

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Caprelsa 100 mg pilloli miksija b'rita
Caprelsa 300 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Caprelsa 100 mg pilloli

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg vandetanib.

Caprelsa 300 mg pilloli

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg vandetanib.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Caprelsa 100 mg pilloli

Il-pillola Caprelsa 100 mg hija pillola bajda miksija b' rita, tonda, konvessa miż-żewġ naħat b' 'Z 100', imnaqqa fuq naħa waħda.

Caprelsa 300 mg pilloli

Il-pillola Caprelsa 300 mg hija pillola bajda miksija b' rita, ovali, konvessa miż-żewġ naħat b' 'Z 300', imnaqqa fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Caprelsa hija indikata għall-kura ta' kanċer tat-tirojde medullari (MTC *medullary thyroid cancer*) mutanti Irrangat mill-Ġdid waqt it-Transfezzjoni (RET *Rearranged during Transfection*) sintomatiku u aggressiv, f'pazjenti fejn il-marda tkun metastatika jew tkun avvanzat lokament u ma tistax tiġi operata.

Caprelsa hija indikata fl-adulti, fit-tfal u fl-adolesxenti mill-età ta' 5 snin 'il fuq.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda u tkun taħt is-supervizzjoni ta' tabib b'esperjenza fil-kura ta' MTC u fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer u b'esperjenza fl-evalwar tal-elettrokardjogramma (ECG).

L-istat tal-Irrangar mill-Ġdid waqt it-transfezzjoni (RET)

Peress li l-attività ta' Caprelsa, abbażi ta' *data* disponibbli, hija kkunsidrata li mhijiex suffiċjenti f'pazjenti b'ebda mutazzjoni identifikata ta' RET, il-presenza ta' mutazzjoni RET għandha tiġi ddeterminata b'test ivvalidat qabel ma jinbeda t-trattament b'Caprelsa. Meta jkun qed jiġi jigi stabbilit l-istat ta' mutazzjoni RET, jekk ikun possibbli ikun aħjar jekk il-kampjuni tat-tessuti jinkisbu meta jinbeda t-trattament milli meta ssir id-dijanjozi .

Pożoloġija għal MTC f'pazjenti adulti

Il-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 300 mg darba kuljum, li tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel bejn wiehded u ieħor fl-istess hin tal-gurnata.

Jekk tinqabeż doża, għandha tittiehed hekk kif jiftakar il-pazjent. Jekk ikun jonqos anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża li qabeż. Il-pazjenti m'għandhomx jiehu doża doppja (żewġ doži fl-istess hin) biex ipattu għal doża li jkunu nsew.

Tibdil fid-doża f'pazjenti adulti b'MTC

L-intervall QTc għandu jiġi evalwat bir-reqqa qabel ma tinbeda t-terapija. F'każ ta' kriterju tat-terminologija komuni għal-każijiet avversi (CTCAE) ta' grad 3 jew tossiċità aktar qawwija jew titwil tal-intervall QTc tal-elettrokardjogramma (ECG), id-dożaġġ b'vandetani b'għandu jitwaqqaf għal-lanqas temporanjament u jerga jinbeda b'doża aktar baxxa meta tkun għaddiet it-tossiċità għal CTCAE ta' grad 1 (ara sezzjoni 4.4). Id-doża ta' 300 mg kuljum tista' titnaqqas għal 200 mg (żewġ pilloli ta' 100 mg), u imbagħad għal 100 mg jekk ikun meħtieġ. Il-pazjent għandu jiġi monitorat kif xieraq. Minhabba l-half-life ta' dsatax-il ġurnata, reazzjonijiet avversi li jinkludu titwil tal-intervall QTc jistgħu ma' jirrisolvux malajr (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija f'pazjenti pedjatriċi b'MTC

Id-dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi għandu jsir skont il-BSA f'mg/m². Pazjenti pedjatriċi ttrattati b'Caprelsa u l-persuni li qed jgħinu 'l pazjenti għandhom jingħata gwida ta' dożaġġ u mal-ewwel riċetta jiġu mgħarrfa dwar id-doża korretta li għandha tingħata, kif ukoll dwar kull aġġustament fid-doża sussegwenti. Skedi rrakkomandati ta' dożaġġ u aġġustamenti fid-doża huma ppreżentati f'Tabella 1.

Tabella 1: Nomogramm ta' dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi b'MTC

BSA (m ²)	Doża tal-bidu (mg) ^a	Żieda fid-doża (mg) ^b meta tkun ittollerata sew wara 8 ġimgħat bid-doża tal-bidu	Tnaqqis fid-doża (mg) ^c
0.7 - <0.9	100 ġurnata iva u ġurnata le	100 kuljum	-
0.9 - <1.2	100 kuljum	Skeda ta' 7 ijiem: 100-200-100-200-100-200-100	100 ġurnata iva u ġurnata le
1.2 - <1.6	Skeda ta' 7 ijiem: 100-200-100-200-100-200-100	200 kuljum	100 kuljum
≥ 1.6	200 kuljum	300 kuljum	Skeda ta' 7 ijiem: 100-200-100-200-100-200-100

^a Id-doża tal-bidu hija d-doża li biha għandu jinbeda t-trattament

^b Doži ta' vandetani aktar oghla minn 150 mg/m² ma ntużawx fi studji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi

^c Pazjenti b'reazzjoni avversa fejn ikun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża għandhom jieqfu jiehu vandetani għal mill-inqas ġimgħa. Id-dożaġġ jista' jerga' jinbeda b'doża mnaqqsa minn meta wiehed ikun irkupra kompletament mir-reazzjonijiet avversi

Aġġustamenti fid-doża f'pazjenti pedjatriċi b'MTC

- F'każ ta' CTCAE ta' grad 3 jew ta' tossiċità aktar qawwija jew ikun hemm titwil fl-intervall QTc tal-ECG, id-dożaġġ b'vandetani b'għandu mill-inqas jitwaqqaf b'mod temporanju u jerga' jinbeda b'doża mnaqqsa meta tkun għaddiet it-tossiċità jew tjebet għal CTCAE ta' grad 1.
- Pazjenti li qegħdin fuq id-doża tal-bidu (^a f'Tabella 1), għandhom jerġgħu jinbdew fuq id-doża mnaqqsa (^c f'Tabella 1).
- Pazjenti li qegħdin fuq id-doża miżjuda (^b f'Tabella 1), għandhom jerġgħu jinbdew fuq id-doża tal-bidu (^a f'Tabella 1). Jekk iseħh avveniment ieħor ta' kriterju tat-terminologija komuni għal-każijiet avversi (CTCAE) ta' grad 3 jew tossiċità aktar qawwija jew ikun hemm titwil tal-intervall QTc tal-ECG, id-dożaġġ b'Caprelsa għandu mill-inqas jitwaqqaf b'mod temporanju u

jerga' jinbeda b'doża mnaqqsa (° f'Tabella 1) meta tkun għaddiet it-tossicità jew tgiebet għal CTCAE ta' grad 1.

- Jekk jerga' jsehh avveniment ieħor ta' CTCAE ta' grad 3 jew ta' tossicità aktar qawwija jew ikun hemm titwil fl-intervall QTc tal-ECG, id-dożaġġ b'vandetani b'għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Il-pazjent għandu jiġi segwit b'mod xieraq. Minhabba l-half-life ta' 19-il għnata, ir-reazzjonijiet avversi inkluz it-titwil tal-intervall QTc jistgħu ma jgħaddux malajr (ara sezzjoni 4.4).

Tul ta' żmien

Vandetani jista' jingħata sakemm il-marda tibqa' tавvanza jew sakemm il-benefiċċji tat-tkomplija tat-trattament ma jkunux akbar mir-riskji tagħha u wiehed irid jikkunsidra s-severità tal-avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.8) fir-rigward tal-ammont ta' stabilizzazzjoni klinika tal-istat tat-tumur.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Popolazzjoni pedjatrika

Caprelsa m'għandux jingħata lit-tfal taht il-5 snin. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Caprelsa fit-tfal taht il-5 snin ma ġewx stabbiliti. L-ebda tagħrif mhu disponibbli.

M'hemm ebda esperjenza f'pazjenti pedjatriċi taht id-9 snin b'MTC ereditarja (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti bejn 5-18-il sena għandhom jiġu ddożati skont in-nomogramm ta' Tabella 1. Doži ta' vandetanib oġhla minn 150 mg/m² ma ntużawx f'studji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi.

Anzjani

Mhux meħtieġ tibdil fid-doża tal-bidu għall-pazjenti anzjani. Hemm dejta klinika limitata b'vandetani b'pazjenti b'MTC li jkollhom 75 sena jew aktar.

Indeboliment tal-kliwi f'pazjenti adulti b'MTC

Studju farmakokinetiku f'voluntiera b'indeboliment hafif, moderat u sever wera esponiment għal vandetanib wara doża wahda jiżdied sa' 1.5-, 1.6-il darba u darbtejn rispettivament f'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat (creatinine clearance >30 sa <50 ml/min) u sever (clearance taht it-30 ml/min) mil-linja bażi tal-indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2). Dejta klinika ma tissuggerixxi li l-ebda tibdil fid-doża tal-bidu ma hi meħtieġa f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif. Hemm dejta limitata b'300 mg f'pazjenti b'indeboliment renali moderat: kien hemm bżonn li d-doża titniżżel għal 200 mg f'5 minn 6 pazjenti minhabba reazzjoni avversa fejn żdied l-intervall QT. Id-doża tal-bidu għandha titnaqqas għal 200 mg f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat; madankollu s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti b'200 mg (ara sezzjoni 4.4). Vandetanib mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi minhabba li hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi u s-sigurtà u l-effikaċja ma' ġewx stabbiliti.

Indeboliment tal-kliwi f'pazjenti pedjatriċi b'MTC

M'hemm ebda esperjenza bl-użu ta' vandetanib f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi. Meta wiehed jikkunsidra t-tagħrif disponibbli f'pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliwi:

- Mhu rakkomandat ebda tibdil fid-doża tal-bidu f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment hafif tal-kliwi
- Id-doża mnaqqsa kif speċifikat f'Tabella 1 għandha tintuża f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment moderat tal-kliwi. Ikun hemm bżonn li l-pazjenti jiġu segwiti b'mod individwali mill-ispeċjalista, speċjalment f'pazjenti pedjatriċi b'BSA baxx.
- Vandetanib mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment sever tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Vandetani mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum aktar minn 1.5 l-oġhla limitu tal-marġni ta' riferenza (ULRR), dan il-kriterju ma japplikax għal pazjenti b'Gilbert's Disease- u alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), jew alkaline phosphatase (ALP) aktar minn 2.5 darbiet l-ULRR, jew akbar minn 5.0 darbiet l-ULRR jekk l-ispeċjalista huwa tal-fehma li dan għandu x'jaqsam ma' metastasi fil-fwied, tan-normali), peress li hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, u s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.4).

Dejta farmakokinetika minn voluntiera, tindika li mhux mehtieg tibdil fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Caprelsa hija għall-użu orali. Għall-pazjenti li jbatu biex jibilgħu, il-pilloli vandetanib jistgħu jiġu mahlula f'nofs tazza ilma tax-xorb mingħajr gass. M'għandhomx jintużaw likwidi oħrajn. Il-pillola għandha titpogġa fl-ilma, mingħajr ma tfarrakha, thawwadha sakemm tinħall (madwar 10 minuti) u d-dispersjoni li tiffurma tinxtorob mill-ewwel. Kwalunkwe frak li jibqa għandu jithallat ma nofs tazza ilma u jinxtorob. Il-likwidu jista' jingħata wkoll permezz ta' tubi nażogastrici jew tal-gastrostomija.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Sindrome ta' QTc twila kongenitali
- Pazjenti b'intervall QTc itwal minn 480 msec
- L-użu ta' vandetanib flimkien mal-prodotti mediċinali li ġejjin magħrufin ukoll li jtawwlu l-intervall QTc u/jew jikkawżaw Torsades de pointes: Arsenic cisapride, erythromycin intravenous (IV), toremifene, mizolastine, moxifloxacin, anti-arritmijaċi tal-klassi IA u III (ara sezzjoni 4.5).
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minhabba r-riskji assoċjati, huwa importanti li l-kura b'vandetanib tkun limitata f'pazienti li għandhom bżonn vera tal-kura, jiġifieri b'avvanz tal-kors tal-marda sintomatiku u aggressiv. Marda sintomatika waħidha jew marda li tavvanza waħidha mhux biżżejjed sabiex tinbeda l-kura b'vandetanib.

Rata tal-bidla tal-livelli tal-biomarkaturi bħal calcitonin (CTN) u/jew atigen karċinoembrijoniku (CEA) kif ukoll ir-rata tal-bidla fil-volum tat-tumur waqt l-istennija taħt osservazzjoni tista' tgħin tidentifika mhux biss il-pazjenti li jkollhom bżonn tal-kura iżda wkoll l-aħjar mument sabiex tibeda l-kura b'vandetanib.

Titwil tal-QTc u Torsades de Pointes

B'doża ta' 300 mg vandetanib huwa assoċjat ma' titwil sostanzjali tal-intervall QTc u dipendenti mal-koncentrazzjoni (medja 28 msec, medjan 35 msec). L-ewwel titwil tal-QTc sehhew fil-parti l-kbira fl-ewwel 3 xhur tal-kura, iżda komplew isehħu għall-ewwel wara dan iż-żmien. Il-half life ta' vandetanib (19-il jum) jgħamel dan it-titwil tal-intervall tal-QTc problematiku b'mod partikolari (ara sezzjoni 4.8). B'doża ta' 300 mg kull jum fl-MTC, titwil tal-QTc tal-ECG il fuq minn 500 msec deher fl-istudju tal-fażi III fi 11% tal-pazjenti. It-titwil tal-QTc fl-elettrokardjogramma jidher li jiddependi mid-doża. Torsades de pointes u takikardija ventrikolari kienu rrapportati b'mod mhux komuni f'pazjenti mogħtija 300 mg kuljum. Ir-riskju ta' Torsades jista' jikber f'pazjenti bi żbilanċ fl-elettroliti (ara sezzjoni 4.8).

Kura b'vandetanib m'għandhiex tinbeda f'pazjenti li jkollhom intervall ikkoreġut QTc fl-elettrokardjogramma akbar minn 480 msec. Vandetanib m'għandux jingħata lill-pazjenti li fil-passat kellhom Torsades de pointes. Vandetanib ma kienx studjat f'pazjenti b'arritmiji ventrikulari jew infart mijokardijaku reċenti.

Għandhom jinkisbu elettrokardjogramma, u l-livelli ta' potassium, calcium, magnesium u ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fis-serum mal-linja bażi, ma' ġimġha, 3, 6 ġimġhat u 12-il ġimġha wara li tkun bdiet il-kura u perjodikament kull 3 xhur għal mill-anqas sena wara. Din l-iskeda għandha tapplika għall-perijodu wara li titnaqqas id-doża minhabba titwil tal-QTc u wara li titwaqqaf id-doża għal aktar minn ġimġhatejn. Elettrokardjogrammi u testijiet tad-demmi għandhom jinkisbu wkoll hekk kif ikun indikat b'mod kliniku minn hemm 'il quddiem. Monitoraġġ ta' ECG tal-intervall QTc għandhom jitkomplew b'mod frekwenti.

Il-livell ta' potassium fis-serum magnesium fis-serum u calcium fis-serum għandhom jinżammu fil-medda normali sabiex jitnaqqas ir-riskju tat-titwil tal-QTc tal-elettrokardjogramma. Aktar monitoraġġ tal-QTc, elettroliti u funzjoni renali huwa meħtieġ l-aktar f'każ ta' dijarea, žieda fid-dijarea/deidratazzjoni, żbilanċ fl-elettroliti u/jew funzjoni renali indebolita. Jekk il-QTc jiżdied b'mod sostanzjali iżda jibqa taħt 500 msec, il-parir tal-kardjologu għandu jinkiseb.

L-ġhotja ta' vandetanib ma' mediċini magħrufin li jtawwlu l-intervall QTc tal-elettrokardjogramma hija kontra-indikata jew mhux rakkomandata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

L-użu ta' vandetanib ma' ondansetron mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li jiżviluppaw valur wiehed tal-intervall QTc fl-elettrokardjogramma ta' mill-anqas ≥550 msec għandhom jieqfu jieħdu vandetanib. Id-dożaġġi jistghu jerġghu jinbdew b'doża mnaqqsa wara li jkun ġie konfermat li t-titwil tal-intervall QTc fl-elettrokardjogramma jkun reġa' ġie lura għal-livell ta' qabel il-kura u jkun tranġa l-iżbilanċ fl-elettroliti li seta' kien hemm.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli, PRES (sindrome lewkoenċefalopatika posterjuri reversibbli-RPLS)

PRES hija sindrome ta' edema vażoġenika fis-sottokortiċi vażoġenika dijanjostikata permezz ta' MRI tal-moħħ, dehret b'mod mhux frekwenti bil-kura b'vandetanib flimkien mal-kimoterapija. PRES deher ukoll f'pazjenti li kienu qed jirċievu vandetanib bħala monoterapija. Din is-sindrome għandha tkun ikkonsiderata fi kwalunkwe pazjent li jkollu aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, disturbi tal-vista, konfużjoni jew funzjoni mentali alterata. MRI tal-moħħ għandu jsir fi kwalunkwe pazjent li jkollu aċċessjonijiet, konfużjoni jew stat mentali alterat.

Reazzjonijiet avversi kutaneji severi (SCARs- *Severe Cutaneous Adverse Reactions*) u reazzjonijiet oħra tal-ġilda

SCARs, inklużi nekrolizi epidermali tossika (TEN-*toxic epidermal necrolysis*) u s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS- *Stevens-Johnson syndrome*) li jistghu jkunu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrapporati b'konnessjoni mat-trattament b'vandetanib. Fil-hin li ssir ir-riċetta, il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-viċin għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk ikun hemm suspett ta' SJS jew TEN, vandetanib għandu jinżamm u l-pazjent riferut għal unità speċjalizzata għal evalwazzjoni u trattament. Jekk jiġi kkonfermat SJS jew TEN, vandetanib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u jiġi kkonsidrat trattament alternattiv (skont kif xieraq).

Ġew osservati reazzjonijiet ta' fotosensittività f'pazjenti li rċewew vandetanib. Għandha ssir attenzjoni għall-esponiment għax-xemx billi jintlibes ilbies protettiv u/jew ilqugħ mix-xemx minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet ta' fototossiċità assoċjati mat-trattament b'vandetanib.

Reazzjonijiet tal-ġilda ħfief għal moderati jistghu jiġu maniġġati b'trattament sintomatiku, jew bi tnaqqis jew interuzzjoni tad-doża.

Dijarea

Id-dijarea hija sintomu relatat mal-marda kif ukoll effett mhux mixtieq ta' vandetanib. Sustanzi kontra d-dijarea li jintużaw is-soltu huma rakkomandati għall-kura ta' dijarea. L-elettroliti fis-serum u l-QTc u elettroliti fis-serum għandhom jiġu monitorjati b'mod aktar frekwenti. Jekk tiżviluppa dijarea severa (CTCAE grad 3-4), vandetanib għandu jitwaqqaf sakemm d-dijarea tonqos. Meta tkun naqset, kura b'vandetanib għandha terġa tinbeda b'doża mnaqqsa (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Emorraġija

Għandha ssir kawtela meta jingħata vandetanib lill-pazjenti b'metastasi fil-moħħ, minhabba li emorraġia fil-kranju kienet irrappurtata.

Insuffiċjenza tal-qalb

Insuffiċjenza tal-qalb dehret f'pazjenti li rċievew vandetanib. Twaqqif temporanju jew permanenti tat-terapija jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb. Jista' jkun li ma tghaddix bit-twaqqif ta' vandetanib. Xi każijiet wasslu għal-mewt.

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja, inkluża kriżi ta' pressjoni għolja, dehret f'pazjenti ikkurati b'vandetanib. Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati għall-pressjoni għolja u ikkontrollati kif ikun xieraq. Jekk il-pressjoni tad-demem għolja ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'kontroll mediku, vandetanib m'għandux jerġa jinbada sakemm il-pressjoni tad-demem tiġi kkontrollata b'mod mediku. Jista' jkun meħtieġ li titbaxxa d-doża (ara sezzjoni 4.8).

Kumplikazzjonijiet fil-fejqan ta' feriti

Ma saru ebda studji formali dwar l-effett ta' vandetanib fuq il-fejqan ta' feriti. Indeboliment fil-fejqan ta' feriti jista' jsehh f'pazjenti li jirċievu mediċini li jinibixxu l-proċess ta' sinjalar VEGF u ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu vandetanib. Għalkemm l-evidenza hija limitata hafna dwar kemm hu l-aħjar żmien li twaqqaf it-trattament qabel xi operazzjoni skedata, twaqqif temporanju ta' vandetanib għandu jiġi kkunsidrat għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel operazzjoni ppjanata skont il-benefiċċju-riskju tal-individwu. Id-deċiżjoni biex terġa' tibda tiegħu vandetanib wara proċedura kirurgika maġġuri għandha tkun ibbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-ferita.

Osteonekrozi

Ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi, inkluż każijiet ta' osteonekrozi tax-xedaq, f'pazjenti ttrattati b'vandetanib. Xi każijiet ġew irrapportati f'pazjenti li kienu rċievew trattament preċedenti jew konkomitanti ta' terapija ta' inibizzjoni ta' tkkissir tal-ġhadam. Għandha ssir eżaminazzjoni orali qabel ma jinbada vandetanib u b'mod perijodiku waqt it-terapija b'vandetanib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar il-prattika tal-iġjene orali. Jekk ikun possibbli, it-trattament b'vandetanib għandu jiġi miżmum għal mill-inqas 4 ġimgħat qabel operazzjoni ppjanata fuq is-snien jew xi proċeduri invażiva fuq is-snien, speċjalment pazjenti li qed jirċievu sustanzi aasoċjati ma' osteonekrozi, bħal bisphosphonates. Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif ta' vandetanib f'pazjenti li jkollhom osteonekrozi (ara sezzjoni 4.8).

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata vandetanib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Insuffiċjenza renali

Ġiet irrapportata insuffiċjenza renali f'pazjenti ttrattati b'vandetanib (ara sezzjoni 4.8). Jista' jkun hemm bżonn ta' interruzzjonijiet, aġġustamenti jew twaqqif tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

L-espożizzjoni ta' vandetanib tiżdied f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni renali. Id-doża tal-bidu ta' vandetanib għandha titnaqqas għal 200 mg f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (tneħħija tal-kreatinina ≥ 30 sa < 50 mL/min) u l-intervall QT għandu jiġi segwit mill-viċin.

Vandetanib mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija taht 30 mL/min) (ara sezzjonijiet 4.2, 5.1, u 5.2). M'hemmx informazzjoni disponibbli għal pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju li jkollhom bżonn ta' dijalisi.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Vandetanib mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum aktar minn 1.5 l-ogħla limitu tan-normali), peress li hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, u s-sigurtà u l-effiċja ma ġewx stabbiliti. Dejta farmakokinetika minn voluntiera, tindika li mhux meħtieġ tibdil fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Żiediet tal-alanine aminotransferase

Żiediet tal-alanine aminotransferase isehhu b'mod komuni f'pazjenti li jkunu qed jingħataw kura b'vandetanib. Il-parti l-kbira taż-żiediet isolvu ruħhom waqt li titkompla l-kura, oħrajn normalment isolvu ruħhom wara li titwaqqaf it-terapija għal 1-2 ġimgħat. Monitoraġġ perġodiku tal-alanine aminotransferase huwa rakkomandat.

Mard interstizzju tal-pulmun

Mard Interstizzju tal-Pulmun (ILD) deher f'pazjenti li kienu qed jirċievu vandetanib u xi każijiet wasslu għall-mewt. Jekk ikun hemm pazjent b'sintomi respiratorji bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, vandetanib għandu jitwaqqaf u tinbeda investigazzjoni minnufih. Jekk jiġi konfermat ILD, vandetanib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u l-pazjent jingħata kura xierqa.

Indutturi ta' CYP3A4

L-użu fl-istess ħin ta' vandetanib ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (bħal rifampicin, St John's Wort, carbamazepine, phenobarbital) għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5).

CTN anqas minn 500 pg/ml

Il-benefiċċju ta' vandetanib f'pazjenti b'livell ta' CTN anqas minn 500 pg/ml ma' ġiex stabbilit għalhekk l-użu f'pazjenti b'calcitonin < 500 pg/ml għandu jiġi meqjus b'kawtela minhabba r-riskji relatati mal-kura ta' vandetanib.

Popolazzjoni pedjatrika

Skont il-qies tat-tul li ttiehdu f'kull vista, it-tfal u l-adolesxenti kollha f'studju pedjatriku wrew żvilupp linjari waqt li kienu qed jirċievu vandetanib. Madankollu, f'pazjenti pedjatriki, tagħrif ta' sigurtà fit-tul mhuwiex disponibbli.

Il-Kartuna ta' twissija tal-pazjent

Dawk kollha li jiktbu riċetti għal Caprelsa għandhom ikunu familjari mal-Infurmazzjoni għat-Tabib u l-Linji Gwida dwar l-Immaniġġjar. Min jikteb ir-riċetta għandu jiddiskuti it-terapija b'Caprelsa mal-pazjent. Il-pazjent ser jingħata Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent ma' kull riċetta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

L-effett ta' vandetanib fuq prodotti mediċinali oħra

F'individwi b'saħħithom, l-espożizzjoni għal midazolam (substrat ta' CYP3A4) ma' ġietx affettwata meta ngħata ma' doża unika ta' 800 mg vandetanib.

Vandetanib huwa inibitur tat-trasportatur tal-cation organiku 2 (OCT2). F'individwi b'saħħithom li għandhom tip naturali (wild type) għall-OCT2, l-AUC_(0-t) u s-C_{max} għal metformin (substrat ta' OCT2) żdiedu b'74% u b'50%, rispettivament u t-tneħħija ta' metformin mill-kliewi tnaqqset bi 52 % meta ngħata flimkien ma' vandetanib. Huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku u/jew fil-laboratorju xieraq għall-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu metformin u vandetanib fl-istess ħin, u dawn il-pazjenti jista' jkollhom bżonn doża aktar baxxa ta' metformin.

F'individwi b'saħħithom, l-AUC_(0-t) u s-C_{max} ta' digoxin (substrat tal-glikoproteina-P (P-gp)) żdiedu bi 23 % u b'29 % rispettivament, meta ngħataw flimkien minhabba l-inibizzjoni tal-P-gp b'vandetanib. Barra minn hekk, l-effett bradikardjaku ta' digoxin jista' jżid ir-riskju ta' titwil fl-intervall QTc ta' vandetanib u Torsade de Pointes. Għalhekk, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku (eż. ECG) u/jew fil-laboratorju xieraq għall-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu digoxin u vandetanib fl-istess ħin, u dawn il-pazjenti jista' jkollhom bżonn ta' doża aktar baxxa ta' digoxin. (Għall-monitoraġġ ta' vandetanib, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fir-rigward ta' substrati oħra tal-P-gp bħal dabigatran, huwa rakkomandat monitoraġġ kliniku meta dawn jingħataw flimkien ma' vandetanib.

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq vandetanib

F'individwi b'saħħithom, ma dehret l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti bejn vandetanib (doża waħda ta' 300mg) u l-inibitur qawwi ta' CYP3A4, itraconazole (doži ripetuti ta' 200mg darba kuljum). F'irġiel b'saħħithom, l-espożizzjoni għal vandetanib tnaqqset b'40% meta ngħata flimkien mal-induttur CYP3A4 qawwi, rifampicin. L-ġhoti ta' vandetanib ma' indutturi qawwi ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat.

F'individwi b'saħħithom, is- C_{max} ta' vandetanib tnaqqset bi 15 % filwaqt li l- $AUC_{(0-t)}$ għal vandetanib ma gietx affettwata meta ngħata flimkien ma' omeprazole. La s- C_{max} u lanqas l- $AUC_{(0-t)}$ ta' vandetanib ma ġew affettwati meta ngħata flimkien ma' ranitidine. Għalhekk, ma hija meħtieġa l-ebda bidla fid-doża ta' vandetanib meta dan jingħata flimkien ma' omeprazole jew ranitidine.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

L-eskrezzjoni mill-marrara ta' vandetanib mhux mibdul huwa wiehed mill-mezzi ta' eskrezzjoni ta' vandetanib. Vandetanib mhuwiex sottostrat ta l-proteina 2 resistenti għal hafna mediċini (MRP2), glikoproteina-p (P-gp) jew proteina resistenti tal-kanċer tas-sider (BCRP).

Mediċini magħrufin li jtawwlu l-intervall QTc

Vandetanib intwera li jtawwal l-intervall QTc tal-ECG. Torsades de pointes kien irrappurtat b'mod mhux frekwenti. Għalhekk, l-użu ta' vandetanib ma' mediċini magħrufin li jtawwlu l-intervall QT u/jew li jikkawżaw Torsades de pointes huwa jew kontraindikat jew mhuwiex rakkomandat skont jekk ikunx hemm terapija alternattiva.

- Taħlit kontraindikat (ara sezzjoni 4.3): Cisapride, erythromycin minn ġol-vina (IV), toremifene, mizolastine, moxifloxacin, arsenic, anti-arritmijaċi Klassi IA u III.
- Taħlit mhux rakkomandat: Methadone, haloperidol, amisulpride, chlorpromazine, sulpiride, zuclopenthixol, halofantrine, pentamidine u lumefantrine.

Jekk ma jkunx hemm terapija oħra xierqa, it-taħlita ta' mediċini mhux rakkomandati ma' vandetanib jista' jsir b'monitoraġġ tal-intervall QTc tal-elettrokardjogramma, evalwazzjoni tal-elettroliti u aktar kontroll meta tibda jew taggrava d-dijarea.

Riżultati ta' studju dwar interazzjoni farmakodinamika u farmakokinetika indikaw li l-ġhotja ma' ondansetron f'pazjenti b'saħħithom deher li kellha f'tit effett fuq il-farmakokinetika ta' vandetanib, iżda kellha effett addizzjonali fuq it-titwil tal-intervall QT b'madwar 10 ms. Għalhekk, l-użu ta' ondansetron ma' vandetanib mhuwiex rakkomandat. Jekk ondansetron jingħata ma' vandetanib, l-elettroliti fis-serum u ECGs għandhom jiġu monitorati aktar bir-reqqa u maniġġar aggressiv ta' kwalunkwe anormalitajiet huwa meħtieġ.

Antagonisti tal-vitamina K

Minhabba riskju trombotiku akbar f'pazjenti b'kanċer, l-użu ta' antikoagulanti huwa frekwenti. Meta wiehed iqis li hemm varjabilità għolja bejn l-individwi għar-rispons bl-antikoagulanti, u l-possibilità li jkun hemm interazzjoni bejn antagonisti tal-vitamina K u kimoterapija, huwa rakkomandat li l-frekwenza tal-monitoraġġ tal-INR (Proporzjon Internazzjonali Normalizzat), jekk ikun deċiż li l-pazjenti jingħataw kura b'antagonisti tal-vitamina K.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal u rġiel fertili għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-terapija u għal mill-anqas erba' xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

Hemm ammont limitat ta' dejta dwar l-użu ta' vandetanib waqt it-tqala. Kif mistenni mill-azzjonijiet farmakoloġiċi tiegħu, vandetanib intwera li għandu effetti sinifikanti fuq l-istadji kollha tar-riproduzzjoni femminili fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

Jekk vandetanib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi vandetanib, għandha tqies ir-riskju li jista' jkun hemm għal-fetu jew ir-riskju li tista' tintilef it-tqala. Il-kura għandha titkompla biss f'nisa waqt it-tqala jekk il-benefiċċju li jista' jkollu għall-omm jegħleb ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' vandetanib f'nisa li qed iredgħu. Vandetanib u/jew il-metaboli tiegħu joħroġ mal-ħalib tal-firien u jinstab fil-frieħ wara li nġhataw dozi lill-firien li kienu qed iredgħu (ara sezzjoni 5.3).

It-treddigh huwa kontra-indikat waqt li tkun qed tirċievi terapija b'vandetanib.

Fertilità

M'hemmx ebda *data* dwar l-effett ta' vandetanib fuq il-fertilità fil-bniedem. Ir-riżultati mill-istudji fuq l-animali jindikaw li vandetanib jista' jindeboli l-fertilità maskili u femminili (ara sezzjoni 5.3).

L-effetti fuq ir-riproduzzjoni f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'vandetanib mhumiex magħrufa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' vandetanib fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, għeja u vista m'ajpra kienu irrappurtati u dawk il-pazjenti li jkollhom dawn is-sintomi għandhom joqgħodu attenti meta jkunu qed isuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati komuni kienu dijarea, raxx, dardir, pressjoni għolja u uġiġh ta' ras.

Lista b'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu identifikati fi studji kliniċi b'pazjenti li kienu qed jirċievu vandetanib għall-kura ta' kanċer tat-tirojde mudullari u f'ambjent ta' wara li l-prodott tqiegħed fis-suq. Il-frekwenza tagħhom qed tidher f'Tabella 2, reazzjonijiet avversi permezz tal-Kunsill għall-Organizzazzjonijiet Internazzjonali tax-Xjenzi Mediċini (CIOMS III) elenkati permezz tas-Sistema tal-Klassi tal-Organi (SOC) MedDRA u fil-livell tat-termini preferit u wara permezz tal-klassifika tal-frekwenza. Il-frekwenzi ta' kemm sehħew l-effetti mhux mixtieqa huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$): u mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-dejta disponibbli).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi u l-klassi tas-sistema tal-organi

Klassi tas-Sistema tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	Nażofaringite bronkite, infezzjonijiet fil-passaġġ respiratorju, infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina	Pnewmonja, sepsi, influenza, ċestite, sinusite, laringite, follikulite, musmar, infezzjoni tal-fungu, pajlonefrite	Appendiċite, infezzjoni bi stafilokokki, divertikulite, ċellulite, axxess fil-qafas tal-addome	
<i>Disturbi endokrinarji</i>		Ipotirojdiżmu		

<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Jonqos l-aptit, ipokalcimja	Ipokalimja, iperkalcemija, iperglicemija, deidratazzjoni, iponatremija	Malnutrizzjoni	
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	Insomnja, dipressjoni	Ansjetà		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Ugħiħ ta' ras, parestesija, disestesija, sturdament	Tregħid, theddil, telf mis-sensi, disturbi tal-bilanċ, disgewżja	Aċċessjoni, klonus, edema fil-moħħ	
<i>Disturbi fl-ghajnejn</i>	Vista mċajpra, bidla fl-istruttura tal-korneja (inklużi depożiti fil-korneja u opaċità tal-korneja)	Indeboliment tal-vista, Halo vision, fotopsja, glawkoma, kongunktivite, ghajnejn xotti, keratopatija	Katarretti, disturbi fl-akkomodazzjoni	
<i>Disturbi fil-qalb</i>	Titwil tal-interval QT tal-ECG (*) (**)		Insuffiċjenza tal-qalb, Insuffiċjenza akuta tal-qalb, disturbi fir-rata u r-ritmu, disturbi fil-konduzzjoni kardijaka, aritmija ventrikulari u arrest kardijaku	
<i>Disturbi vaskulari</i>	Pressjoni għolja	Kriżi ipertensiva, kundizzjonijiet iskemiċi ċerebrovaskulari		Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		Epistassi, emoptisi, pnemonite	Insuffiċjenza respiratorja, aspirazzjoni fil-pulmun	
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Ugħiħ fl-addome, dijarea, dardir, rimettar, dispepsja	Kolite, ħalq xott, stomatite, disfaġja, stitikezza, gastrite, emorraġija gastrotintestinali	Pankreatite, peritonite, ilejus, perforazzjoni fl-imsaren, inkontinenza tal-ippurgar	
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>		Kolelitijasi		
<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda</i>	Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx u reazzjonijiet oħra tal-gilda (inkluż akne, gilda xotta, dermatite,	Sindrome palmar-plantar eritrodajestisja, alopeċja	Dermatite bulluż	Sindrome ta' Stevens-Johnson /Nekrolizi epidermali tossika (***), eritema multiforme

	ħakk), disturbi tad-dwiefer			
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>				Osteonekrozi, osteonekrozi tax-xedaq
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i>	Protejnurja, nefrolitjażi	Disurja, ematurja, insuffiċjenza renali, pollakjurja, urġenza biex tgħaddi l-awrina	Kromaturja, anurja	
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Astenja, għeja, uġiġħ, edema	Deni	Fejqan indebolit	
<i>Investigazzjonijiet</i>	Titwil tal-interval QTc tal-ECG	Jiżdiedu l-ALT u l-AST fis-serum, jonqos il-piż, tiżdied il-kreatinina fid-demm	Tiżdied l-emoglobina, jiżdied l-amylase fis-serum	

*13.4% tal-pazjenti fuq vandetanib kellhom QTc (ta' Bazett) ≥ 500 ms meta mqabbel ma' 1.0% tal-pazjenti fuq placebo. It-titwil tal-QTcF kien > 20 ms f'aktar minn 91% tal-pazjenti, > 60 ms f'35%, > 100 ms f'1.7%. Tmienja fil-mija tal-pazjenti kellhom tnaqqis tad-doża minhabba titwil tal-QTc.

**inkluzi żewġ imwiet f'pazjenti b'QTc > 550 ms (wiehed minhabba sepsi u iehor minhabba insuffiċjenza tal-qalb)

*** Ara sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Episodji bħal Torsades de pointes, mard fl-interstizju tal-pulmun (xi kultant fatali) u PRES(RPLS) seħhew f'pazjenti ikkurati b' monoterapija b' vandetanib. Huwa mistenni li dawn ikunu reazzjonijiet avversi mhux komuni f'pazjenti li jkunu qed jirċievu vandetanib għal kanċer tat-tirojde medullari.

Episodji okulari bħal vista mċajpra huma komuni f'pazjenti li jirċievu vandetanib għal MTC.. Ezamijiet bix-xaqq tal-lampa skedati żvelaw opaċitajiet tal-kornea (keratopatiji vortiċi) f'pazjenti ikkurati; madankollu, ezamijiet bix-xaqq tal-lampa ta' rutina mhumhiex meħtieġa għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu vandetanib.

Waqt esponimenti ta' tul differenti, il-livelli ta' emoglobina medjana f'pazjenti ikkurati b' vandetanib kienu misżjuda b' 0.5-15 g/dl meta mqabbla mal-linja bażi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif minn prova klinika pedjatrika b' vandetanib f' MTC (ara sezzjoni 5.1) miksub waqt l-iżvilupp tal-mediċina huwa limitat għal 16-il pazjent b'etajiet minn 9 snin sa 17-il sena b'karċinoma ereditarja medullari tat-tirojde (L-istudju IRUSZACT0098). Għalkemm id-daqs tal-istudju huwa żgħir peress li l-MTC hija rari fit-tfal, huwa kkunsidrat rappreżentattiv tal-popolazzjoni fil-mira. Il-konkluzjonijiet dwar is-sigurtà f'dan l-istudju huma konsistenti mal-profil ta' sigurtà ta' vandetanib f'pazjenti adulti b' MTC. Tagħrif dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti pedjatriċi mhuwiex disponibbli.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx kura speċifika f'każ ta' doża eċċessiva b'vandetanib u s-sintomi li jista' jkun hemm b'doża eċċessiva ma ġewx stabbiliti. Żieda fil-frekwenza u qawwa ta' xi reazzjonijiet avversi, bħal raxx, dijarea, u pressjoni għolja dehret b'ħafna doži ta' 300 mg u aktar fi studji bvoluntiera b'saħħithom u f'pazjenti. Minbarra hekk il-possibilità ta' titwil tal-QTc u Torsade de pointes għandha titqies. Ma ntużawx doži ta' vandetanib oghla minn 150 mg/m² f'studji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi.

Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva għandhom jiġu ikkurati b'mod sintomatiku; b'mod partikolari, dijarea severa għandha tiġi ikkontrollata kif ikun xieraq. F'każ ta' doża eċċessiva, aktar doži ta' vandetanib għandhom jitwaqqfu, u jittiehdu miżuri biex ikun aċċertat li każ avvers ma seħħx, eż ECG fi żmien 24 siegħa biex jinstab titwil tal-QTc. Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva jistgħu jiddewmu minhabba l-half-life twila ta' vandetanib (ara sezzjoni 5.2).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, Kodiċi ATC: L01EX04

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Vandetanib huwa inibitur qawwi tar-riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir tal-endotilju vaskulari (VEGFR-2) magħruf ukoll bħala riċettur li fih id-dominju tad-dhul kajnejż [KDR]), riċettur tal-fattur ta' tkabbir tal-epitilju (EGFR) u kajnejżis tat-tajrosin Irrangati mill-Ġdid waqt it-Tansfezzjoni (RET). Vandetanib huwa wkoll inibitur sub-mikromolari tal-kajnejż tat-tajrosin tar-riċettur 3 tal-endotilju.

Vandetanib jinibixxi l-migrazzjoni stimulata mill-VEGF fl-endotilju, il-proliferazzjoni u s-sopravivenza u l-formazzjoni ta' vini ġodda f'mudelli *in vitro* tal-aŋġjoġenesi. Minbarra hekk, vandetanib jinibixxi r-riċettur tal-kajnejż tat-tajrosin EGF stimulat mill-fattur ta' tkabbir tal-epidermidi (EGF) fiċ-ċelluli tat-tumur u fiċ-ċelluli tal-endotilju. Vandetanib jinibixxi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli u s-sopravivenza taċ-ċelluli *in vitro*. Vandetanib jinibixxi wkoll il-forom RET kemm dawk it-tipi slavaġ kif ukoll il-maġġoranza ta' forom mutati u attivati, u jinibixxi b'mod sinifikanti il-proliferazzjoni ta' tumuri tal-medulla tat-tirojde (MTC) f'linji ta' ċelluli *in vitro*.

L-ġhotja ta' vandetanib *in vivo* naqqset l-aŋġjoġenesi li kienet ġejja miċ-ċelluli tat-tumur, il-permjabilità tal-vini tat-tumur u d-densità tal-vini rqaq, u inibixxa t-tkabbir tat-tumur u l-metastasi f'mudelli ta' ksenografts tal-bniedem ta' kanċer tal-pulmun fi ġrieden li ma kellhomx it-tajmus. Vandetanib ikkawża l-inibizzjoni wkoll ta' tumuri ta' ksenografts tal-MTC *in vivo*.

Il-mekkaniżmu eżatt ta' kif jaħdem vandetanib f'MTC lokalment avvanzata jew metastatika mhux magħruf.

Effikaċja klinika fl-adulti

Dejta klinika mill-kanċer tat-tirojde medullari (MTC)

Studju randomized, double blind, kontrollat bi placebo (Studju 58) sar sabiex juri s-sigurtà u l-effikaċja ta' vandetanib 300 mg kontra l-placebo. Dan l-istudju inkluda 331 pazjent b'MTC li jkun infirex jew li jkun avvanzat lokalment li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni. Il-pazjenti li kellhom CTN ≥ 500 pg/mL biss (unitajiet konvenzjonali) jew ≥ 146.3 pmol/L (unitajiet internazzjonali standard) iddaħhlu fl-istudju. Mill-pazjenti li ddaħhlu fl-istudju 10 pazjenti fuq vandetanib u 4 fuq placebo (4% tal-pazjenti kollha) kellhom punteġġ tal-istat ta' prestazzjoni tal-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO PS) ta' ≥ 2 u 28 (12.1%) b'vandetanib u 10 (10.1%) bil-placebo kellhom indeboliment kardijaku. Indeboliment kardijaku kien definit bħala dawk il-pazjenti li kellhom anormalità kardijaka minn qabel.

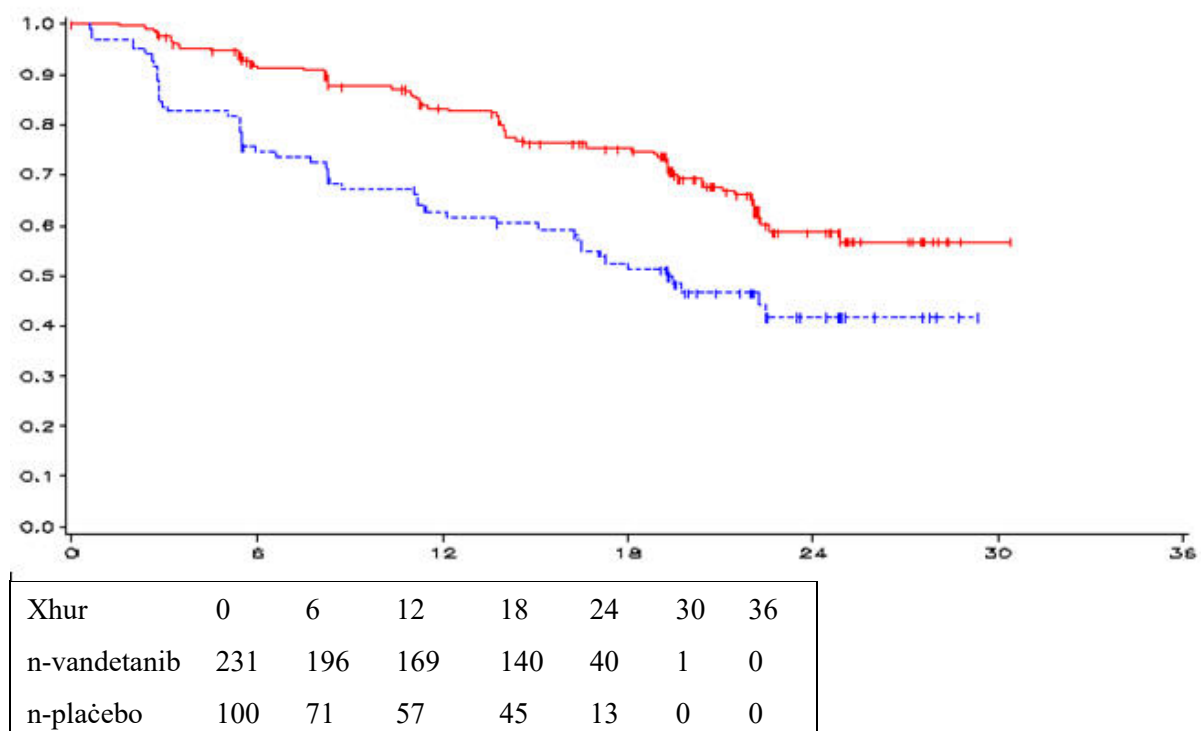
L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien biex juri titjib fis-sopravivenza mingħajr avvanz (PFS) b'vandetanib meta mqabbla ma' placebo. L-għanijiet sekondarji kienu evalwati fuq ir-rata ta' rispons oġġettiv globali (ORR), rata tal-kontroll tal-marda (DCR) definita bħala, rispons parzjali (PR) jew

rispons komplet (CR) jew marda stabbli (SD) li ddum mill-anqas 24 ġimgħa, tul tar-rispons (DOR), żmien sabiex l-uġigh imur għall-agħar ibbażat fuq l-Inventarju Tal-Uġigh li ma Jdumx (BPI) skala tal-agħar uġigh u sopravivenza globali (OS). Il-mira ewlenija (PFS), ORR u DCR kienu ibbażati fuq revizjoni indipendenti magħmula bl-għama, ċentralizzata tad-dejta bl-immaġni. Ir-rispons bijokimiku b'vandetani b'placebo hekk kif imkejjet b'CTN u CEA kienu evalwati wkoll bħala għanijiet sekondarji.

Il-pazjenti kienu ikkurati b'vandetani jew placebo sakemm laħqu l-oġġettiv tal-avvanz tal-marda. Meta jintlaħaq l-oġġettiv tal-progressjoni tal-marda ibbażat fuq l-istima tal-investiatur, il-pazjenti kienu mwaqqfa mill-kura tal-istudju blinded u mogħtija l-għażla li jirċievu vandetanib open-label. Tmienja u ghoxrin minn 231 pazjent (12.1%) fuq vandetanib u 3 mid-99 (3.0%) fuq placebo ma komplewx il-kura minhabba xi episodju avvers. Erbatx minn 28 pazjent (50%) li waqqfu vandetanib minhabba episodju avvers (AE) komplew mingħajr ma naqqsu d-doża. Ir-riżultat tal-analiżi ewlenija tal-PFS wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għall-pazjenti randomized fuq vandetanib mqabbla mal-placebo (Proporzjon tal-Periklu (HR) = 0.46; 95% Intervall tal-Konfidenza (CI) = 0.31-0.69; p=0.0001).

Il-medjan tal-PFS għall-pazjenti randomized fuq vandetanib ma ntlahaqx; madankollu ibbażat fuq l-imudellar statistiku tad-dejta li dehret sat-43 percentwali, il-medjan PFS huwa mbassar li jkun 30.5 xhur b'intervall tal-konfidenza ta' 95% 25.5 sa 36.5 xhur. Il-medjan PFS għall-pazjenti randomized fuq placebo kien 19.3 xhur. Mat-12-il xahar, il-proporzjon tal-pazjenti hajjin u mingħajr avvanz tal-marda kien 192 (83%) tal-pazjenti randomized fuq vandetanib u 63 (63%) għall-pazjenti randomized fuq placebo. Għal vandetanib, totali ta' 73 (32%) tal-pazjenti kienu avvanzaw; 64 (28%) bil-kriterji tal-evalwazzjoni skont ir-rispons f'tumuri solidi (RECIST) u 9 (4%) b'mewt mingħajr avvanz tal-marda. Il-158 pazjent li baqa' (68%) kienu ċensurati fl-analiżi tal-PFS. Għall-placebo, totali ta' 51 (51%) tal-pazjenti kienu avvanzaw; 46 (46%) bl-avvanz RECIST u 5 (5%) b'mewt mingħajr progressjoni. Id-49 pazjent li baqa' (49%) kienu ċensurati fl-analiżi tal-PFS.

Figura 1. Plott Kaplan Meier tal-PFS



— vandetanib 300 mg, ----- placebo, y-axis=PFS, x-axis=ħin f'xhur, n-vandetani=numru ta' pazjenti li għandhom riskju -vandetani, n-placebo= numru ta' pazjenti li għandhom riskju -placebo

HR = 0.46, 95%CI (0.36-0.69), p = 0.0001

PFS	N	PFS medjan	HR	95% CI	Valur-p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Mhux milhuq (imbassar 30.5 xhur)	0.46	0.31, 0.69	0.0001
Plaċebo	51/100 (51%)	19.3 xhur			

L-istat ta' sopravivenza u s-sopravivenza globali finali medjana (81.6 xhur fil-fergħa ta' vandetanib u 80.4 xhur fil-fergħa ta' plaċebo) kienu simili fiż-żewġ ferġhat ta' trattament. Ma kien hemm ebda differenza statistikament sinifikanti fl-OS finali (HR 0.99, 95.002% CI 0.72, 1.38, p=0.9750). Ir-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela minhabba l-persentaġġ għoli ta' pazjenti fil-fergħa ta' plaċebo li qalbu għal vandetanib open-label (79.0% [79/100] tal-pazjenti).

Tabella 3: Sommarju ta' sejbiet ohra dwar l-effikaċja fi studju 58

ORR^a	N	Rata ta' rispons	OR^b	95% CI	Valur-p
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5.48	2.99, 10.79	< 0.0001
Plaċebo	13/100	13%			
DCR^a	N	Rata ta' rispons	OR^b	95% CI	Valur-p
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2.64	1.48, 4.69	0.001
Plaċebo	71/100	71%			
Rispons CTN	N	Rata ta' rispons	OR^b	95% CI	Valur-p
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72.9	26.2, 303.2	< 0.0001
Plaċebo	3/100	3%			
Rispons CEA	N	Rata ta' rispons	OR^b	95% CI	Valur-p
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52.0	16.0, 320.3	< 0.0001
Plaċebo	2/100	2%			
SOPRAVIVENZA GLOBALI	N	OS Medjan	HR^c	95% CI	p-value
Vandetanib 300 mg	116/231	81.6 xhur	0.99	0.72, 1.38	0.9750
Plaċebo	52/100	80.4 xhur			

^a Rata ta' rispons globali = kompleta + rispons parzjali. Rata tal-kontroll tal-marda = rata ta' rispons + marda stabbli f'24 ġimgħa. Analizi Intent-to-treat (ITT) tinkludi pazjenti li rċievu vandetanib open-label qabel ma avvanzat skont il-qari ċentrali.

^b OR=Proporzjon Odds. Valur > 1 jiffavorixxi vandetanib. L-analizi saret bl-użu ta' mudell ta' regressjoni logistika bil-kura bħala l-uniku fattur.

^c HR= Hazard Ratio. Valur <1 jiffavorixxi vandetanib. L-analizi saret bl-użu ta' log rank test bit-trattament bħala l-uniku fattur.

N=Numru ta' episodji/ numru ta' pazjenti randomised;

Vantaġġ ta' sinifikat statistiku deher għal vandetanib għal-fini sekondarja taż-żmien sabiex l-ugħigh imur għal-agħar (miksib bħala fini kompositu permezz tal-punteġġ tal-agħar uġigh mill-BPI u l-użu ta' analgesiku opjoid irrapportat mill-pazjent) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR 0.61, 97.5%CI 0.43-0.87, $p < 0.006$: 8 vs. 3 xhur) Ma dehrux differenzi statistikament sinifikanti għal fini esploratorju ta' dijarea (irrapportata bħala frekwenza tal-ippurgar).

Stat tal-mutazzjoni RET

Fi studju 58, fil-bidu, l-ittestjar tal-mutazzjoni RET kien isir permezz ta' reazzjoni tal-katina tal-polymerase (PCR) ibbażat fuq esej tas-Sistema ta' Mutazzjoni Rifrettorja Amplifikata (ARMS) għall-mutazzjoni M918T, u sekwenzar dirett tad-DNA għall-mutazzjonijiet fl-exons 10, 11, 13, 14, 15 u 16 (sit tal-mutazzjoni M918T) fuq il-pazjenti sporadiċi kollha fejn DNA kien disponibbli (297/298). Għall-analiżi mill-ġdid ta' kampjuni li ma kellhomx il-mutazzjoni M918T, is-sekwenzi RET ġew arrikkiti bl-użu ta' reagent magħmul apposta Agilent SureSelect u ssekwenzati fuq *sequencer* Illumina. Il-proċessar tad-data u t-tfittxija awtomatika tal-varjanti RET saru bl-użu tas-serje tal-Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) b'laqgħa bejn ir-riċerkaturi għal kwalunkwe każ diffiċli bl-użu tal-Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Fil-bidu, 79 pazjent ma kellhom ebda mutazzjoni M918T identifikata. Minn dawn id-79 pazjent, 69 pazjent kellhom biżżejjed kampjun ta' tessut biex tkun tista' ssir analiżi mill-ġdid *post-hoc* tal-istat ta' mutazzjoni RET abbażi tal-evalwazzjonijiet godda disponibbli. Il-parti l-kbira tal-pazjenti reġgħu ġew ikklassifikati bħala mutanti RET (52/69) u 17/69 pazjent ma nstabilhom ebda mutazzjoni RET (M918T jew oħrajn) (11 b'vandetanib u 6 bi placebo). Il-pazjenti li reġgħu ġew ikklassifikati bħala mutanti RET (N = 52) tqieghdu flimkien ma' daww il-187 pazjent li kienu identifikati fil-bidu bħala mutanti RET, li wassal għal numru totali ta' pazjent mutanti għal RET għal 239 (172 ittrattati b'vandetanib u 67 ittrattati bi placebo). Ir-riżultati kienu bbażati fuq evalwazzjoni ċentrali *blinded* tal-immagini.

Tabella 4: Punti finali ta' effikaċja f'pazjenti mutanti għal RET

Punt finali ta' effikaċja (Vandetanib vs placebo)	Pazjenti b' mutazzjoni RET (n=239)
Rata ta' rispons oġġettiva	51.7% vs 14.9%
Punt finali ta' effikaċja PFS HR (95% intervall tal-konfidenza)	0.46 (0.29, 0.74)
Rata ta' PFS għal sentejn	55.7% vs 40.1%

L-effikaċja klinika f'pazjenti pedjatriċi:

Studju b'fergħa waħda, ta' fażi I/II, b'ċentru wiehed u *open-label* (L-istudju IRUSZACT0098) evalwa l-attività ta' vandetanib f' 16-il pazjent b'MTC ereditarju lokalment avanzat mhux operabbli jew metastatiku. Il-karatteristiċi tal-pazjenti mad-dhul tagħhom fl-istudju kienu dawn li ġejjin: età medja 14.2 ta' sena (tvarja minn 9-17-il sena), 50% nisa, 50% irġiel, 93.8% Bojod, 26.7% Ispaniċi u 6.3% kienu Suwed. Qabel l-istudju, l-parti l-kbira tal-pazjenti (81.3%) għaddew minn operazzjoni fejn b'mod parzjali jew totali tneħhiet it-tirojde. Id-doża fil-bidu ta' vandetanib kienet ta' 100mg/m²/jum għall-pazjenti kollha hliet għal wiehed li beda fuq 150mg/m²/day. Wara li kienu ttolleraw sew l-ewwel 1 jew 2 ċikli ta' terapija (ċiklu 1 = 28 ġurnata), il-pazjenti li kien fadal baqgħu fuq 100 mg/m² ta' trattament. Ir-riżultat ewlieni ta' effikaċja kien ORR skont RECIST v 1.0. Ir-rata oġġettiva ta' rispons li ġiet osservata kienet ta' 43.8%, li kollha kemm huma kienu rispons parzjali. 31.3% tal-pazjenti kellhom mard stabbli għal mill-inqas 8 ġimghat. Ir-Rata ta' Kontroll tal-Marda inkluz l-aħjar rispons

jew Mard Stabbli ≥ 24 gimgha kienet ta' 75.0%. F'dan l-istudju ma kien hemm ebda esperjenza b'Caprelsa f'pazjenti b'etajiet minn 5-8 snin.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghotja orali ta' vandetanib, l-assorbiment iseħħ bil-mod bl-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma normalment jintlaħqu f'medja ta' 6 sigħat, b'medda bejn 4-10 sigħat, wara d-doża. Vandetanib jakkumula madwar 8-darbiet b'hafna dożaġġi bi stat fiss jinkiseb minn madwar xahrejn.

Distribuzzjoni

Vandetanib jintrabat mal-albumina fis-serum tal-bniedem u glikoproteina-aċida-1-alfa bl-irbit mal-proteina *in vitro* jkun madwar 90%. F'kampjuni ta' plazma *ex vivo* minn pazjenti b'kanċer tal-kolon/rektum b'esponiment fi stat fiss wara 300 mg darba kuljum, il-medja tal-perċentwali tal-irbit mal-proteina kien 93.7% (medda minn 92.2 sa 95.7 %). Il-farmakokinetika ta' vandetanib b'doża ta' 300 mg f'pazjenti MTC hija karatterizzata b'volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 7450 L.

Bijotrasformazzjoni

Wara dożaġġi orali ta' ^{14}C -vandetanib, vandetanib mhux mibdul u l-metaboli vandetanib N-oxide u N-desmethyl vandetanib instabu fil-plażma, awrina u purgar. Konjugat glukuronajd deher bħala metabolu minuri fil-purgar biss. N-desmethyl vandetanib jiġi mghamul l-aktar minn CYP3A4, u vandetanib-N-oxide minn enzimi monooxygenase li jkun fihom il-flavin (FM01 u FMO3). N-desmethyl vandetanib u vandetanib-N-oxide jiċċirkolaw f'konċentrazzjonijiet ta' madwar 11% u 1.4% ta' dawk ta' vandetanib.

Eliminazzjoni

Il-farmakokinetika ta' vandetanib b'doża ta' 300 mg f'pazjenti MTC hija karatterizzata bi tneħħija ta' madwar 13.2 l/siegha u half-life fil-plażma ta' madwar 19-il jum. F'perijodu ta' 21 jum ta' kollezzjoni wara doża waħda ta' ^{14}C -vandetanib, madwar 69% kienu irkuprati b'44% fil-purgar u 25% fl-awrina. Eskrezzjoni tad-doża kienet bil-mod u aktar eskrezzjoni wara 21 jum tkun mistennija skont il-half-life fil-plażma.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Studju farmakokinetiku b'doża waħda f'voluntiera indika li l-esponiment għal vandetanib għola ftit (sa' 1.5, 1.6 u 2) f'individwi b'indeboliment renali hafif, moderat u sever rispettivament meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni renali normali (ara sezzjoni 4.2, 4.4 u 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Studju farmakokinetiku b'doża waħda f'voluntiera b'saħħithom indika li l-indeboliment tal-fwied ma effettwax l-esponiment għal vandetanib. Hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (bilirubin fis-serum akbar minn 1.5-il darba l-oghla limitu tan-normali (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

Effett tal-ikel

L-esponiment għal vandetanib mhux influwenzat mill-ikel.

Il-farmakokinetika fil-popolazzjoni pedjatrika

Il-parametri farmakokinetiċi ta' vandetanib f'pazjenti pedjatriċi b'MTC b'etajiet minn 9-17-il sena kienu simili għal dawk fl-adulti. L-espożizzjoni ta' vandetanib fit-tfal b'etajiet minn 5-8 snin b'indikazzjonijiet relatati ma' glioma kienet komparabbli ma' pazjenti b'MTC b'etajiet minn 9-18-il sena. Dożaġġ b'100mg/m²/jum fil-pożoloġija indikata (il-funzjoni ta' BSA) fil-pedjatrija tformi espożizzjoni simili għal dak milhuq fl-adulti b'300 mg kuljum.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Vandetanib ma wera l-ebda potenzjal mutageniku jew klastogeniku.

Fi studji b'doži ripetuti li damu sa' 9 xhur, l-effetti li dehru kienu jinkludu emeži, telf fil-piż tal-ġisem u dijarea fil-klieb u displażja fiz-zona fizejali fi klieb żgħar u firien bi pjastrini ta' tkabbir miftuħin. Fil-firien, effetti fuq is-sniien, kliewi u l-ġilda kienu innutati. Dawn is-sejbiet li sehhew b'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' rilevanza klinika, kienu fil-parti l-kbira reversibbli fi żmien 4 ġimgħat minn meta twaqqfu d-dożaġġi u kienu relatati mal-inibizzjoni tar-riċettur tal-fattur ta' tkabbir tal-endotiju vaskulari (VEGFR) jew EGFR.

Effetti li dehru fi studji oħrajn kienu jinkludu inibizzjoni tal-gene relatat mal-ether-à-go-go (hERG) kurrenti u titwil tal-intervall QTc fil-klieb. Żieda fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demem dehret fil-firien u l-klieb. Fil-ġrieden, vandetanib intwera li jittardja iżda ma jwaqqafx il-fejqan tal-feriti. Vandetanib wera wkoll potenzjal fototossiku f'essej ċitotossiku *in vitro*. F'mudell b'animal tal-fejqan tal-feriti, ġrieden mogħtija doži b'vandetanib kellhom is-saħħa ta' biex tinqasam il-ġilda mnaqqsa meta mqabbla mal-kontrolli. Dan jindika li vandetanib jittardja iżda ma jwaqqafx il-fejqan tal-feriti. L-intervall xieraq bejn it-twaqqif ta' vandetanib u operazzjoni elettiva li jkollha ssehh wara meħtieġ biex jiġu evitati r-riskji ta' tixkil tal-fejqan tal-ferita ma ġiex stabbilit. Fi studji kliniċi, numru żgħir ta' pazjenti kellhom operazzjoni waqt li kienu qed jirċievu vandetanib u ma kienx hemm komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti irrapportati.

Tossikoloġija riproduttiva

F'studju dwar il-fertilità fil-firien irġiel, ma ġiet osservata ebda effett fuq ir-rata ta' kopulazzjoni jew fertilità meta firien nisa mhux ittrattati ġew mghammra ma' firien irġiel ittrattati b'vandetanib; madankollu, fl-istess studju kien hemm tnaqqis żgħir fin-numru ta' embriji hajjin u żieda fit-telf tal-embriju qabel ma ssir l-impjantazzjoni. Fi studju dwar il-fertilità femminili, kien hemm tendenza li ċ-ċiklu estruż jiġi irregolari, tnaqqis żgħir fl-inċidenza tat-tqala u żieda fit-telf tal-impjantazzjoni. Fi studju tossikoloġiku b'doži ripetuti fil-firien, kien hemm tnaqqis fin-numru ta' corpora lutea fl-ovarji tal-firien li ngħataw vandetanib għal xahar.

Fil-firien, it-tossiċità fl-embriju u fil-fetu kienet evidenti bħala telf tal-fetu, ittardjar fl-iżvilupp tal-fetu, anormalitajiet fil-vini tal-qalb u ossifikazzjoni prekoċi f'xi għadam tal-kranju. Fi studju fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, b'doži li jikkawżaw tossiċità fl-omm waqt il-ġestazzjoni u/jew treddiġh, vandetanib zied it-telf ta' qabel it-twelid u naqqas it-tkabbir tal-frieh wara t-twelid. Vandetanib hareġ fil-halib tal-far u insab fil-plażma tal-frieh wara dożaġġi lill-frieh li kienu qed iredgħu.

Kanċerogeniċità

Vandetanib ma wera ebda potenzjal karċinogeniku fi studju ta' karċinogeniċità li dam 6 xhur u li sar fi ġrieden rasH2 transġeniċi. Studju ta' karċinogeniċità li dam sentejn u li sar fil-firien kien imdgħajjef minhabba s-sopravivenza baxxa fil-grupp femminili b'doża għolja u espożizzjoni limitata tal-annimali għal vandetanib; madankollu, ebda effett karċinogeniku ma ġie osservat f'dawk l-annimali li baqgħu hajjin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Calcium hydrogen phosphate dihydrate
Microcrystalline cellulose
Crospovidone,
Povidone (K 29-32)
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose
Macrogol (300)

Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'il fuq 30°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PVC/PVDC/Alu, issiġillati b'folja ta' aluminium kull waħda jkun fiha 30 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Esteve Pharmaceuticals S.A., Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4, 08038 Barcelona, Spanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Frar 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 15 Nov 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Genzyme Ireland Ltd,
IDA Industrial Park,
Old Kilmeaden Road,
Waterford
L-Irlanda

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.>

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel ma CAPRELSA jorog fis-suq f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jaċċerta ruħu li f'kull Stat Membru fejn CAPRELSA se jkun fuq is-suq, kull professjonist fil-kura tas-saħħa (PKS) u kull pazjent / wiehed li jgħin lill-pazjenti li huma mistennija jiktbu riċetta, jagħtu u jużaw Caprelsa jkollhom aċċess għal/ jiġu pprovduti b'pakkett edukattiv li fih:

PKS

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC);
- Il-materjal edukattiv, li jinkludi:
 - Informazzjoni dwar ir-riskji assoċjati ma' CAPRELSA:
 - Titwil tal-QTc u Torsades de pointes
 - Sindrome enċefalopatika posterjuri reversibbli (PRES);
 - Żvilupp mhux normali tas-snien u l-għadam f'pazjenti pedjatriċi
 - Żbalji ta' medikazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika
 - Gwida ta' dożaġġ u monitoraġġ għall-Konsulenti għal pazjenti pedjatriċi;
- Gwida ta' dożaġġ u monitoraġġ għal pazjenti pedjatriċi u għal dawk li jgħinu l-pazjenti;
- Il-Fuljett tal-Pazjent;
- Kard tal-Avviz għall-Pazjent.

Pazjenti / dawk li jgħinu lill-pazjenti

- Gwida ta' dożaġġ u monitoraġġ għal pazjenti pedjatriċi u għal dawk li jgħinu l-pazjenti;
- Il-Fuljett tal-Pazjent;
- Kard tal-Avviz għall-Pazjent.

Il-materjal edukattiv għall-PKS għandu jinkludi dawn l-elementi ewlenin li ġejjin:

Titwil tal-QTc u Torsades de pointes

- CAPRELSA jtawwal l-intervall QTc u jista' jikkawża Torsades de Pointes u mewt f'daqqa
- Il-kura b'CAPRELSA m'għandhiex tinbeda f'pazjenti :
 - li għandhom QTc tal-ECG itwal minn 480 msec
 - li għandhom sindrome kongenita ta' QTc Twil
 - li fil-passat kellhom Torsades de Pointes sakemm ir-riskji kollha li kellhom sehem fit-Torsades de pointes ma jkunux ġew korretti.
- Il-bżonn ta' ECG, u livelli ta' potassium, calcium u magnesium u ormon li jstimula t-tirojde fis-serum (TSH) u żmienijiet u sitwazzjonijiet meta għandhom isiru;
- Pazjenti li jiżviluppaw valur wiehed ta' QTc ta' mill-anqas 500 ms għandhom jieqfu jieħdu CAPRELSA. Id-dożaġġ jista' jerga jinbeda b'doża mnaqsa wara li jkun ġie kkonfermat li l-valur QTc tal-ECG reġa' niżel għall-istat ta' qabel il-kura u jkun sar aġġustament għall-iżbilanċ tal-elettroliti li seta' kien hemm;
- Jekk il-QTc jiżdied b'mod sostanzjali iżda jibqa taħt 500 ms, għandu jittiehed parir ta' kardjologist/a;
- Dettalji tal-prodotti mediċinali fejn l-għotja ma' CAPRELSA hija jew kontraindikata jew mhux rakkomandata;
- Ir-rwol u l-użu tal-Kard tal-Avviz tal-Pazjent.

Sindrome enċefalopatika posterjuri reversibbli (PRES) magħrufa wkoll bħala sindrome lewko-enċefalopatika posterjuri reversibbli (RPLS)

- PRES għandu jitqies fi kwalunkwe pazjent b'aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, disturbi tal-vista, konfużjoni jew funzjoni mentali alterata. Għandu jsir MRI tal-moħħ fi kwalunkwe pazjent li jkollu aċċessjonijiet, konfużjoni jew stat mentali alterat;
- Il-bżonn li l-pazjenti jingħataw parir dwar ir-riskji ta' QTc imtawwal u PRES u li jiġu informati dwar liema sintomi u sinjali għandhom jieħdu ħsieb u x'għandhom jagħmlu;
- Ir-rwol u l-użu tal-Kard tal-Avviż tal-Pazjent.

Żvilupp mhux normali tas-snien u l-għadam f'pazjenti pedjatriċi

- F'provi kliniċi magħmula fit-tfal u fl-adolexxenti, ġie muri li vandetanib ma jimpedix it-tkabbir linjari;
- Fi studji li ma kinux kliniċi, vandetanib wera effett avvers fuq it-tkabbir ta' dak it-tessut li jkollu bżonn ta' vaskularizzazzjoni bħas-snien u t-tessut f'tarf tal-għadma risponsabbli għat-tkabbir;
- Il-bżonn li jiġi eżaminat mill-viċin l-iżvilupp mhux normali tas-snien u l-għadam fil-popolazzjoni pedjatrika;

Żbalji ta' medikazzjoni fil-popolazzjoni pedjatrika

Il-gwida ta' dożaġġ u monitoraġġ tal-konsulenti għal pazjenti pedjatriċi għandha jkollha fiha dawn l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Kif inhi kkalkulata d-doża ta' CAPRELSA fit-trabi u fl-adolexxenti;
- L-iskedi ta' pożoloġija skont l-erja tas-superficie tal-ġisem tal-pazjent (*BSA-body surface area*), inkluż rappreżentazzjoni viżwali tal-iskeda ta' pożoloġija ta' ġimagħtejn skont il-BSA;
- Kif jintuża / jingħata CAPRELSA ;
- Istruzzjonijiet dwar kif wiehed juża l-gwida ta' dożaġġ u monitoraġġ u s-sistema li tfakkrek biex tiegħu l-medicina kuljum għal pazjenti pedjatriċi u għal dawk li jgħinu l-pazjenti.

Il-gwida ta' dożaġġ u monitoraġġ għal pazjenti u dawk li jgħinu 'l pazjenti għandha jkollha fiha dawn l-elementi ewlenin li ġejjin:

- X'inhi CAPRELSA, x'tagħmel, kif tingħata;
- Kif tiġi kkalkulata d-doża ta' CAPRELSA ;
- X'inhuma l-effetti sekondarji assoċjati b'CAPRELSA u x'tip ta' monitoraġġ hemm bżonn;
- Kif tuża l-iskeda li tfakkrek biex tiegħu l-medicina kuljum (inkluż eżempji ta' skedi mimlijin);
- L-iskeda ġenerali ta' kuljum għal ġimagħtejn u koppi vojta tal-iskeda ta' kuljum.

Il-Kard tal-Avviż tal-Pazjent għandu jinkludi dawn l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Informazzjoni dwar ir-riskji ta' QTc imtawwal u Torsades de pointes, u s-Sindrome encefalopatika posterjuri reversibbli (PRES);
- Sinjali jew sintomi li huma ta' interess għas-sigurtà u meta għandek tfittex għajnuna mingħand PKS;
- Li ma twaqqafx CAPRELSA, jew tibdel id-doża mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek;
- Id-dettalji dwar kif tagħmel kuntatt mat-tabib li ordnalek CAPRELSA .

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Caprelsa 100 mg pilloli miksijin b'rita
vandetanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 100 mg vandetanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'aktar minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Esteve Pharmaceuticals S.A., Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4, 08038 Barcelona, Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/11/749/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Caprelsa 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI
--

Folja

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Caprelsa 100 mg pilloli
vandetanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Caprelsa 300 mg pilloli miksijin b'rita
vandetanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg vandetanib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'aktar minn 30°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Esteve Pharmaceuticals S.A., Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4, 08038 Barcelona, Spanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/11/749/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Caprelsa 300 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Caprelsa 300 mg pilloli
vandetanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KODIĊI TAL-PRODOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent
Caprelsa 100 mg pilloli miksijin b'rita
Caprelsa 300 mg pilloli miksijin b'rita
vandetanib

Flimkien ma' dan il-fuljett inti ser tingħata Kartuna tal-Avviż tal-Pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li għandek bżonn tkun taf qabel ma tingħata Caprelsa u waqt il-kura b'Caprelsa.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett u l-kartuna tal-avviż tal-pazjent. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Huwa importanti li żżomm il-Kartuna tal-Avviż tal-pazjent miegħek waqt il-kura.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Caprelsa u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Caprelsa
3. Kif għandek tiehu Caprelsa
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Caprelsa
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Caprelsa u għalxiex jintuża

Caprelsa hu trattament għall-adulti u t-tfal mill-età ta' 5 snin 'il fuq b':

Tip ta' kanċer medullari tat-tirojde li jissejjah mutanti Irrangat mill-Ġdid waqt it-Transfezzjoni (RET-*Rearranged during Transfection*) u li ma jistax jitneħħa b'kirurgija jew li nfirex f'partijiet oħra tal-ġisem.

Caprelsa jaħdem billi jittardja t-tkabbir ta' vini godda fit-tumuri (kanċers). Dan jaqta' il-provvista ta' ikel u ossiġnu lit-tumur. Caprelsa jista' wkoll jaħdem direttament fuq iċ-ċelluli tat-tumur biex joqtolhom jew jittardja t-tkabbir tagħhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Caprelsa

Tihux Caprelsa jekk:

- Jekk inti allergiku għal vandetanib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati f'sezzjoni 6).
- Jekk għandek disturb tal-qalb li twielidt bih li jissejjah 'sindrome ta' QTc twila kongenita'. Dan jidher minn elettrokardjogramma (ECG).
- Jekk qed tredda'
- jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn il-medicini: arsenic, cisapride (jintuża għall-ħruq ta' stonku), erythromycin minn ġol-vina u moxifloxacin (jintuża għall-kura ta' infezzjoni), toremifene (jintuża għall-kura tal-kanċer tas-sider), mizolastine (jintuża għall-kura ta' allergiji), anti-arritmjaċi tal-Klassi IA u III (jintużaw biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb).

Tihux Caprelsa jekk xi wiehed minn dawn t'hawn fuq jgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, tkellem mat-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Caprelsa:

- Jekk inti sensitiv/a għax-xemx. Xi nies li jkunu qed jiehdu Caprelsa jsiru aktar sensitivi għax-xemx. Dan jista' jwassal għal hruq bix-xemx. Waqt li tkun qed tiehu Caprelsa, ipprotegi ruhek meta tohrog barra billi dejjem tuża ilqugh mix-xemx u tilbes hwejjeg biex tevita l-esponiment għax-xemx.
- Jekk għandek pressjoni tad-demm għolja.
- Jekk għandek jew kellek anewriżmu (tkabbir u dgħufija ta' hajt ta' vina) jew tiçrita f'hajt ta' vina.
- Jekk ikollok bżonn proċedura kirurġika. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jwaqqaf Caprelsa jekk tkun se tgħaddi minn xi proċedura kirurġika magġuri peress li Caprelsa tista' taffettwa l-fejqan tal-ferita. Caprelsa jista' jerga' jinbada għadarba jkun għe stabbilit fejqan adegwat tal-ferita.
- Jekk qed tiehu mediċini għall-prevenzjoni ta' komplikazzjonijiet fl-għadam minhabba l-kanċer tat-tirojde tieghek jew għall-osteoporozì.
- Jekk għandek kwalunkwe problema fil-kliewi

Reazzjonijiet avversi kutaneji severi (SCARs- *Severe Cutaneous Adverse Reactions*), inklużi s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS- *Stevens-Johnson syndrome*) / nekrolizi epidermali tossika (TEN- *toxic epidermal necrolysis*) ġew irrapportati b'konnessjoni mat-trattament b'vandetanib. Waqqaf l-użu ta' Caprelsa u fittex għajnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe sintomu relatat ma' dawn ir-reazzjonijiet serji fil-ġilda deskritti f'sezzjoni 4.

Qabel ma jinbada t-trattament b'Caprelsa, ikun hemm bżonn li jiġi ddeterminat l-istat RET tal-kanċer tieghek.

Monitoraġġ tad-demm tieghek u ta' qalbek:

It-tabib tieghek jew infermier għandu jagħmel testijiet sabiex jiċċekja l-livelli fid-demm ta' potassjum, kalċjum, magnesjum u l-ormon li jstimula t-tirojde (TSH) kif ukoll l-attività elettrika ta' qalbek b'test li jissejjaħ elettrokardjogramma (ECG). Għandu jkollok dawn it-testijiet:

- Qabel tibda Caprelsa
- Regolari waqt kura b'Caprelsa
- 1, 3 u 6 ġimghat wara li tibda tiehu Caprelsa
- 12-il ġimgha wara li tibda tiehu Caprelsa
- Kull 3 xhur minn hemm 'il quddiem
- Jekk it-tabib jew l-ispizjar tieghek jibdillek id-doża ta' Caprelsa
- Jekk tibda tiehu mediċini li jaffettwawlek qalbek
- Kif jgħidlek it-tabib tieghek jew l-ispizjar

Tfal

Caprelsa m'għandux jingħata lit-tfal taht il-5 snin

Mediċini ohra u Caprelsa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta u mediċini mill-hxejjex. Dan għaliex vandetanib jista' jeffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini u xi mediċini jista' jkollhom effett fuq Caprelsa

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycin, rifampicin u moxifloxacin (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet)
- carbamazepine u phenobarbital (jintużaw sabiex jikkontrollaw l-aċċessjonijiet)
- ondansetron (jintużaw għall-kura tad-dardir u rimettar)
- cisapride (jintuża sabiex jikkura hruq ta' stonku), pimozone (jintuża sabiex jikkura movimenti repetuti mhux ikkontrollati tal-ġisem u outburst verbali) u halofantrine u lumefantrine (jintuża għall-kura tal-malarja)

- antagonisti tal-vitamina K sikwiet referuti b'hala 'li jraqqu d-demmi'
- cyclosporine u tacrolimus (jintużaw sabiex jikkuraw riġett tat-trapjant), digoxin (jintuża sabiex jikkura taħbit irregolari tal-qalb), u metformin (jintuża sabiex jikkontrolla z-zokkor fid-demmi)
- inibituri tal-pompa tal-protoni (jintuża għall-kura tal-ħruq ta'stonku)

Ssib ukoll din l-informazzjoni fil-Kartuna tal-Avviż tal-Pazjent li ġejt mogħti mit-tabib tiegħek. Huwa importanti li żżomm din il-Kartna tal-Avviż u turiha lis-sieħeb jew dawkl li jiehdu hsieb il-kura tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina. Dan għaliex Caprelsa jista' jagħmel hsara lit-tarbija li tkun għada ma twieldetx. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek il-benefiċċju w r-riskji li tiehu Caprelsa f'dan iż-żmien.

- Jekk tista' toħroġ tqila għandek tuża mezz ta' kontraċezzjoni effettiv meta tkunu qed tiehu Caprelsa u għall-anqas erba' xhur wara li tkun ħadt l-aħħar doża ta' Caprelsa. Jekk inti raġel fertili, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Caprelsa u għal mill-inqas erba' xhur wara li tkun ħadt l-aħħar doża ta' Caprelsa.

M'għandekx tredda' waqt kura b'Caprelsa għas-sigurtà tat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uża kawtela qabel issuq jew thaddem magni. Żomm f'moħħok li Caprelsa jista' jġiegħlek thossok għajjen, dgħajjef, jew jikkawża vista mċajpra.

3. Kif għandek tiehu Caprelsa

L-użu fl-adulti

Dejjem għandek tiehu din il-medicina eżatt skont il-parir tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata hija pillola waħda ta' 300 mg kull jum.
- Hu Caprelsa bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kull jum.
- Caprelsa jista' jittiehed mal-ikel jew waħdu.

L-użu fit-tfal u fl-adolesxenti

It-tabib se jgħidlek kemm għandek tagħti pilloli ta' Caprelsa lit-tifel/tifla tiegħek. L-ammont ta' Caprelsa li jingħata jiddependi mit-tul u l-piż tal-ġisem tat-tifel/tifla tiegħek. Id-doża totali ta' kuljum fit-tfal m'għandhiex tkun iżjed minn 300 mg. It-trattament lit-tifel/tifla tiegħek jista' jingħata jew b'hala dożaġġ ta' darba kuljum, dożaġġ ta' gurnata iva u gurnata le jew skeda li tirrepeti ruħha kull 7 ijiem kif indikat fil-gwida ta' dożaġġ li ngħata lkom mit-tabib tagħkom. Hu importanti li żżommu din il-gwida ta' dożaġġ u turuha lill-persuna li qed tgħinkom.

Jekk ikollok problema biex tibla' l-pillola

Jekk ikollok problema biex tibla' l-pillola, tista' thallatha mal-ilma kif imiss:

- Hu nofs tazza ilma (mingħajr gass). Uża biss l-ilma, tuża l-ebda likwidu ieħor.
- Poġġi l-pillola fl-ilma
- Ħawwad sakemm il-pillola tinħall fl-ilma. Dan jista' jiehu sa' 10 minuti.
- Imbagħad ixrobha mill-ewwel.

Biex taċċerta ruħek li ma tkunx hallejt xi medicina, imla nofs it-tazza bl-ilma u ixrobha.

Jekk ikollok effetti sekondarji

Jekk ikollok effetti sekondarji dejjem għid it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tiehu Caprelsa b'doża aktar baxxa jew oġhla (bħal żewġ pilloli ta' 100 mg jew pillola waħda ta' 100 mg). It-

tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra sabiex jgħinu jikkontrollawlek l-effetti sekondarji. L-effetti sekondarji ta' Caprelsa huma elenkati f'Sezzjoni 4.

Jekk tiehu Caprelsa aktar milli suppost

Jekk tiehu Caprelsa aktar milli kitiblek fir-riċetta, għamel kuntatt ma' tabib jew mur fi sptar minnufih.

Jekk tinsa tiehu Caprelsa

X'għandek tgħamel jekk tinsa' tiehu pillola jiddependi minn kemm jonqsok għad-doża li jmiss.

- **Jekk jonqsok 12-il siegħa jew aktar għad-doża li jmisssek:** Hu l-pillola li qbiżt hekk kif tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmisssek fil-hin tas-soltu.
- **Jekk jonqsok anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmisssek:** Aqbez id-doża li nsejt. Imbagħad hu d-doża li jmisssek fil-hin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja (żewġ pilloli fl-istess hin) biex tpatti għal pillola li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jekk ikollok xi effett sekondarju, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tiehu Caprelsa b'doża aktar baxxa. It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċini oħra sabiex jgħinu jikkontrollaw l-effetti sekondarji tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin – jista' jkollok bżonn kura medika urġenti:

- Thossok hażin, sturdament jew bidliet fir-ritmu tal-qalb. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' bidla fl-attività elettrika ta' qalbek. Dawn jidhru fi 8% tan-nies li qed jieħdu Caprelsa għal kanċer tat-tirojde medullari. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandak tiehu Caprelsa b'doża aktar baxxa jew tieqaf tiehu Caprelsa. Caprelsa kien assoċjat mhux komuni ma' tibdil fir-ritmu tal-qalb li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja.
- Waqqaf l-użu ta' Caprelsa u fittex għajnuna medika minnufih jekk tinduna b'kwalunkwe minn dawn is-sintomi li ġejjin: rqajja' homor mhux elevati b'forma ta' bersall jew ta' ċirku fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, ħafna drabi b'infafet fin-nofs, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, gerżuma, imnieher, ġenitali u għajnejn. Qabel ma joħorgu dawn ir-raxxijiet serji fil-ġilda jista' jkun hemm deni u sintomi li jixbhu dawk ta' riħ (sindrome Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika).
- Reazzjonijiet tal-ġilda severi li jaffettwaw partijiet kbar ta' ġismek. Dawn is-sinjali jistgħu jinkludu ħmura, uġiġħ, ulċeri, bżieža jew taqa' l-ġilda. Ix-xofftejn, imnieher, għajnejn u l-ġenitali jistgħu jkunu effettwati wkoll. Dawn jistgħu jkunu komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 persuni) jew mhux komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 100 persuna) dan jiddependi mit-tip ta' reazzjoni fil-ġilda.
- Dijarea severa.
- Qtuġħ ta' nifs qawwi, jew qtuġħ ta' nifs jaggrava f'daqqa, li jista' jkun bis-soghla jew temperatura għolja (deni). Dan jista' jfisser li jkollok infjammazzjoni tal-pulmun li tissejjaħ 'marda fl-interstizzju tal-pulmun'. Dan mhux komuni (jaffettwa anqas minn 1 f'kull 100 persuna) iżda jista' jkun ta' theddida għal-ħajja.
- Aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, konfużjoni jew issibha diffiċli biex tikkonċentra. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni li tissejjaħ RPLS (Sindrome ta' Lewko-enċefalopatija Posterjuri Riversibbli). Dawn issoltu jmorru meta jitwaqqaf Caprelsa. RPLS mhijiex komuni (taffettwa anqas minn 1 f'kull 100 persuna).

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi effetti sekondarji msemija hawn fuq.

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Komuni ħafna (jaffettwaw aktar minn 1 f'kull 10 persuni):

- Dijarea. It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċina biex tikkuraha. Jekk taggrava, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

- Uġiġh fl-addome.
- Raxx tal-ġilda jew akne.
- Dipressjoni.
- Gheja.
- Thossok imqalla (dardir).
- Taqlib ta' stonku (dispepsja).
- Disturbi tad-dwiefer.
- Tkun imqalla (tirremetti).
- Titlef l-aptit (anoressija).
- Djghufija (astenja).
- Pressjoni tad-demmm għolja. It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċina biex tikkuraha
- Uġiġh ta' ras
- Eżawriment.
- Tbat biex torqod (insomnija).
- Infjammazzjoni tal-passaġġi tal-imnieher
- Infjammazzjoni tal-passaġġi ewlenin għall-pulmun.
- Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġi respiratorji
- Infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina.
- Tnemnim jew tingiż tal-ġilda.
- Sensazzjoni anormali tal-ġilda.
- Sturdament.
- Uġiġh.
- Nefha minhabba eċċess ta' fluwidu (edema).
- Ġebel jew depożiti tal-kalċju fil-passaġġ tal-awrina (nefrolitjażi).
- Vista imċajpra, inkluzi tibdiliet ħfief fl-għajn li jistgħu jwasslu għal vista mċajpra (opacità tal-korneja).
- Sensittività tal-ġilda għad-dawl tax-xemx. Waqt li qed tiegħu Caprelsa, ipprotegi lilek innifsek meta toħroġ barra billi tuża krema tax-xemx u tilbes hwejjeġ sabiex tnaqqas l-esponiment għax-xemx.

Komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 10 persuni):

- De-idratazzjoni.
- Pressjoni għolja ħafna.
- Titlef il-piż.
- Puplesija jew mard ieħor fejn il-moħħ ma jkollux biżżejjed demm.
- Tip ta' raxx li jaffettwa l-idejn u s-saqajn (sindrome tal-id u s-sieq).
- Ħalq misluħ (stomatite).
- Ħalq xott.
- Pnewmonja.
- Toxins fid-demmm bħala komplikazzjoni ta' infezzjoni.
- Influenza.
- Infjammazzjoni tal-bużżejqa tal-awrina.
- Infjammazzjoni tas-sinuses.
- Infjammazzjoni tal-apparat vokali (laringi)
- Infjammazzjoni ta' follikula, l-aktar follikula tax-xagħar.
- Musmar.
- Infezzjoni tal-fungu
- Infezzjoni tal-kliewi.
- Telf ta' fluwidi tal-ġisem (deidratazzjoni).
- Ansjetà.
- Tregħid.
- Theddil.
- Thossok sbilanċat/a.
- Tiżdied il-pressjoni fl-għajn (glawkoma).
- Tişgħol id-demmm.

- Infjammazzjoni tat-tessuti tal-pulmun.
- Tbatija biex tibra'.
- Stitikezza.
- Infjammazzjoni tar-rita tal-istonku (gastrite)
- Fsada gastro-intestinali.
- Ġebel fil-marrara (kolelitijasi).
- Tbatija biex tghaddi l-awrina.
- Insuffiċjenza tal-kliewi.
- Tghaddi l-awrina ta' spiss.
- Jiġi b'żonn urġenti li tghaddi l-awrina.
- Deni.
- Tinfaraġ (epistassi).
- Ġhajn xotta.
- Irritazzjoni fl-ġhajnejn (konguntivite).
- Tnaqqis fil-vista
- Halo vision
- Tara berqiet ta' dawl (fotopsja).
- Disturbi tal-korneja tal-ġhajn (keratopatija).
- Tip ta' dijarea (kolite).
- Jaqa' x-xagħar tar-ras jew tal-ġisem (alopecja).
- Tibdil fit-togħma tal-ikel (disgewżja).

Mhux komuni (jeffettwaw anqas minn 1 f'kull 100 persuni):

- Insuffiċjenza tal-qalb.
- Infjammazzjoni tal-appendiċi (appendicite).
- Infezzjoni tal-batteri.
- Infjammazzjoni tad-divertikula (boroż żgħar imqabbżin li jistgħu jiffurmaw fis-sistema diġestiva tiegħek).
- Infezzjoni batterika tal-ġilda.
- Axxessi fil-qafas tal-addome.
- Malnutrizzjoni.
- Kontrazzjonijiet tal-muskoli mhux volontarji (konvulsjonijiet).
- Il-muskoli jibdeu jingibdu u jirrilassaw b'mod alternat imġhaġġel (klonus).
- Nefha tal-mohħ.
- Il-lenti tal-ġhajn tittappan.
- Distrubi tar-rata u tar-ritmu tal-qalb.
- Il-qalb titlef il-funzjoni.
- Il-pulmun ma jaħdmux kif suppost.
- Pnewmonja li sseħħ meta tiġbed materjal barrani fil-pulmun tiegħek
- Sadda tal-imsaren.
- Toqba f'imsarnek.
- Ma tkunx tista' tikkontrolla imsarnek.
- L-awrina tiehu kulur anormali.
- Ma tgħamilx awrina.
- Ma tkunx tista' tfieq kif suppost.
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).
- Bżieżaq fil-ġilda (dermatite bl-imsierner).

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).
- Il-qirda tat-tessut tal-ġhadam minħabba tnaqqis fil-fluss tad-demem (Osteonekrozi, osteonekrozi tax-xedaq).

- Rqajja' homor mhux elevati b'forma ta' bersall jew ta' ċirku fuq il-parti prinċipali tal-ġisem, hafna drabi b'infafet fin-nofs, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-halq, gerżuma, imnieher, ġenitali u għajnejn, li jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu dawk ta' rih. Dawn ir-raxxijiet serji fil-ġilda jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja (sindrome Stevens-Johnson, nekroliżi epidermali tossika
- Reazzjoni fil-ġilda li tista' tikkawża ponot homor jew rqajja' fil-ġilda li jistgħu jidhru bħal bersall jew "bull's-eye" b'ċentru aħmar skur imdawwar b'ċirki homor aktar ċari (eritema multiforme).

L-effetti sekondarji li ġejjin jidhru fit-testijiet li jista' jagħmillek it-tabib tiegħek

- Proteina jew demm fl-awrina (jidher b'test tal-awrina).
- Tibdil fir-ritmu tal-qalb (muri f'ECG). It-tabib tiegħek jista' jgħidlek sabiex tieqaf tiegħu Caprelsa jew tiegħu Caprelsa f'doża aktar baxxa.
- Anormalitajiet fil-fwied few frixa tiegħek (testijiet tad-demm). Dawn normalment ma jikkawżawx sintomi imma t-tabib tiegħek jista' jkun irrid iżommhom taht osservazzjoni.
- Tnaqqis fil-livelli ta' kalċju fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik jew jibdiliek il-kura tal-ormon tat-tirojde.
- Tnaqqis fil-livelli ta' potassium fid-demm tiegħek.
- Jizziedu l-livelli ta' calcium fid-demm tiegħek.
- Jizziedu l-livelli ta' glucose fid-demm tiegħek.
- Jonqsu l-livell ta' sodium fid-demm tiegħek.
- Tonqos il-funzjoni tat-tirojde.
- Jizziedu l-livelli ta' ċelluli homor f'ġismek.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumie x imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek **minnufih**.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Caprelsa

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Caprelsa

- Is-sustanza attiva hija vandetanib. Kull pillola fiha 100 mg jew 300 mg ta' vandetanib.
- Is-sustanzi l-oħra huma calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, crospovidone (type A), povidone (K29-32), magnesium stearate, hypromellose, macrogol u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Caprelsa u l-kontenut tal-pakkett

Caprelsa 100 mg hija pillola bajda tonda miksija b'rita b' "Z100" imnaqqxa fuq naha wahda.
Caprelsa 300 mg hija pillola bajda ovali miksija b'rita b' "Z300" imnaqqxa fuq naha wahda.

Caprelsa jiġi f'pakketi b'folji ta' 30 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Spanja

Manifattur

Genzyme Ireland Ltd, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, L-Irlanda

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL
adgadegroote@external.esteve.com

Lietuva

Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: + 370 687 35006

България

Медис Фарма България ЕООД
Тел.: +359 2 427 49 58

Luxembourg/Luxemburg

Esteve Pharmaceuticals BV/SRL
adgadegroote@external.esteve.com

Česká republika

Akacia Group, s.r.o.
Tel. +420 220 610 491

Magyarország

Medis Hungary Kft
Tel: +36(0)23801028

Danmark

Abacus Medicine A/S
amp-medinfo@abacusmedicine.com

Malta

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel.: +49 30 338427-0

Nederland

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Eesti

Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: + 370 687 35006

Norge

Abacus Medicine A/S
amp-medinfo@abacusmedicine.com

Ελλάδα

SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Τηλ.: +30 2130233913

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel.: 0800560044

España

Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tel: +34 93 446 60 00

Polska

IMED Poland Sp. z o. o.
Tel: (+48) 22 663 43 10

France

Esteve Pharmaceuticals S.A.S

Portugal

Esteve Pharmaceuticals – Laboratório Farmacêutico Lda.

Tél: +33 1 42 31 07 10

Hrvatska

Makpharm d.o.o.

Tel: +385 1 4678 688

Ireland

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Tel: +34 93 446 60 00

Ísland

Esteve Pharmaceuticals S.A.

Sími: +34 93 446 60 00

Italia

Esteve Pharmaceuticals SRL

Tel: +39 02 89626888

Κύπρος

SPECIALTY THERAPEUTICS IKE

Τηλ.: +30 2130233913

Latvija

Medis Pharma Lithuania UAB

Tel: + 370 687 35006

Tel: +351 91 422 4766

România

Medis RO S.R.L.

medis.ro@medis.com

Slovenija

Medis d.o.o.

Tel: +386(0)15896900

Slovenská republika

Medis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 39 3403

Suomi/Finland

Abacus Medicine A/S

amp-medinfo@abacusmedicine.com

Sverige

Abacus Medicine A/S

amp-medinfo@abacusmedicine.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>