), 50% sieviešu, 50% vīriešu, 93,8% baltās rases, 26,7% spāņu izcelsmes un 6,3% bija melnās rases cilvēki. Lielākai daļai pacientu (81,3%) pirms pētījuma uzsākšanas bija veikta daļēja vai pilnīga tireoīdektomija. Vandetaniba sākuma deva bija 100 mg/m²/dienā visiem pacientiem, izņemot vienu, kurš sāka ar 150 mg/m²/dienā. Pēc labas panesamības pirmās viena vai 2 ciklu (1 cikls = 28 dienas) terapijas, pārējiem pacientiem ārstēšanu turpināja ar 100 mg/m² vandetaniba. Primārais efektivitātes iznākums bija ORR atbilstoši RECIST v 1,0. Novērotais objektīvās atbildes reakcijas rādītājs bija 43,8%, un tās visas bija daļējas atbildes reakcijas. 31,3% pacientu stabila slimības gaita bija vismaz 8 nedēļas. Slimības kontroles rādītājs, ieskaitot labāko atbildes reakciju vai stabilu slimības gaitu

≥ 24 nedēļām, bija 75,0%. Šajā pētījumā nav pieredzes par Caprelsa lietošanu 5-8 gadus veciem pacientiem.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc vandetaniba perorālas lietošanas uzsūkšanās ir lēna; maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta pēc 6 stundu mediānā laika, 4-10 stundu diapazonā pēc devas lietošanas. Lietojot atkārtotas devas, vandetanibs uzkrājas aptuveni astoņkārtīgi, un līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc aptuveni 2 mēnešiem.

Izkliede

Vandetanibs piesaistās cilvēka seruma albumīnam un alfa-1 skābajam glikoproteīnam, *in vitro* piesaistoties proteīniem aptuveni 90%. *Ex vivo* plazmas paraugos, kas ņemti kolorektālā vēža slimniekiem līdzsvara koncentrācijas iedarbības laikā pēc 300 mg devas lietošanas vienreiz dienā, vidējā procentuālā saistīšanās ar olbaltumvielām bija 93,7% (92,2 līdz 95,7% diapazonā). Vandetaniba farmakokinētiku, lietojot 300 mg devā *MTC* pacientiem, raksturo izklijes tilpums aptuveni 7450 l.

Biotransformācija

Pēc iekšķīgas ¹⁴C- vandetaniba lietošanas neizmainīts vandetanibs un metabolīti vandetaniba N-oksīds un N-demetilvandetanibs tika konstatēti plazmā, urīnā un izkārnījumos. Glikuronīda konjugātu konstatēja kā nelielu metabolītu vienīgi izdalījumos. N-demetilvandetanibu veido galvenokārt CYP3A4, bet vandetaniba-N-oksīdu – flavīnu saturoši monooksigenāzes enzīmi (FM01 un FMO3). N-demetil-vandetanibs un vandetaniba-N-oksīds cirkulē koncentrācijā, kas ir aptuveni 11% un 1,4% no vandetaniba koncentrācijas.

Eliminācija

Vandetaniba farmakokinētiku, lietojot 300 mg devā *MTC* pacientiem, raksturo klīrenss aptuveni 13,2 l/h un eliminācijas pusperiods no plazmas aptuveni 19 dienas. 21 dienas savākšanas periodā pēc vienas ¹⁴C-vandetaniba devas lietošanas tika atgūti aptuveni 69% devas – 44% izkārnījumos un 25% urīnā. Devas ekskrecija bija lēna un, pamatojoties uz eliminācijas pusperiodu no plazmas, paredzama turpmāka izdalīšanās pēc 21 dienas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Vienas devas farmakokinētikas pētījums brīvprātīgajiem liecināja, ka vandetaniba iedarbība ir pastiprināta (līdz 1,5, 1,6 un 2 reizēm) brīvprātīgajiem ar attiecīgi viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar brīvprātīgajiem ar normālu nieru darbību (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas farmakokinētikas pētījums brīvprātīgajiem liecināja, ka aknu darbības traucējumi neietekmēja vandetaniba iedarbību. Dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti (bilirubīna līmenis serumā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Uztura ietekme

Pārtika vandetaniba iedarbību neietekmē.

Farmakokinētika pediatriskajā populācijā

Vandetaniba farmakokinētiskie parametri pediatriskajiem *MTC* pacientiem vecumā no 9-17 gadiem bija līdzīgi kā pieaugušajiem. Vandetaniba iedarbība bērniem 5-8 gadu vecumā ar gliomu saistītām indikācijām bija salīdzināma ar *MTC* pacientiem vecumā no 9-18 gadiem. 100 mg/m²/dienā devu lietošana pediatrijā atbilstoši norādītajām devām (pēc *QVL*) nodrošina līdzīgu iedarbību tai, kāda sasniegta pieaugušajiem, lietojot 300 mg dienā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vandetanibam nav konstatēts mutagēns vai klastogēns potenciāls.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas ilga līdz 9 mēnešiem, iedarbība ietvēra vemšanu, ķermeņa masas samazināšanos un caureju suņiem un kaulu augšanas zonas displāziju jauniem suņiem un žurkām ar atvērtām augšanas plātnītēm. Žurkām novēroja ietekmi uz zobiem, nierēm un ādu. Šīs atrades, kas radās klīniski nozīmīgās koncentrācijās plazmā, pārsvarā bija atgriezeniskas 4 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un bija attiecināmas uz asinsvadu endotēlija augšanas faktora (VEGFR) vai EGFR inhibīciju.

Citos pētījumos novērotā iedarbība ietvēra ar cilvēka *ether-a-go-go* saistītā gēna (hERG) strāvas inhibīciju un QTc intervāla pagarināšanos suņiem. Žurkām un suņiem novēroja sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanos. Konstatēts, ka pelēm vandetanibs kavēja, bet nenovērsa brūču dzīšanu. *In vitro* citotoksicitātes testā iegūti pierādījumi par vandetaniba fototoksisko potenciālu. Brūču dzīšanas dzīvnieku modeli pelēm, kas saņēma vandetanibu, bija samazināta ādas izturība, salīdzinot ar kontroles dzīvniekiem. Tas liecina, ka vandetanibs palēnina, bet nenovērš brūču dzīšanu. Piemērots starplaiks, kādam jābūt starp vandetaniba lietošanas pārtraukšanu un sekojošu plānveida operāciju, lai izvairītos no brūču dzīšanas traucējumu riska, nav noteikts. Klīniskajos pētījumos nelielam skaitam pacientu tika veikta operācija vandetaniba lietošanas laikā, un nebija ziņojumu par brūču dzīšanas komplikācijām.

Reproduktīvā toksikoloģija

Vandetanibam nebija ietekmes uz žurku tēviņu auglību. Mātīšu auglības pētījumā bija pārošanās cikla neregularitātes pieauguma tendence, neliela grūsnības iestāšanās gadījumu samazināšanās un biežāki implantācijas zudumi. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām, kurām vandetanibu lietoja 1 mēnesi, bija dzelteni ķermeņu skaita samazināšanās žurku olnīcās.

Žurkām toksiska ietekme uz embriju un augli izpaudās kā augļa zaudēšana, aizkavēta augļa attīstība, sirds asinsvadu patoloģijas un priekšlaicīga dažu galvaskausa kaulu pārkaulošanās. Žurku pre- un postnatālās attīstības pētījumā, lietojot mātītei toksiskas devas grūsnības un/vai zīdīšanas laikā, vandetanibs palielināja pirmsdzemdību bojāejas biežumu un mazināja mazuļu augšanu pēc piedzimšanas. Vandetanibs izdalījās žurku pienā un tika konstatēts mazuļu plazmā pēc lietošanas žurkām zīdīšanas laikā.

Kancerogenitāte

6 mēnešu kancerogenitātes pētījumā ar rasH2 transgēnām pelēm kancerogenitātes potenciāls vandetanibam nav konstatēts. 2 gadu kancerogenitātes pētījumu ar žurkām pasliktināja maza izdzīvošana sieviešu dzimuma grupā, lietojot lielas devas, un ierobežota vandetaniba iedarbība uz dzīvniekiem; tomēr atlikušajiem dzīvniekiem kancerogēnu iedarbību nenovēroja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons (A tips)
Povidons (K 29-32)
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Makrogols (300)
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH/Alu blisteri, pārklāti ar alumīnija foliju, katrā pa 30 apvalkotām tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 17. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 15. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjauninātais RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms CAPRELSA laišanas tirgū katrā dalībvalstī ar konkrēto valsts atbildīgajām iestādēm jānosaka izglītojošās programmas saturs un formāts, ieskaitot saziņas līdzekļus, izplatīšanas veidus un citus programmas aspektus.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgotā CAPRELSA, visiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) un pacientiem/aprūpētājiem, kas varētu parakstīt, izsniegt un lietot CAPRELSA, būtu pieejama un viņi saņemtu izglītojošo materiālu komplektu, kurā ir:

VAS

- Zāļu apraksts (ZA);
- izglītojošie materiāli, tajā skaitā:
 - informācija par riskiem, kas saistīti ar CAPRELSA:
 - QTc intervāla pagarināšanās un *torsades de pointes*,
 - mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES),
 - zobu un kaulu attīstības patoloģijas pediatriem pacientiem,
 - ārstēšanas kļūdas pediatrikajā populācijā
 - dozēšanas un kontroles vadlīnijas ārstiem par pediatriem pacientiem
- dozēšanas un kontroles vadlīnijas pediatriem pacientiem un pacientu aprūpētājiem;
- lietošanas instrukcija;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

Pacienti/aprūpētāji

- Dozēšanas un kontroles vadlīnijas pediatriem pacientiem un pacientu aprūpētājiem;
- lietošanas instrukcija;
- pacienta brīdinājuma kartīte.

VAS izglītojošiem materiāliem jāsaturs šādi pamatelementi:

QTc intervāla pagarināšanās un *torsades de pointes*

- CAPRELSA pagarina QTc intervālu un var izraisīt *torsades de pointes* un pēkšņu nāvi;
- ārstēšanu ar CAPRELSA nedrīkst sākt pacientiem:
 - kuru QTc intervāls EKG ir lielāks nekā 480 ms,
 - kuriem ir iedzimts pagarināta QTc intervāla sindroms,
 - kuriem anamnēzē ir *torsades de pointes*, ja vien visi riska faktori, kas var veicināt *torsades de pointes*, nav novērsti;
- nepieciešamība veikt EKG un noteikt kālija, kalcija, magnija un vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeni serumā un biežums un situācijas, kad tas jāveic;
- pacientiem, kuriem viena koriģētā QTc intervāla vērtība EKG ir vismaz 500 ms, jāpārtrauc CAPRELSA lietošana. Lietošanu var atsākt ar samazinātu devu pēc tam, kad EKG apstiprināts, ka QTc intervāls atgriezies līmenī, kāds bija pirms ārstēšanas, un novērsti iespējamie elektrolītu līdzsvara traucējumi;
- ja QTc intervāls nozīmīgi pagarinās, bet saglabājas zem 500 ms, vajadzīga kardiologa konsultācija;
- informācija par zālēm, kuru lietošana vienlaikus ar CAPRELSA ir vai nu kontrindicēta, vai nav ieteicama;
- pacienta brīdinājuma kartītes nozīme un lietošana.

Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES), kas zināms arī kā atgriezeniskas mugurējas leikoencefalopātijas sindroms (RPLS)

- Jāņem vērā, ka PRES var būt jebkuram pacientam un izpausties ar krampjiem, galvassāpēm, redzes traucējumiem, apjukumu vai psihiskiem traucējumiem. Jebkuram pacientam, kuram ir krampji, apjukums vai psihiski traucējumi, jāveic galvas smadzeņu MRI;
- Nepieciešamība konsultēt pacientus par risku, ko rada QTc intervāla pagarināšanās un PRES, un informēt viņus, kādi simptomi un pazīmes jāatpazīst un kā jārikojas;
- Pacienta brīdinājuma kartītes nozīme un lietošana.

Zobu un kaulu attīstības patoloģijas pediatrikajā populācijā

- Klīniskajos pētījumos, kas veikti bērniem un pusaudžiem, konstatēts, ka vandetanibs nepasliktina lineāro pieaugumu;
- ne-klīniskos pētījumos konstatēts, ka vandetanibam ir nevēlama ietekme uz augšanas audiem, kam ir saistība ar vaskularizāciju, tādiem kā zobi un zobu augšanas korekcijas plātnītēm;
- nepieciešamība stingri kontrolēt zobu un kaulu patoloģijas pediatrikajā populācijā.

Ārstēšanas klūdas pediatrikajā populācijā

Dozēšanas un kontroles vadlīnijām ārstiem par pediatrikiem pacientiem jāsatur šādi pamatelementi:

- kā aprēķina CAPRELSA devu maziem bērniem un pusaudžiem;
- dozēšanas shēmas atbilstoši pacienta ķermeņa virsmas laukumam (KVL), tajā skaitā vizuālais materiāls par divu nedēļu dozēšanas shēmu, pamatojoties uz KVL
- kā lieto/ievada CAPRELSA;
- instrukcija, kā lietot dozēšanas un kontroles vadlīnijas, un ikdienas norādījumi pediatrikiem pacientiem un aprūpētājiem.

Dozēšanas un kontroles vadlīnijām pediatrikiem pacientiem un pacientu aprūpētājiem jāsatur šādi pamatelementi:

- kas ir CAPRELSA, ko tā ārstē un kā to lieto;
- kā aprēķina CAPRELSA devu;
- kādas ir ar CAPRELSA saistītās blakusparādības un kāda kontrole ir nepieciešama;
- kā izmantot ikdienas norādījumu tabulu (tajā skaitā izpildītu ikdienas norādījumu piemēri);
- vispārīgi ikdienas norādījumi 14 dienām un ikdienas norādījumu veidlapas.

Pacienta brīdinājuma kartītei jāietver šādi pamatelementi:

- informācija par QTc intervāla pagarināšanās, *torsades de pointes* un mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroma (PRES) riskiem;
- drošības problēmu pazīmes un simptomi un kad meklēt VAS palīdzību;
- nepārtraukt CAPRELSA lietošanu un nemainīt devu, nekonsultējoties ar zāļu parakstītāju;
- CAPRELSA parakstītāja kontaktinformācija.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Caprelsa 100 mg apvalkotās tabletes
vandetanibum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 100 mg vandetaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/11/749/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Caprelsa 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Caprelsa 100 mg tabletes
vandetanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Sanofi B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Caprelsa 300 mg apvalkotās tabletes
vandetanibum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra tablete satur 300 mg vandetaniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/11/749/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Caprelsa 300 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Caprelsa 300 mg tabletes
vandetanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Sanofi B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam
Caprelsa 100 mg apvalkotās tabletes
Caprelsa 300 mg apvalkotās tabletes
vandetanibum

Papildus šai instrukcijai Jums izsniegs Pacienta brīdinājuma kartīti, kas satur nozīmīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina pirms Caprelsa lietošanas un ārstēšanas laikā ar Caprelsa.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju un Pacienta brīdinājuma kartīti! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ir svarīgi, lai Jūs ārstēšanas laikā nēsātu Pacienta brīdinājuma kartīti sev līdzi.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Caprelsa un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Caprelsa lietošanas
3. Kā lietot Caprelsa
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Caprelsa
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Caprelsa un kādam nolūkam to lieto

Caprelsa lieto pieaugušo un bērnu no 5 gadu vecuma ārstēšanai, kam ir:

medulārs vairogdziedzera vēža (*MTC*) veids, ko sauc par vēzi ar transfekcijas laikā pārkārtotu (*RET*) mutāciju, un ko nevar izoperēt vai tas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām.

Caprelsa darbojas, palēninot jaunu asinsvadu augšanu audzējā (vēzī). Tas mazina uzturvielu un skābekļa piegādi audzējam. Caprelsa var darboties arī tieši uz vēža šūnām, lai tās iznīcinātu vai lai palēninātu to augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Caprelsa lietošanas

Nelietojiet Caprelsa šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret vandetanibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums kopš dzimšanas ir sirdsdarbības traucējums, ko sauc par „iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu”. To var redzēt elektrokardiogrammā (*EKG*);
- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm: arsēna preparātus, cisapridu (lieto grēmu ārstēšanai), eritromicīnu intravenozi un moksifloksacīnu (lieto infekciju ārstēšanai), toremifēnu (lieto krūts vēža ārstēšanai), mizolastīnu (lieto alerģiju ārstēšanai), IA un III klases antiaritmiskos līdzekļus (lieto sirds ritma kontrolei).

Nelietojiet Caprelsa, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja neesat pārliecināts, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Caprelsa lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir paaugstināta jutība pret sauli. Daži cilvēki, kuri lieto Caprelsa, kļūst jutīgāki pret sauli. Tas var izraisīt saules apdegumu. Caprelsa lietošanas laikā pasargājiet sevi, dodoties ārā, vienmēr lietojiet aizsarglīdzekli pret sauli un valkājiet apģērbu, lai izvairītos no saules iedarbības;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienīņā;
- ja Jums ir nepieciešama ķirurģiska procedūra. Jūsu ārsts var apsvērt Caprelsa lietošanas pārtraukšanu, ja Jums tiks veikta plaša ķirurģiska procedūra, jo Caprelsa var ietekmēt brūču dzīšanu. Caprelsa lietošanu var atsākt, tiklīdz konstatēta adekvāta brūces dzīšana;
- ja Jums ir jebkāda nieru slimība.

Saistībā ar vandetanība ārstēšanu ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (SCARs), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS)/toksisko epidermas nekrolīzi (TEN). Pārtrauciet Caprelsa lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem, kas saistīti ar šīm smagajām nevēlamajām ādas reakcijām.

Pirms Caprelsa terapijas uzsākšanas būs nepieciešams noteikt Jūsu vēža RET statusu.

Jūsu asiņu un sirds darbības uzraudzība:

Jūsu ārstam vai medicīnas mātai jāveic pārbaudes, lai noteiktu kālija, kalcija, magnija un vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) līmeni asinīs, kā arī Jūsu sirds elektrisko aktivitāti ar pārbaudi, ko dēvē par elektrokardiogrammu (EKG). Jums šīs pārbaudes jāveic:

- pirms Caprelsa lietošanas sākšanas;
- regulāri ārstēšanas ar Caprelsa laikā;
- 1, 3 un 6 nedēļas pēc Caprelsa lietošanas uzsākšanas;
- 12 nedēļas pēc Caprelsa lietošanas uzsākšanas;
- vēlāk ik pēc 3 mēnešiem;
- ja Jūsu ārsts vai farmaceits izmaina Caprelsa devu;
- ja Jūs sākat lietot zāles, kas ietekmē Jūsu sirdi;
- kā norādījis Jūsu ārsts vai farmaceits.

Bērni

Caprelsa nedrīkst lietot bērniem līdz 5 gadu vecumam.

Citas zāles un Caprelsa

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tādēļ, ka Caprelsa var ietekmēt veidu, kā darbojas dažas zāles, un dažas zāles var ietekmēt Caprelsa.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- itrakonazols, ketokonazols, ritonavīrs, klaritromicīns, rifampicīns un moksifloksacīns (zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai);
- karbamazepīns un fenobarbitāls (lieto krampju kontrolei);
- ondansetrons (lieto slikta dūša un vemšanas ārstēšanai);
- cisaprīds (lieto grēmu ārstēšanai), pimozijs (lieto, lai ārstētu nekontrolētas atkārtotas ķermeņa kustības un vārdu birumu) un halofantrīns un lumefantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);
- metadons (lieto atkarības ārstēšanai), haloperidols, hlorpromazīns, sulpiridīns, amisulprīds un zuklopentiksols (lieto garīgu slimību ārstēšanai);
- pentamidīns (lieto infekciju ārstēšanai);
- K vitamīna antagonisti un dabigatrans, kurus nereti dēvē par „asinis šķidrinošiem līdzekļiem”;
- ciklosporīns un takrolīms (lieto transplantāta atgrūšanas ārstēšanai), digoksīns (lieto neregulāras sirds darbības ārstēšanai) un metformīns (lieto, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs);
- protonu sūkņa inhibitori (lieto grēmu ārstēšanai).

Jūs šo informāciju atradīsit arī Pacienta brīdinājuma kartītē, ko Jums izsniegs Jūsu ārsts. Ir svarīgi, lai Jūs saglabātu šo Pacienta brīdinājuma kartīti un parādītu savam partnerim vai aprūpētājiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tāpēc, ka Caprelsa var kaitēt nedzimušam bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums ieguvumu no Caprelsa lietošanas un ar to saistīto risku šajā laikā.

- Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums Caprelsa lietošanas laikā un vismaz četrus mēnešus pēc pēdējās Caprelsa devas lietošanas jāizmanto efektīva kontracepcija.

Jūsu bērna drošības apsvērumu dēļ Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā ar Caprelsa.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pirms transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas esiet piesardzīgs. Atcerieties, ka Caprelsa var izraisīt nogurumu, vājumu vai neskaidru redzi.

3. Kā lietot Caprelsa

Lietošana pieaugušajiem

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

- Ieteicamā deva ir 300 mg katru dienu.
- Lietojiet Caprelsa aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.
- Caprelsa var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ārsts Jums pateiks, cik daudz Caprelsa tablešu dot bērnam. Lietojamais Caprelsa daudzums būs atkarīgs no Jūsu bērna ķermeņa masas un auguma. Kopējā dienas deva bērniem nedrīkst pārsniegt 300 mg. Ārstēšanas laikā bērnam var dot vai nu devu vienreiz dienā katru otro dienu, vai atkārtotu devu 7 dienu shēmas veidā, kā norādīts dozēšanas vadlīnijās, kuras ārsts Jums iedevis. Ir svarīgi, lai Jūs saglabātu šīs dozēšanas vadlīnijas un tās parādītu savam aprūpētājam.

Ja Jums ir grūti norīt tableti

Ja Jums ir grūti norīt tableti, Jūs varat to samaisīt ar ūdeni šādā veidā:

- paņemiet pusi glāzes negāzēta (nekarbonizēta) ūdens. Izmantojiet tikai ūdeni, nelietojiet nekādus citus šķidrumus;
- ielieciet tableti ūdenī;
- maisiet, kamēr tablete ir disperģējusies ūdenī. Tas var ilgt aptuveni 10 minūtes;
- pēc tam to nekavējoties izdzeriet.

Lai pārliccinātos, ka ir iedzertas visas zāles, vēlreiz piepildiet glāzi līdz pusei ar ūdeni un izdzeriet to.

Ja Jums rodas blakusparādības

Ja Jums rodas blakusparādības, vienmēr pastāstiet par tām ārstam. Ārsts Jums var norādīt lietot mazāku vai palielinātu Caprelsa devu (tādu kā divas 100 mg tabletes vai vienu 100 mg tableti). Ārsts Jums var arī parakstīt citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības. Caprelsa blakusparādības ir uzskaitītas 4. punktā.

Ja esat lietojis Caprelsa vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Caprelsa vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Ja esat aizmīrsis lietot Caprelsa

Rīcība gadījumā, ja esat aizmīrsis lietot tableti, ir atkarīga no laika līdz nākamās devas lietošanai.

- **Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlikušas 12 stundas vai vairāk:** lietojiet izlaisto tableti, tiklīdz atceraties. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastā laikā.
- **Ja līdz nākamās devas lietošanai atlicis mazāk par 12 stundām:** izlaidiet aizmīrsto devu. Pēc tam lietojiet nākamo devu parastā laikā.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienlaikus), lai aizvietotu aizmīrsto tableti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var norādīt Jums lietot Caprelsa mazākā devā. Jūsu ārsts var arī parakstīt citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām – Jums steidzami var būt nepieciešama medicīniska palīdzība:

- ģībonis, reibonis vai sirdsdarbības ritma pārmaiņas. Tās var būt pazīmes, kas liecina par sirds elektriskās aktivitātes pārmaiņām. Tās novēro 8% cilvēku, kuri lieto Caprelsa medulāra vairogdziedzera vēža ārstēšanai. Jūsu ārsts var ieteikt Jums lietot Caprelsa mazākā devā vai pārtraukt Caprelsa lietošanu. Caprelsa retāk ir bijusi saistīta ar dzīvībai bīstamām sirds ritma pārmaiņām;
- pārtrauciet Caprelsa lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja pamanāt kādu no šiem simptomiem: sarkanīgi nepiepacelti, mērķim līdzīgi vai apļveida plankumi uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- smaga caureja;
- nopietns elpas trūkums vai pēkšņa elpas trūkuma pastiprināšanās, iespējams, ar klepu vai augstu ķermeņa temperatūru (drudzi). Tas var nozīmēt, ka Jums ir plaušu iekaisums, ko dēvē par „intersticiālu plaušu slimību”. Tas ir retāks (skar mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem), bet var apdraudēt dzīvību;
- krampji, galvassāpes, apjukums vai apgrūtināta spēja koncentrēties. Tās var būt pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko dēvē par *RPLS* (atgriezenisku mugurējās leikoencefalopātijas sindromu). Tās parasti izzūd, pārtraucot Caprelsa lietošanu. *RPLS* ir retāks (skar mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem).

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no augstāk minētajām blakusparādībām.

Citas iespējamās blakusparādības ietver:

Ļoti bieži (skar vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Caureja. Jūsu ārsts var parakstīt zāles tās ārstēšanai. Ja caureja kļūst smaga, nekavējoties pastāstiet to ārstam.
- Sāpes vēderā.
- Ādas izsitumi vai pinnes.
- Depresija
- Nogurums.
- Slikta dūša (nelabums).
- Gremošanas traucējumi (dispepsija).
- Nagu bojājumi.
- Vemšana.
- Ēstgribas zudums (anoreksija).
- Vājums (astēnija).
- Augsts asinsspiediens. Jūsu ārsts var parakstīt zāles tā ārstēšanai.
- Galvassāpes.

- Nespēks.
- Miega traucējumi (bezmiegs).
- Deguna eju iekaisums.
- Iekaisums plaušu galvenajos elpceļos.
- Augšējo elpceļu infekcijas.
- Urīnceļu infekcijas.
- Nejutīgums vai tirpšanas sajūta ādā.
- Patoloģiska ādas jutība.
- Reibonis.
- Sāpes.
- Pietūkums šķidruma aiztures dēļ (tūska).
- Akmeņi vai kalcija izgulsnējumi urīnceļos (nefrolitiāze).
- Neskaidra redze, ieskaitot vieglas acu pārmaiņas, kas var izraisīt redzes miglošanos (radzenes apduļķošanās).
- Ādas jutība pret sauli. Caprelsa lietošanas laikā, dodoties ārā, vienmēr pasargājiet sevi, lietojot aizsargkrēmu pret sauli un valkājot apģērbu, lai izvairītos no saules iedarbības.

Bieži (skar mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Dehidratācija.
- Stipri paaugstināts asinsspiediens.
- Ķermeņa masas samazināšanās.
- Insults vai citi traucējumi, kuru gadījumā galvas smadzenes var nesaņemt pietiekami daudz asiņu.
- Izsitumu veids, kas skar plaukstas un pēdas (plaukstu-pēdu sindroms).
- Čūlas mutes dobumā (stomatīts).
- Sausa mute.
- Pneimonija.
- Toksīnu uzkrāšanās asinīs kā infekcijas komplikācija.
- Gripa.
- Urīnpūšļa iekaisums.
- Deguna blakusdobumu iekaisums.
- Balsenes iekaisums.
- Folikulu iekaisums, īpaši matu folikulu iekaisums.
- Augonis.
- Sēnīšu infekcija.
- Nieru infekcija.
- Šķidruma zudums (dehidratācija).
- Nemiers.
- Trīce.
- Miegainība.
- Nestabilitātes sajūta.
- Paaugstināts acs spiediens (glaukoma).
- Asiņu atklepošana.
- Plaušu audu iekaisums.
- Apgrūtināta rīšana.
- Aizcietējums.
- Kuņģa gļotādas iekaisums (gastrīts).
- Kuņģa-zarnu trakta asiņošana.
- Žultsakmeņi (holelitiāze).
- Sāpīga urinēšana.
- Nieru mazspēja.
- Bieža urinēšana.
- Neatliekama vajadzība urinēt.
- Drudzis.

- Deguna asiņošana (epistakse).
- Sausa acs.
- Acu kairinājums (konjunktivīts).
- Redzes traucējumi.
- Loks ap gaismas avotu.
- Gaismas uzliesmojumi redzes laukā (fotopsija).
- Acs radzenes bojājumi (keratopātija).
- Caurejas paveids (kolīts).
- Galvas vai ķermeņa apmatojuma izkrišana (alopēcija).
- Pārtikas garšas pārmaiņas (garšas sajūtas pārmaiņas, disgeizija).

Retāk (skar mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Sirds mazspēja.
- Apendiksa iekaisums (apendicīts).
- Bakteriāla infekcija.
- Divertikulu (nelieli maisveida iztilpumi, kas var veidoties jūsu gremošanas sistēmā) iekaisums.
- Bakteriāla ādas infekcija.
- Vēdera sienas abscess.
- Nepietiekama uztura uzņemšana.
- Neapzinātas muskuļu kontrakcijas (krampji).
- Strauji mainīgas muskuļu kontrakcijas un atslābumi (kloniski krampji).
- Smadzeņu tūska.
- Acs lēcas apduļķošanās.
- Sirdsdarbības ātruma un ritma traucējumi.
- Sirds funkcijas zudums.
- Plaušu funkcijas pasliktināšanās.
- Pneimonija, kas rodas svešķermeņu ieelpošanas dēļ.
- Zarnu aizsprostojums.
- Zarnu perforācija.
- Nespēja kontrolēt Jūsu zarnu kustības.
- Urīna krāsas pārmaiņas.
- Urīna trūkums.
- Kavēta brūču dzīšana.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).
- Pūšļu veidošanās uz ādas (bullozs dermatīts).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas).
- Sarkanīgi nepiepacelti, mērķim līdzīgi vai aplveida plankumi uz ķermeņa, bieži ar pūslīšiem centrā, ādas lobīšanos, mutes, rīkles, deguna, dzimumorgānu un acu čūlas, pirms kurām var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi. Šie smagie ādas izsitumi potenciāli var apdraudēt dzīvību (Stīvensa - Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze).
- Ādas reakcija, kas izraisa sarkanus plankumus vai pleķus uz ādas, kuri var izskatīties kā mērķis vai "vēršacs" ar tumši sarkanu centru, ko aptver blāvāki sarkani gredzeni (multiformā eritēma).

Zemāk minētās blakusparādības var būt redzamas pārbaudēs, ko var veikt Jūsu ārsts:

- olbaltumvielas vai asinis urīnā (konstatējams ar urīna analīzi);
- sirds ritma pārmaiņas (redzamas EKG). Jūsu ārsts var likt Jums pārtraukt vandetanība lietošanu vai lietot Caprelsa mazākā devā;
- aknu vai aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi (redzami asins analīzēs). Tie ne vienmēr izraisa simptomus, bet Jūsu ārsts var vēlēties tos uzraudzīt;
- pazemināts kalcija līmenis asinīs. Jūsu ārstam var būt jāparaksta vai jāmaina ārstēšana ar vairogdziedzera hormonu;
- pazemināts kālija līmenis asinīs;

- paaugstināts kalcija līmenis asinīs;
- paaugstināts glikozes līmenis asinīs;
- pazemināts nātrija līmenis asinīs;
- pavājināta vairogdziedzera darbība;
- palielināts sarkano asins šūnu skaits.

Ja kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi vai Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam **nekavējoties** par tām izstāstīt savam ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Caprelsa

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Caprelsa pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles vai kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Caprelsa satur

- Aktīvā viela ir vandetanībs. Katra tablete satur 100 mg vai 300 mg vandetanība.
- Citas sastāvdaļas ir kalcija hidroģēnfosfāta dihidrāts, mikrokristāliskā celuloze, krospovidons (A tips), povidons (K29-32), magnija stearāts, hipromeloze, makrogols un titāna dioksīds (E171).

Caprelsa ārējais izskats un iepakojums

Caprelsa 100 mg ir balta, apaļa apvalkota tablete ar iespaidumu “Z100” vienā pusē.

Caprelsa 300 mg ir balta, ovāla apvalkota tablete ar iespaidumu “Z300” vienā pusē.

Caprelsa ir pieejama blisteros pa 30 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.