PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Caprelsa 100 mg filmom obalené tablety
Caprelsa 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Caprelsa 100 mg tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg vandetanibu.

Caprelsa 300 mg tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg vandetanibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Caprelsa 100 mg tablety
Caprelsa 100 mg tableta je okrúhla, obojstranne vypuklá, biela filmom obalená tableta s potlačou „Z100“ na jednej strane.

Caprelsa 300 mg tablety
Caprelsa 300 mg tableta je oválna, obojstranne vypuklá, biela filmom obalená tableta s potlačou „Z300“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Caprelsa je indikovaná na liečbu agresívneho a symptomatického medulárneho karcinómu štítnej žľazy (*medullary thyroid cancer*, MTC) s mutáciou RET protoonkogénu (*Rearranged during Transfection*) u pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastázujúcim ochorením.

Caprelsa je indikovaná dospelým, deťom a dospievajúcim, vo veku od 5 rokov a starším.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a monitorovať lekár so skúsenosťami v liečbe MTC a v používaní protirakovinových liekov a tiež skúsený v hodnotení elektrokardiogramu (EKG).

Stav RET protoonkogénu (*Rearranged during transfection*)
Keďže sa na základe dostupných údajov považuje aktivita Caprelsy za nedostatočnú u pacientov bez identifikovanej mutácie RET protoonkogénu, pred začatím liečby Caprelsou sa má prítomnosť mutácie RET protoonkogénu stanoviť pomocou validovaného testu. Ak je to možné, pri stanovovaní stavu mutácie RET protoonkogénu sa majú vzorky tkaniva odobrať skôr v čase začatia liečby než v čase určenia diagnózy.

Dávkovanie u dospelých pacientov s MTC
Odporúčaná dávka je jedna 300 mg tableta jedenkrát denne užívaná s jedlom alebo bez jedla približne v rovnakom čase.

Pri vynechaní dávky sa má dávka užiť hneď, ako si pacient na to spomenie. Ak do nasledujúcej dávky je menej ako 12 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku. Pacienti nemajú užiť dvojnásobnú dávku (dve dávky súčasne), aby nahradili zabudnutú dávku.

Úpravy dávky u dospelých pacientov s MTC
Pred začiatkom liečby sa má starostlivo zmerať QTc interval. V prípade nežiaducich udalostí bežných terminologických kritérií (common terminology criteria for adverse events CTCAE) 3. stupňa, alebo vyššej toxicity, alebo predĺženého QTc intervalu na EKG sa má dávkovanie vandetanibu aspoň dočasne prerušiť a znovu pokračovať so zníženou dávkou po ústupe toxicity alebo zlepšení na CTCAE 1. stupňa (pozri časť 4.4). Denná dávka 300 mg sa môže znížiť na 200 mg (dve 100 mg tablety), a potom na 100 mg, ak je to potrebné. Pacienta je potrebné primerane sledovať. Nežiaduce reakcie vrátane predĺženého QTc intervalu nemusia odznieť rýchlo vzhľadom na polčas 19 dní (pozri časť 4.4).

Dávkovanie u pediatrických pacientov s MTC
Dávkovanie pre pediatrických pacientov sa udáva v mg/m^2 a vyplýva z BSA. Pediatrickí pacienti liečení Caprelsou a ošetrujúci personál musia obdržať návod na dávkovanie a musia byť informovaní o správnej dávke, ktorá sa má užiť pri prvom predpísaní lieku a pri každej nasledujúcej úprave dávky. Odporúčané dávkovacie režimy a úpravy dávky sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1: Dávkovací nomogram pre pediatrických pacientov s MTC

BSA (m^2)	Úvodná dávka (mg)[a]	Zvýšenie dávky (mg)[b] pri dobrom tolerovaní, po 8 týždňoch na úvodnej dávke	Zníženie dávky (mg) [c]
0,7 - <0,9	100 každý druhý deň	100 denne	-
0,9 - <1,2	100 denne	7-dňový plán: 100-200-100-200-100-200-100	100 každý druhý deň
1,2 - <1,6	7-dňový plán: 100-200-100-200-100-200-100	200 denne	100 denne
≥ 1,6	200 denne	300 denne	7-dňový plán: 100-200-100-200-100-200-100

[a] Úvodná dávka je dávka, ktorou sa má liečba začať.
[b] Dávky vandetanibu vyššie ako 150 mg/m^2 neboli v klinických štúdiach u pediatrických pacientov použité.
[c] Pacienti s nežiaducou reakciou, ktorá si vyžaduje zníženie dávky, majú prestať užívať vandetanib aspoň na týždeň. Dávkovanie možno začať znovu so zníženou dávkou po úplnom zotavení sa z nežiaducich reakcií.

Úpravy dávky u pediatrických pacientov s MTC

- Pri udalosti stupňa 3 podľa klasifikácie CTCAE, alebo pri vyššej toxicite alebo predĺžení QTc intervalu na EKG sa má podávanie vandetanibu aspoň dočasne zastaviť a po ústupe príznakov toxicity alebo po zlepšení stupňa podľa CTCAE na hodnotu 1 znovu začať zníženou dávkou.
- U pacientov, ktorí sú na úvodnej dávke ([a] v Tabuľke 1) sa má znovu začať so zníženou dávkou ([c] v Tabuľke 1).
- U pacientov, ktorí sú na zvýšenej dávke ([b] v Tabuľke 1) sa má začať s úvodnou dávkou ([a] v Tabuľke 1). Ak sa vyskytne iná udalosť stupňa 3 podľa všeobecne používaných terminologických kritérií pre nežiaduce účinky (CTCAE) alebo vyššia toxicita alebo predĺženie QTc intervalu na EKG, má sa podávanie Caprelsy aspoň dočasne zastaviť a po ústupe príznakov toxicity alebo po zlepšení stupňa podľa CTCAE na hodnotu 1 znovu začať so zníženou dávkou ([c] v Tabuľke 1).
- Ak sa ešte vyskytne ďalšia udalosť stupňa 3 podľa CTCAE alebo vyššia toxicita alebo predĺženie QTc intervalu, dávkovanie vandetanibu sa má natrvalo ukončiť.

Pacient musí byť adekvátne kontrolovaný. Kvôli 19-dňovému polčasu sa nežiaduce reakcie, vrátane predĺženého QTc intervalu, pravdepodobne nevyriešia rýchlo (pozri časť 4.4).

Trvanie liečby
Vandetanib možno podávať, pokiaľ ochorenie postupuje alebo pokiaľ prínos pokračujúcej liečby prevyšuje riziko, s ohľadom na závažnosť nežiaducich udalostí (pozri časť 4.8) v závislosti od stupňa stabilizácie stavu tumoru.

Osobitné skupiny pacientov
Pediatrická populácia
Caprelsa sa nemá podávať deťom mladším ako 5 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Caprelsy u detí mladších ako 5 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.
Nie sú žiadne skúsenosti s dedičným MTC u pediatrických pacientov mladších ako 9 rokov (pozri časť 5.1). Pacienti vo veku 5 – 18 rokov majú dostávať dávku podľa nomogramu v Tabuľke 1. Dávky vandetanibu vyššie ako 150 mg/m^2 neboli v klinických štúdiach u pediatrických pacientov použité.

Starší pacienti
U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. S používaním vandetanibu u pacientov s MTC vo veku nad 75 rokov sú k dispozícii obmedzené klinické údaje.

Porucha funkcie obličiek u dospelých pacientov s MTC
Farmakokinetická štúdia u dobrovoľníkov s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek preukázala, že po jednej dávke vandetanibu sa jeho expozícia zvýšila 1.5, 1.6 a 2-násobne v uvedenom poradí u pacientov s miernou, stredne závažnou (klírens kreatinínu ≥ 30 až <50ml/min) a závažnou (klírens pod 30 ml/min) poruchou funkcie obličiek na začiatku štúdie (pozri časť 5.2). Klinické údaje naznačujú, že nie je potrebná žiadna zmena v úvodnej dávke u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené údaje s 300 mg dávkou: túto dávku bolo potrebné znížiť na 200 mg u 5 zo 6 pacientov v dôsledku nežiaducej reakcie predĺženia QT intervalu. Úvodná dávka sa má znížiť na 200 mg u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek; avšak bezpečnosť a účinnosť 200 mg dávky nebola stanovená (pozri časť 4.4). Vandetanib sa neodporúča pre použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, pretože existujú len obmedzené údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, a bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené.

Porucha funkcie obličiek u pediatrických pacientov s MTC
Nie sú žiadne skúsenosti s použitím vandetanibu u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek. Vzhľadom na údaje dostupné u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek:

- u pediatrických pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna zmena úvodnej dávky
- u pediatrických pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má použiť znížená dávka, ako je uvedené v tabuľke 1. Je potrebná individuálna starostlivosť lekára o pacienta, najmä u pediatrických pacientov s nízkou BSA.
- vandetanib sa neodporúča pediatrickým pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene
Vandetanib sa neodporúča používať u dospelých a pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín vyšší ako 1,5-násobok horného limitu referenčného rozsahu (ULRR, upper limit of reference range), toto kritérium sa nevzťahuje na pacientov s Gilbertovým syndrómom a s hodnotami alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) alebo alkalickej fosfatázy (ALP) väčšími ako 2,5 násobok ULRR, alebo väčšími ako 5,0 násobok ULRR, ak lekár usúdi, že súvisia s metastázami pečene), pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje a bezpečnosť a účinnosť sa nepreukázala (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické údaje od dobrovoľníkov naznačujú, že u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna zmena úvodnej dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania
Caprelsa je na perorálne použitie. Pre pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním, sa môžu tablety vandetanibu rozpustiť v pol pohári nesýtenej pitnej vody. Iné tekutiny sa nemajú používať. Tableta sa má vložiť do vody, nedrviť, miešať až do rozptýlenia (približne 10 minút) a výsledná disperzia sa má okamžite prehltnúť. Všetky zvyšky v pohári sa majú zmiešať s polovicou pohára vody a prehltnúť. Tekutina sa môže podávať aj nazogastrickou alebo gastrostomickou sondou.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Kongenitálny syndróm dlhého QTc.
- Pacienti s intervalom QTc nad 480 msec.
- Súčasné užívanie vandetanibu s nasledovnými liekmi, o ktorých je známe, že tiež predlžujú QTc interval a/alebo indukujú *torsades de pointes:* Arzén, cisaprid, erytromycín intravenózne (IV), toremifén, mizolastín, moxifloxacín, antiarytmiká triedy IA a III (pozri časť 4.5).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

S ohľadom na hroziace riziká je dôležité limitovať liečbu vandetanibom len na pacientov, ktorí ju skutočne potrebujú, t.j. so symptomaticko- agresívnym priebehom ochorenia. Ani symptomatické a ani progresívne ochorenie samostatne nie je dostatočné na potrebu liečby vandetanibom. Miera zmien hladín biomarkerov ako kalcitonín (CTN) a/alebo karcinoembryonálny antigén (CEA) ako aj miera zmeny objemu tumoru počas čakania pod dohľadom môže pomôcť identifikovať nielen pacientov, ktorí potrebujú liečbu, ale aj optimálny čas na začatie liečby vandetanibom.

Predĺženie QTc a *torsades de pointes*

Vandetanib v dávke 300 mg sa spájal so značnou a od koncentrácie závislou prolongáciou QTc (priemer 28 msec, medián 35 msec). Prvá prolongácia QTc sa objavovala najčastejšie počas prvých 3 mesiacov liečby, ale možnosť prvého objavenia sa bola aj po tomto čase. Polčas vandetanibu (19 dní) robí túto prolongáciu QTc intervalu obzvlášť problematickou (pozri časť 4.8). Pri dávke 300 mg denne sa pri MTC pozorovalo potvrdené predĺženie QTc nad 500 msec na EKG a to u 11% pacientov v štúdii fázy III. Zdá sa, že predĺženie QTc na EKG je závislé od dávky. *Torsades de pointes* a ventrikulárna tachykardia boli mimoriadne hlásené u pacientov užívajúcich 300 mg vandentanibu denne. Riziko *torsades* môže byť zvýšené u pacientov s dysbalanciou elektrolytov (pozri časť 4.8).

Liečba vandetanibom sa nesmie začať u pacientov, u ktorých EKG QTc interval je dlhší ako 480 ms. Vandetanib sa nemá sa podávať pacientom, ktorí majú v anamnéze *torsades de pointes*. Vandentanib sa neskúmal u pacientov s ventrikulárnymi arytmiami, ani s nedávnym infarktom myokardu.

Na začiatku liečby, 1, 3, 6 a 12 týždňov po začatí liečby a potom každé 3 mesiace po dobu najmenej jedného roka sa má sledovať EKG a hladiny sérového draslíka, vápnika a horčíka a tyreotropného hormónu (TSH). Tento plán sa má vzťahovať na obdobie po znížení dávky a po prerušení dávky po dobu viac ako dva týždne kvôli predĺženiu QTc. Počas tohto obdobia a v prípade klinickej indikácie aj neskôr sa majú uskutočniť EKG a krvné vyšetrenia. Je potrebné pokračovať v častom sledovaní QTc intervalu na EKG.

Hladina sérového draslíka, sérového horčíka a sérového vápnika sa má udržiavať v rámci normálneho rozmedzia, aby sa znížilo riziko predĺženia QTc intervalu na EKG. Prídavné monitorovanie QTc, elektrolytov a renálnych funkcií sa zvlášť vyžaduje v prípade hnačky, zvýšenia dehydratácie z hnačky, elektrolytovej dysbalancie a/alebo oslabených renálnych funkcií. Ak sa QTc výrazne zvýši, ale zostáva pod 500 ms, odporúča sa poradiť s kardiológom.

Podávanie vandetanibu s látkami, o ktorých je známe, že predlžujú EKG QTc interval je kontraindikované alebo sa neodporúča (pozri časť 4.3 a 4.5).

Súbežné použitie vandentanibu s ondansetronom sa neodporúča, (pozri časť 4.5).

U pacientov, u ktorých sa vyvinula jedna hodnota QTc intervalu ≥ 500 ms, sa má prerušiť užívanie vandetanibu. Podávanie dávky sa môže opätovne začať v zníženej dávke po potvrdenom obnovení QTc intervalu na úroveň pred liečbou a urobila sa korekcia nerovnováhy elektrolytov.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie, PRES (Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie-RPLS)

PRES je syndróm subkortikálneho vazogénneho edému diagnostikovaného pomocou MRI mozgu, ktorý sa zriedkavo pozoroval pri liečbe vandetanibom v kombinácii s chemoterapiou. PRES sa tiež pozoroval u pacientov užívajúcich vandetanib v monoterapii. Na tento syndróm je potrebné myslieť u každého pacienta, u ktorého sa objavia záchvaty, bolesť hlavy, poruchy zraku, zmätenosť alebo zmenené mentálne funkcie. MRI mozgu sa má urobiť u každého pacienta so záchvatmi, zmätenosťou alebo zmenenými mentálnymi funkciami.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR) a iné kožné reakcie
V súvislosti s liečbou vandetanibom sa hlásili SCAR vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri predpisovaní lieku majú byť pacienti upozornení na prejavy a symptómy a majú byť starostlivo sledovaní kvôli kožným reakciám. Pri podozrení na SJS alebo TEN sa má liečba vandetanibom prerušiť a pacient sa má poslať na špecializované oddelenie na vyšetrenie a liečbu. Ak sa potvrdí SJS alebo TEN, liečba vandetanibom sa má natrvalo ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Fotosenzitívne reakcie sa pozorovali u pacientov, ktorí dostávali vandetanib. Pri vystavení slnečnému žiareniu je potrebná opatrnosť a to nosením ochranného odevu a/alebo použitím opaľovacieho krému z dôvodu potenciálneho rizika fototoxických reakcií v súvislosti s liečbou vandetanibom.

Mierne až stredne závažné kožné reakcie je možné zvládnuť symptomatickou liečbou alebo znížením dávky alebo prerušením liečby.

Hnačka
Hnačka je príznakom ochorenia, ako aj známy nežiaduci účinok vandentanibu. Na liečbu hnačky sa odporúčajú bežné antidiaroiká. Častejšie sa majú sledovať QTc a sérové elektrolyty. Ak sa vyvinie závažná hnačka (CTCAE 3.-4. stupňa), podávanie vandetanibu sa má zastaviť, až kým sa príznaky hnačky nezlepšia. Po zlepšení sa môže liečba začať opätovne v zníženej dávke (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hemorágia
Opatrnosť s užívaním vandetanibu je potrebná u pacientov s metastázami mozgu, pretože bola hlásená intrakraniálna hemorágia.

Zlyhanie srdca
U pacientov užívajúcich vandetanib bolo pozorované zlyhanie srdca. U pacientov so zlyhaním srdca môže byť nevyhnutné dočasné alebo trvalé prerušenie liečby. Zlyhanie nemusí byť reverzibilné po vysadení vandetanibu. Niektoré prípady boli fatálne.

Hypertenzia
U pacientov liečených vandetanibom sa pozorovala hypertenzia vrátane hypertenznej krízy. Pacientov je potrebné sledovať kvôli hypertenzii a v prípade potreby hypertenziu liečiť. Ak nie je možné vysoký krvný tlak zvládnuť vhodnou liečbou, vandetanib sa nemá znovu nasadiť, kým nie je krvný tlak kontrolovaný liekmi. Môže byť nevyhnutné zníženie dávky (pozri časť 4.8).

Komplikácie pri hojení rán
Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie o účinku vandetanibu na hojenie rán. K zhoršenému hojeniu rán môže dôjsť u pacientov, ktorí dostávajú lieky na inhibíciu VEGF signálnej dráhy a bolo hlásené u pacientov, ktorí dostávali vandetanib. Napriek obmedzenému množstvu dôkazov o optimálnej dobe prerušenia liečby pred naplánovanou operáciou, dočasné prerušenie liečby vandetanibom sa má zvážiť aspoň na obdobie 4 týždňov pred plánovanou operáciou, na základe individuálneho vyhodnotenia prínosu a rizika. Rozhodnutie obnoviť liečbu vandetanibom po veľkom chirurgickom zákroku má byť založené na klinickom posúdení adekvátneho hojenia rán.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie
Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem

a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Renálne zlyhanie
U pacientov liečených vandetanibom sa hlásilo renálne zlyhanie (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). Môžu sa vyžadovať prerušenia, úpravy alebo ukončenie podávania (pozri časť 4.2).

Expozícia vandetanibu je zvýšená u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Začiatočná dávka vandetanibu sa má znížiť na 200 mg u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 až < 50 ml/min) a interval QT sa má dôkladne sledovať.

Vandetanib sa neodporúča pre používanie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek(klírens nižší ako 30 ml/min) (pozri časť 4.2, 5.1 a 5.2).Nie sú dostupné žiadne informácie o pacientoch v terminálnom štádiu ochorenia obličiek vyžadujúcich si dialýzu.

Porucha funkcie pečene
Vandetanib sa neodporúča pre používanie u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín vyšší ako 1,5-násobok horného limitu normálnej hodnoty), pretože u pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje a bezpečnosť a účinnosť sa nestanovili. Farmakokinetické údaje od dobrovoľníkov naznačujú, že u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna zmena úvodnej dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zvýšenie alanínaminotransferázy
U pacientov liečených vandetanibom sa často pozorovalo zvýšenie alanínaminotransferázy. Väčšina zvýšení ustúpila pri pokračovaní liečby, ostatné zvyčajne ustúpili po 1-2-týždňovom prerušení liečby. Odporúča sa pravidelné sledovanie alanínaminotransferázy.

Intersticiálna pľúcna choroba
Intersticiálna pľúcna choroba (interstitial lung disease – ILD) sa pozorovala u pacientov užívajúcich vandetanib a niektoré prípady boli fatálne. Ak sa u pacienta zistia respiračné symptómy, ako je dyspnoe, kašeľ a horúčka, liečba vandetanibom sa má prerušiť a začať okamžité vyšetrenie. Ak sa potvrdí ILD, vandetanib sa má natrvalo vysadiť a pacienta je potrebné primerane liečiť.

Induktory CYP3A4
Súbežnému používaniu vandetanibu so silnými induktormi CYP3A4 (ako je rifampicín, ľubovník bodkovaný, karbamazepín, fenobarbital) sa treba vyhýbať (pozri časť 4.5).

CTN menej ako 500 pg/ml
Prínos vandetanibu u pacientov s CTN menej ako 500 pg/ml nebol stanovený, preto sa má použitie u pacientov s CTN < 500 pg/ml starostlivo zvážiť vzhľadom na riziká súvisiace s liečbou vandetanibom.

Pediatrická populácia
Vychádzajúc z meraní výšky pri každej návšteve, všetky deti a dospievajúci v pediatrickej štúdii preukázali počas užívania vandetanibu lineárny rast. Ale dlhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrických pacientov nie sú k dispozícii.

Karta pacienta
Všetci lekári predpisujúci Caprelsu sa musia oboznámiť s informáciami pre lekárov a so smernicami, ktoré sa týkajú liečby. Lekár musí prediskutovať riziká liečby Caprelsou s pacientom. Pacientovi bude poskytnutá karta pacienta pri každom predpísaní lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Vplyv vandetanibu na iné lieky

U zdravých jedincov nebola ovplyvnená expozícia midazolamu (substrátu CYP3A4), keď sa podával spolu s jednorazovou dávkou 800 mg vandetanibu.

Vandetanib je inhibítor transportéru organických katiónov 2 (OCT2). U zdravých jedincov s divokým typom OCT2 sa $AUC_{(0-t)}$ metformínu (substrátu OCT2) zvýšila o 74 % a C_{max} o 50 % a renálny klírens metformínu sa znížil o 52 %, keď sa podával spolu s vandetanibom. U pacientov, ktorí užívajú súčasne metformín a vandetanib, sa odporúča vhodné klinické a/alebo laboratórne monitorovanie a títo pacienti môžu vyžadovať nižšiu dávku metformínu.

U zdravých jedincov sa $AUC_{(0-t)}$ digoxínu (substrátu P-gp) zvýšila o 23 % a C_{max} o 29 %, keď sa podával spoločne v dôsledku inhibície P-gp vandetanibom. Okrem toho bradykardický účinok digoxínu môže zvýšiť riziko predĺženia QTc intervalu a *torsades de pointes* zapríčinených vandetanibom. Preto sa u pacientov súbežne liečených digoxínom a vandetanibom odporúča vhodné klinické (napr. EKG) a/alebo laboratórne monitorovanie, a títo pacienti môžu vyžadovať nižšiu dávku digoxínu. (Pre monitorovanie vandetanibu, pozri časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania a časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Pokiaľ ide o iné substráty P-gp, ako je dabigatran, odporúča sa klinické sledovanie, ak sa podávajú v kombinácii s vandetanibom.

Vplyv iných liekov na vandetanib
U zdravých jedincov sa nepreukázali žiadne klinicky významné interakcie medzi vandetanibom (jednorazová dávka 300 mg) a silným inhibítorom CYP3A4, itrakonazolom (opakované dávky 200 mg jedenkrát denne). U zdravých dobrovoľníkov mužského pohlavia sa expozícia vandetanibu znížila o 40 %, keď sa podával spolu so silným induktorom CYP3A4, rifampicínom. Je potrebné vyhnúť sa podávaniu vandetanibu so silnými induktormi CYP3A4.

U zdravých jedincov sa C_{max} vandetanibu znížila o 15 %, kým $AUC_{(0-t)}$ vandetanibu nebola ovplyvnená pri podávaní spolu s omeprazolom. Ani C_{max} ani $AUC_{(0-t)}$ vandetanibu neboli ovplyvnené pri podávaní spolu s ranitidínom. Preto, keď sa podáva vandetanib s omeprazolom alebo ranitidínom, nie je potrebná žiadna úprava dávky vandetanibu.

Farmakodynamické interakcie

Biliárna exkrécia nezmeneného vandetanibu je jednou z ciest vylučovania pre vandetanib. Vandetanib nie je substrátom viacliekového rezistentného proteínu 2 (MRP2), p-glykoproteínu (Pgp) ani proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP).

Lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval
Preukázalo sa, že vandetanib predlžuje QTc interval na EKG; mimoriadne boli hlásené *torsades de pointes*. Preto súbežné používanie vandetanibu s liekmi, o ktorých je známe, že tiež predlžujú QTc interval a/alebo indukujú *torsades de pointes* je buď kontraindikovaná, alebo sa v závislosti od existujúcej alternatívnej terapie neodporúča.

- Kontraindikované kombinácie (pozri časť 4.3): Cisaprid, erytromycín intravenózne (IV), toremifén, mizolastín, moxifloxacín, arzén, antiarytmiká triedy IA a III.
- Neodporúčané kombinácie: Metadon, haloperidol, amisulprid, chlorpromazín, sulpirid, zuklopentixol, halofantrín, pentamidín a lumefantrín.

Ak nie je k dispozícii žiadna vhodná alternatívna liečba, neodporúčané kombinácie s vandetanibom sa môžu urobiť s prídavným EKG za sledovania QTc intervalu zhodnotením elektrolytov a kontrolou objavenia sa alebo zhoršenia hnačky.

Výsledky farmakodynamickej a farmakokinetickej interakčnej štúdie naznačili, že súbežné podávanie ondansetrónu u zdravých pacientov má pravdepodobné malý vplyv na farmakokinetiku vandetanibu, má však malý aditívny účinok na predĺženie QTc intervalu približne o 10 ms. Preto sa súbežné užívanie vandetanibu a ondansetronu neodporúča. Ak sa ondansetrón podáva s vandetanibom vyžaduje sa starostlivé sledovanie sérových elektrolytov a je potrebné agresívne zvládnutie všetkých abnormalít.

Antagonisty vitamínu K

Z dôvodu zvýšeného trombotického rizika u pacientov s karcinómom je používanie antikoagulačnej terapie časté. S ohľadom na vysokú interindividuálnu variabilitu odpovede na antikoaguláciu a na možnosť interakcie medzi antagonistami vitamínu K a chemoterapiou sa odporúča zvýšená frekvencia sledovania INR (International Normalised Ratio), ak sa rozhodne o liečbe pacienta s antagonistami vitamínu K.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 4 mesiace po poslednej dávke.

Gravidita
Je iba obmedzené množstvo údajov o použití vandetanibu počas gravidity. Ako sa očakáva z jeho farmakologického pôsobenia, preukázalo sa, že vandetanib má významné účinky na všetky štádiá reprodukcie u samíc potkanov (pozri časť 5.3).

Ak sa vandetanib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania vandetanibu, má byť oboznámená s potenciálnymi abnormalitami plodu alebo stratou tehotenstva. Liečba u gravidných žien má pokračovať len v prípade, že potenciálny prínos pre matku prevýši riziko pre plod.

Dojčenie
Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití vandetanibu u dojčiacich žien. Vandetanib a/alebo jeho metabolity sa vylučujú do mlieka u potkanov a zistili sa v plazme mláďat po podaní dávky laktujúcim potkanom (pozri časť 5.3).

Dojčenie je počas liečby vandetanibom kontraindikované.

Fertilita
U potkanov nemal vandetanib žiadny vplyv na fertilitu samcov, ale poškodil fertilitu samíc (pozri časť 5.3).

Účinky na plodnosť u pediatrických pacientov liečených vandetanibom nie sú známe.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na stanovenie účinkov vandetanibu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Zaznamenala sa však únava a rozmazané videnie a tí pacienti, u ktorých sa tieto symptómy vyskytnú, majú byť opatrní pri vedení vozidla alebo obsluhe strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce liekové reakcie boli hnačka, vyrážka, nauzea, hypertenzia a bolesť hlavy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií
Nasledujúce nežiaduce reakcie boli identifikované v klinických štúdiách u pacientov užívajúcich vandetanib ako liečbu MTC a v sledovaní po uvedení lieku na trh. Ich frekvencia je uvedená v Tabuľke 2, nežiaduce reakcie pomocou klasifikácie frekvencie Rady pre medzinárodné organizácie lekárskych vied (CIOMS III) (Council for International Organizations of Medical Sciences) a potom vymenovaná podľa tried orgánových systémov (TOS) MedDRA a v uprednostňovanom termíne a podľa klasifikácie frekvencie. Frekvencie výskytu nežiaducich účinkov sú definované nasledovne: veľmi časté (≥ 1/10);

časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (nemôžu sa odhadovať z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie a trieda orgánových systémov				
Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Neznáme**
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída, bronchitída, infekcie horného dýchacieho traktu, infekcie močových ciest	Pneumónia, sepsa, chrípka, cystitída, sinusitída, laryngitída, folikulitída, furunkuly, plesňové infekcie, pyelonefritída	Apendicitída, stafylokokové infekcie, divertikulitída, celulitída, absces brušnej steny	
Poruchy endokrinného systému		Hypotyreóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla, hypokalciémia	Hypokaliémia, hyperkalciémia, hyperglykémia, dehydratácia, hyponatriémia	Podvýživa	
Psychické poruchy	Insomnia, depresia	Úzkosť		
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, parestézia, dyzestézia, závraty	Triaška, letargia, strata vedomia, poruchy rovnováhy, dysgeúzia	Kŕče, klonus, edém mozgu	
Poruchy oka	Rozmazané videnie, štrukturálne zmeny rohovky (vrátane depozitov rohovky a očný zákal)	Porucha videnia, vidina svätožiary, fotopsia, glaukóm, konjunktivitída, suché oko, keratopatia	Sivý zákal, poruchy akomodácie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Predĺženie QTc intervalu na EKG(*) (**)		Zlyhanie srdca, akútne zlyhanie srdca, rýchlosť a poruchy srdcového rytmu, poruchy srdcového vedenia, komorová arytmia a zástava srdca	
Poruchy ciev	Hypertenzia	Hypertenzná kríza, ischemické cerebrovaskulárne ochorenia		Aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Epistaxa, hemoptýza, pneumónia	Respiračné zlyhanie, aspiračná pneumónia	

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie, dyspepsia	Kolitída, sucho v ústach, stomatitída, dysfágia, zápcha, gastritída, krvácanie do zažívacieho traktu	Pankreatitída, peritonitída, ileus, perforácia čreva, inkontinencia stolice	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Fotosenzitívna reakcia, vyrážka a iné kožné reakcie (vrátane akné, suchej kože, dermatitídy, pruritu), poruchy nechtov	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, alopécia	Bulózna dermatitída	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (***), multiformný erytém
Poruchy obličiek a močových ciest	Proteinúria, nefrolitiáza	Dyzúria, hematúria, zlyhanie obličiek, polakizúria, naliehavosť močenia	Chromatúria, anúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava, bolesť edém	Pyrexia	Zhoršené hojenie	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Predĺženie QT intervalu na EKG	Zvýšenie sérovej ALT a AST, zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie kreatinínu v krvi	Zvýšenie hemoglobínu, zvýšenie sérovej amylázy	

*13,4% pacientov liečených vandetanibom mali QTc (Bazettov) ≥500 ms v porovnaní s 1% pacientov, ktorým bolo podávané placebo. QTcF prolongácia > 20 ms bola u viac než 91% pacientov, > 60 ms u 35%, > 100 ms u 1,7% pacientov. Osem percent pacientov malo zníženú dávku z dôvodu predĺženia QTc intervalu.
** zahŕňa dva prípady úmrtia pacientov s QTc > 550 ms (jeden z dôvodu sepsy a druhý z dôvodu srdcového zlyhania).
*** Pozri časť 4.4

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Udalosti ako sú *torsades de pointes*, intersticiálna pľúcna choroba (niekedy fatálna) a PRES (RLPS)sa vyskytovali u pacientov liečených monoterapiou vandetanibom. Očakáva sa, že tieto nežiaduce reakcie budú menej časté u pacientov užívajúcich vandetanib na liečbu MTC.

Očné udalosti ako je rozmazané videnie sú časté u pacientov, ktorí dostávajú vandetanib na liečbu MTC. Plánované vyšetrenia pomocou štrbinovej lampy odhalili korneálne opacity (vortex keratopatie) u liečených pacientov; bežné vyšetrenia pomocou štrbinovej lampy sa však u pacientov užívajúcich vandetanib nevyžadujú.

U pacientov liečených vandentanibom vzrástli priemerné hladiny hemoglobínu o 0,5-1,5 g/dl v porovnaní s východiskovou hodnotou v rôznych časoch expozície.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

Pediatrická populácia:

Údaje z klinických skúšaní s vandetanibom u pediatrických pacientov s MTC (pozri časť 5.1) získané počas vývoja lieku sú obmedzené na 16 pacientov vo veku od 9 do 17 rokov s dedičným medulárnym karcinómom štítnej žľazy (štúdia IRUSZACT0098). Aj keď je počet pacientov malý, vzhľadom na zriedkavosť MTC u detí sa považuje za reprezentatívnu cieľovú populáciu. Zistenia týkajúce sa bezpečnosti v tejto štúdii sú konzistentné s bezpečnostným profilom vandetanibu u dospelých pacientov s MTC. Dlhodobé bezpečnostné údaje u pediatrických pacientov nie sú dostupné.

4.9 Predávkovanie

Špecifická liečba v prípade predávkovania vandetanibom nie je dispozícii a možné symptómy predávkovania sa nestanovili. Po viacnásobných dávkach 300 mg alebo vyšších v štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi a s pacientmi sa pozorovalo zvýšenie frekvencie a závažnosti niektorých nežiaducich reakcií, ako je vyrážka, hnačka a hypertenzia. Okrem toho je potrebné vziať do úvahy možné predĺženie QTc intervalu a *torsades de pointes*. Dávky vandetanibu vyššie ako 150 mg/m^2 neboli v klinických štúdiach u pediatrických pacientov použité.

Nežiaduce reakcie súvisiace s predávkovaním sa majú liečiť symptomaticky; predovšetkým treba liečiť vhodnou liečbou závažnú hnačku. V prípade predávkovania sa musí prerušiť podávanie ďalších dávok a je potrebné prijať vhodné opatrenia na zabezpečenie, aby sa nevyskytovali nežiaduce udalosti, t.j. EKG v priebehu 24 hodín na určenie predĺženia QTc intervalu. Nežiaduce účinky súvisiace s predávkovaním môžu byť predĺžené z dôvodu dlhého polčasu vandentanibu (pozri časť 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX04

Spôsob účinku a farmakodynamické účinky
Vandetanib je silný inhibítor receptoru 2 pre vaskulárny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor receptor-2 - VEGFR-2, tiež známeho ako receptor obsahujúci kinázovú vloženú doménu (kinase insert domain containing receptor - [KDR]), receptor epidermálneho rastového faktora (epidermal growth factor receptor - EGFR) a RET tyrozín kinázy . Vandetanib je tiež submikromolárny inhibítor vaskulárneho endotelového receptora-3 tyrozínkinázy.

Vandetanib inhibuje migráciu, proliferáciu, prežívanie endotelových buniek stimulovaných VEGF a tvorbu nových krvných ciev v *in vitro* modeloch angiogenézy. Okrem toho vandetanib inhibuje EGF receptor tyrozínkinázy stimulovaný epidermálnym rastovým faktorom (epidermal growth factor - EGF) v nádorových bunkách a endotelových bunkách. Vandetanib inhibuje EGFR-dependentnú proliferáciu buniek a prežívanie buniek *in vitro*. Vandetanib tiež inhibuje obe formy RET, divokého typu aj väčšinu mutovaných, aktivovaných foriem RET a významne inhibuje proliferáciu bunkových línií MTC *in vitro*.

Podávanie vandetanibu *in vivo* znížilo angiogenézu indukovanú nádorovými bunkami, permeabilitu ciev nádoru a hustotu mikrociev nádoru a inhibovalo rast nádoru a metastázy u ľudských modelov xenoimplantátov nádorov u atymických myší. Vandetanib tiež inhibuje rast xenoimplantátov nádorov MTC *in vivo*.

Presný mechanizmus účinku vandetanibu u lokálne pokročilého a metastatického MTC nie je známy.

Klinická účinnosť u dospelých

Klinické údaje týkajúce sa MTC
Na posúdenie bezpečnosti a účinnosti 300 mg vandetanibu oproti placebu sa uskutočnila randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia (štúdia 58). Táto štúdia zahŕňala 331 pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastázujúcim MTC. Boli zahrnutí len pacienti s CTN ≥ 500 pg/ml (obvyklé jednotky) alebo ≥ 146,3 pmol/l (medzinárodné štandardné

jednotky). Spomedzi pacientov zaradených do štúdie malo 10 pacientov užívajúcich vandetanib a 4 pacienti užívajúci placebo (4% všetkých pacientov) skóre výkonnostného stavu podľa svetovej zdravotníckej organizácie (WHO PS) ≥ 2 a 28 (12,1 %) pacientov užívajúcich vandetanib a 10 (10,1%) užívajúcich placebo malo srdcovú poruchu. Srdcová porucha bola definovaná ako pacienti s predchádzajúcou kardiovaskulárnou anomáliou.

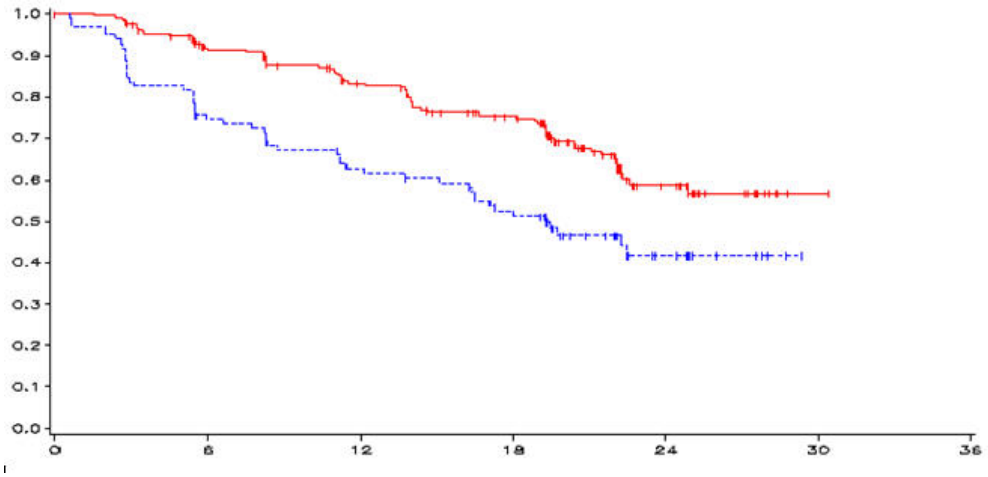
Primárny cieľ tejto štúdie bol určený na stanovenie zlepšenia prežívania bez progresie (progression-free survival - PFS) pri vandetanibe v porovnaní s placebom. Sekundárne koncové ukazovatele boli hodnotenie celkovej miery objektívnej odpovede (objective response rate - ORR), miera kontroly ochorenia (disease control rate -DCR), čiastočná odpoveď (partial response - PR) alebo kompletná odpoveď (complete response - CR) alebo stabilizácia ochorenia (stable disease - SD) trvajúca minimálne 24 týždňov, trvanie odpovede (duration of response - DOR), čas do zhoršenia bolesti na základe stupnice najhoršej bolesti podľa Krátkeho inventára bolesti (Brief Pain Inventory – BPI) a celkové prežívanie (ovreall survivall - OS). Primárny koncový ukazovateľ PFS, ORR a DCR vychádzali z centralizovaného, nezávislého zaslepeného posúdenia zobrazovacích údajov. Biochemická odpoveď s vandetanibom v porovnaní s placebom meraná CTN a CEA sa tiež hodnotila ako sekundárny koncový ukazovateľ.

Pacienti boli liečení vandetanibom alebo placebom, až kým nedosiahli objektívnu progresiu ochorenia. Po objektívnej progresii ochorenia na základe posúdenia skúšajúceho pacienti prerušili liečbu v zaslepenej štúdii a dostali možnosť užívať nezaslepený vandetanib. Dvadsaťosem z 231 pacientov (12,1%) užívajúcich vandetanib a 3 z 99 (3,0%) užívajúcich placebo vysadili liečbu z dôvodu nežiaducej udalosti. Štrnásť z 28 pacientov (50%), ktorí skončili s užívaním vandetanibu z dôvodu nežiaducej udalosti, ukončilo liečbu bez zníženia dávky. Päť zo 6 pacientov (83%) so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili vandetanibom mali zníženú dávku na 200 mg, 1 pacient vyžadoval ďalšie zníženie na 100 mg.

Výsledok primárnej analýzy PFS preukázal štatisticky významné zlepšenie v PFS pre pacientov randomizovaných pre vandetanib v porovnaní s placebom (pomer rizika (HR – hazard ratio) = 0,46; 95% interval spoľahlivosti (CI – confidence interval) = 0,31-0,69; p = 0,0001).

Medián PFS pre pacientov randomizovaných na vandetanib sa nedosiahol; na základe štatistického modelu údajov pozorovaných až do 43. percentilu sa však predpovedá medián PFS 30,5 mesiacov s 95% intervalom spoľahlivosti 25,5 až 36,5 mesiacov. Medián PFS pre pacientov randomizovaných pre placebo bol 19,3 mesiacov. Po 12 mesiacoch bol podiel pacientov, ktorí prežili a boli bez progresie 192 (83%) u pacientov randomizovaných na vandetanib a 63 (63%) pre pacientov randomizovaných na placebo. V ramene s vandetanibom progredovalo celkovo 73 (32%) pacientov; 64 (28%) progresiou podľa kritérií hodnotenia odpovede solídnych tumorov (RECIST) a 9 (4%) úmrtím bez progresie ochorenia. Zvyšných 158 pacientov (68%) bolo cenzurovaných v analýze PFS. V ramene splacebom progredovalo celkovo 51 (51%) pacientov; 46 (46%) progresiou RECIST a 5 (5%) úmrtím bez progresie ochorenia. Zvyšných 49 pacientov (49%) bolo cenzurovaných v analýze PFS.

Obr. 1: Kaplanova Meierova krivka PFS



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

_____ vandetanib 300 mg,----------placebo, y-os=PFS, x-os=čas v mesiacoch, n-vandetanib=počet pacientov v riziku-vandetanib, n-placebo=počet pacientov v riziku-placebo

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

PFS	N	Median PFS	HR[a]	95% CI	p-hodnota
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nedosiahnutý (predpokladaný 30,5 mesiacov)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 mesiacov			

Prežívanie a konečná hodnota mediánu celkového prežívania (81,6 mesiacov v ramene s vandetanibom a 80,4 mesiacov v ramene s placebom) boli podobné v oboch liečebných ramenách. Neexistoval žiaden štatisticky významný rozdiel v konečnom OS (HR 0,99; 95,002 % CI 0,72; 1,38; p = 0,9750). Výsledky by sa mali interpretovať opatrne, vzhľadom na vysoké percento pacientov v ramene s placebom prechádzajúcich do otvoreného ramena s vandetanibom (79,0 % [79/100] pacientov).

Väčšina (95 % pacientov) mali metastázy. Štrnásť pacientov liečených s vandetanibom a 3 s placebom mali iba neresektabilné, lokálne pokročilé ochorenie. K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s vandetanibom u pacientov s neoperovateľným lokálne pokročilým ochorením a bez metastáz.

Štatisticky významné výhody sa pozorovali pre vandetanib pre sekundárne koncové ukazovatele miery odpovede, miery kontroly ochorenia a biochemickej odpovede.

Tabuľka 3: Súhrn kľúčových nálezov účinnosti v štúdii 58

ORR[a]	**N**	**Miera odpovede**	**OR[b]**	**95 % CI**	**p-hodnota**
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR[a]	**N**	**Miera odpovede**	**OR[b]**	**95% CI**	**p-hodnota**
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			

CTN Odpoveď	N	Miera odpovede	OR[b]	95% CI	p-hodnota
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
CEA Odpoveď	**N**	**Miera odpovede**	**OR[b]**	**95 % CI**	**p-hodnota**
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			
CELKOVÉ PREŽÍVANIE	**N**	**Medián OS**	**HR[c]**	**95 % CI**	**p-hodnota**
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 mesiacov	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 mesiacov			

a Miera celkovej odpovede = kompletná + čiastočná odpoveď. Miera kontroly ochorenia = miera odpovede + stabilné ochorenie 24 týždňov. Analýza so zámerom liečiť (ITT) zahŕňala pacientov, ktorí dostali nezaslepený vandetanib pred progresiou podľa centrálneho čítania.

b OR = pomer pravdepodobnosti. Hodnota > 1 v prospech vandetanibu. Analýza sa uskutočnila pomocou modelu logistickej regresie s liečbou ako jediným faktorom.

c HR = pomer rizika. Hodnota <1 v prospech vandetanibu. Analýza sa uskutočnila pomocou testu „log-rank“ s liečbou ako jediným faktorom.

N = počet udalostí/počet randomizovaných pacientov;

Štatisticky významná výhoda sa preukázala pre vandetanib pre sekundárny cieľ čas do zhoršenia bolesti (získaný ako zložený cieľ pri použití najhoršieho skóre bolesti z BPI a pacientom zaznamenané použitie opioidných analgetík)(vandetanib 49%, placebo 57% HR 0,61, 97,5% CI 0,43-0,87, p<0,006: 8 vs. 3 mesiace). Nepozorovali sa žiadne štatisticky významné rozdiely pre výskumný cieľový parameter hnačky (hlásené ako frekvencia stolice).

Stav RET mutácie

Opätovná analýza stavu mutácie RET protoonkogénu v štúdii 58
V štúdii 58 sa testovanie RET mutácie najprv uskutočnilo použitím polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) na základe (Amplification Refractory Mutation System – ARMS) testu na M918T mutáciu, a priamym sekvenovaním DNA pre mutácie v exónoch 10, 11, 13, 14, 15 a 16 (miesto mutácie M918T) na všetkých sporadických pacientoch, u ktorých bola DNA k dispozícii (297/298). Na opätovnú analýzu vzoriek s chýbajúcou mutáciou M918T boli sekvencie RET protoonkogénu obohatené pomocou prispôsobeného reagentu Agilent SureSelect a sekvenované na sekvenátore Illumina. Spracovanie údajov a automatické priradenie názvov variantov RET protoonkogénu sa vykonalo pomocou procesora Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) s manuálnym výberom akýchkoľvek zložitých prípadov pomocou prehliadača Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Na začiatku nemalo 79 pacientov zistenú žiadnu mutáciu M918T. Z týchto 79 pacientov malo 69 pacientov dostatok vzorky tkaniva na umožnenie post-hoc opätovnej analýzy stavu mutácie RET protoonkogénu na základe nových dostupných metód. Väčšina pacientov bola reklasifikovaná ako mutanti RET protoonkogénu (52/69) a u 17/69 pacientov sa nezistila žiadna mutácia RET protoonkogénu (M918T alebo iná) (u 11 s vandetanibom a u 6 s placebom). Pacienti preklasifikovaní ako mutanti RET protoonkogénu (N = 52) sa zlúčili so 187 pacientmi, ktorí boli pôvodne identifikovaní ako mutanti RET protoonkogénu, čo viedlo k celkovému počtu 239 pacientov s mutáciou RET protoonkogénu (172 liečených vandetanibom a 67 dostávalo placebo). Výsledky sú založené na zaslepenom centrálnom prehľade zobrazovania.

Tabuľka 4: Koncové ukazovatele účinnosti u pacientov s mutáciou RET

Koncový ukazovateľ účinnosti (vandetanib	Patienti s mutáciou RET protoonkogénu

oproti placebu)	(n = 239)
Objektívna miera odpovede	51,7 % oproti 14,9 %
Koncový ukazovateľ účinnosti PFS HR (95 %) interval spoľahlivosti	0,46 (0,29; 0,74)
2-ročná miera PFS	55,7 % oproti 40,1 %

Klinická účinnosť u pediatrických pacientov:
Fáza I/II otvorenej jednoramennej štúdie (štúdia IRUSZACT0098) s jedným centrom hodnotila účinnosť vandetanibu u 16 pacientov s neresekovateľným lokálne pokročilým alebo metastatickým dedičným MTC. Charakteristiky pacientov pred zaradením do štúdie boli nasledovné: priemerný vek 14,2 rokov (v rozsahu 9 – 17 rokov), 50 % ženy, 50 % muži, 93,8 % belosi, 26,7 % Hispánci a 6,3 % boli černosi. Väčšina pacientov (81,3 %) podstúpila pred vstupom do štúdie čiastočnú alebo celkovú tyreoidektómiu. Úvodná dávka vandetanibu bola 100 mg/m^2/deň pre všetkých pacientov okrem jedného, ktorý začal dávkou 150 mg/m^2/deň. Po dobrom tolerovaní 1 alebo 2 cyklov liečby (1 cyklus = 28 dní) pokračovali zvyšní pacienti s dávkou 100 mg/m^2. Primárny ukazovateľ účinnosti bol ORR podľa RECIST v 1.0. Miera objektívnej odpovede bola 43,8 %, z ktorých všetky boli čiastočnými odpoveďami. 31,3 % pacientov malo stabilizované ochorenie aspoň počas 8 týždňov. Miera kontroly ochorenia vrátane najlepšej odpovede alebo stabilného ochorenia > 24 týždňov bola 75,0 %. Nie sú žiadne skúsenosti s Caprelsou u pacientov vo veku od 5 do 8 rokov v tejto štúdii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Po perorálnom podaní vandetanibu je absorpcia pomalá a maximálne plazmatické koncentrácie sa zvyčajne dosahujú s mediánom 6 hodín, rozmedzie 4-10 hodín, po podaní dávky. Vandetanib sa kumuluje približne 8-násobne po viacnásobnom podaní, pričom rovnovážny stav sa dosahuje od približne 2 mesiacov.

Distribúcia
Vandetanib sa viaže na ľudský sérový albumín a alfa-1-kyslý glykoproteín s väzbou na proteíny *in vitro* približne 90%. V plazmatických vzorkách *ex vivo* od pacientov s kolorektálnym karcinómom po expozícii 300 mg jedenkrát denne v rovnovážnom stave bolo priemerné percento väzby na proteíny 93,7% (rozmedzie 92,2 až 95,7%). Farmakokinetika vandetanibu pri dávke 300 mg u MTC pacientov sa vyznačuje distribučným objemom približne 7 450 l.

Biotransformácia
Po perorálnom podaní ^{14}C-vandetanibu sa v plazme, moči a stolici zistil nezmenený vandetanib a metabolity vandetanib N-oxid a N-dezmetyl-vandetanib. Glukuronidový konjugát sa pozoroval ako menej významný metabolit len v exkrementoch. N-dezmetyl-vandetanib sa tvorí predovšetkým pôsobením CYP3A4 a vandetanib-N-oxid monooxygenázovými enzýmami (FM01 a FM03) obsahujúcimi flavín. N-dezmetyl-vandetanib a vandetanib-N-oxid cirkulujú v koncentráciách ~11% a 1,4% koncentrácií vandetanibu.

Eliminácia
Farmakokinetika vandentanibu pri dávke 300 mg u pacientov s MTC sa vyznačujú klírens ~13,2 l/h, a plazmatickým polčasom približne 19 dní. V priebehu 21-dňového obdobia odberu vzoriek po jednorazovej dávke ^{14}C-vandetanibu, ~69 % sa vylúčilo a to 44% v stolici a 25% v moči. Vylučovanie dávky bolo pomalé a ďalšie vylučovanie sa očakáva na základe plazmatického polčasu aj dlhšie ako 21 dní.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou u dobrovoľníkov ukázala, že expozícia vandetanibu je zvýšená (až 1,5 ,1,6 a 2-násobne) u osôb s miernou,stredne závažnou a ťažkou poruchou funkcie obličiek v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou u dobrovoľníkov naznačila, že porucha pečene neovplyvňuje expozíciu vandetanibu. Údaje u pacientov s poruchou funkcie pečene (sérový bilirubín vyšší ako 1,5-násobok horného limitu normálnej hodnoty) sú obmedzené (pozri časti 4.2 a 4.4).

Vplyv jedla

Expozícia vandentanibu nie je ovplyvnená jedlom.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov

Farmakokinetické parametre vandetanibu u pediatrických MTC pacientov vo veku 9 – 17 rokov boli podobné tým u dospelých. Vystavenie vandetanibu u detí medzi 5 – 8 rokmi s indikáciami súvisiacimi s gliómom bolo porovnateľné s MTC pacientmi vo veku 9 – 18 rokov. Dávkovanie 100 mg/m^2/deň podľa indikovaného dávkovania (funkčná závislosť od BSA) u pediatrických pacientov spôsobuje porovnateľné vystavenie, aké bolo dosiahnuté u dospelých s dávkou 300 mg denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vandetanib nepreukázal mutagénny ani klastogénny potenciál.

V štúdiách toxicity po opakovanom podaní trvajúcich až do 9 mesiacov účinky zahŕňali emézu, zníženie telesnej hmotnosti a hnačku u psov a dyspláziu rastových platničiek u mladých psov a potkanov v otvorených rastových platničkách. U potkanov sa zaznamenali účinky na zuby, obličky a kožu. Tieto nálezy, ktoré sa vyskytovali v klinicky významných plazmatických koncentráciách, boli väčšinou reverzibilné v priebehu 4 týždňov po skončení podávania dávky a je ich možné pripísať inhibícii receptora vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGFR) alebo EGFR.

Účinky pozorované v iných štúdiách zahŕňali inhibíciu ľudského génu „ether-a-go-go“ závislého génu (hERG) a predĺženie QTc intervalu u psov. Zvýšenie systolického a diastolického krvného tlaku sa pozoroval u potkanov a psov. Preukázalo sa, že u myší vandetanib oneskoril hojenie rán, nezabraňoval mu však. Tiež sa preukázalo, že vandetanib má fototoxický potenciál v hodnotení cytotoxicity *in vitro*. Vo zvieracom modeli hojenia rán u myší, ktoré dostávali vandetanib, sa znížila odolnosť kože voči prasknutiu v porovnaní s kontrolami. To naznačuje, že vandetanib spomaľuje hojenie rán, ale nebráni hojeniu. Vhodný interval medzi vysadením vandetanibu a následným elektívnym chirurgickým zákrokom potrebným na zabránenie rizikám poruchy hojenia rán sa nestanovil. V klinických štúdiách podstúpil malý počet pacientov chirurgický zákrok počas užívania vandetanibu a komplikácie pri hojení rán sa nezaznamenali.

Reprodukčná toxikológia

Vandetanib nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov potkanov. V štúdii fertility samíc sa zaznamenala tendencia k zvýšenej nepravidelnosti estrálneho cyklu, mierne zníženie výskytu gravidity a zvýšenie implantačnej straty. V štúdii toxicity po opakovanom podaní u potkanov sa zaznamenalo zníženie počtu žltých teliesok v ováriách potkanov, ktorí dostávali vandetanib po dobu 1 mesiaca.

U potkanov bola zjavná embryofetálna toxicita ako fetálna strata, oneskorený fetálny vývoj, anomálie srdcových ciev a skorá osifikácia niektorých kostí lebky. V pre- a postnatálnej vývojovej štúdii u potkanov pri dávkach produkujúcich toxicitu u matky počas gestácie a/alebo laktácie vandetanib zvýšil stratu pred narodením a znížil postnatálny rast mláďat. Vandetanib sa vylúčil do mlieka u potkanov a zistil sa v plazme mláďat po podaní dávky laktujúcim potkanom.

Karcinogenita
Vandetanib nepreukázal karcinogénny potenciál v 6 mesačnej štúdii karcinogenity u rasH2 transgenických myší. Dvojročná štúdia karcinogenity u potkanov bola oslabená nízkou mierou prežívania v skupine samíc s vysokými dávkami a obmedzenou expozíciou zvierat vandetanibu, ale u ostatných zvierat neboli pozorované žiadne karcinogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
Dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého
Mikrokryštalická celulóza
Krospovidón (typ A)
Povidón (K 29-32)
Magnéziumstearát

Filmový obal
Hypromelóza
Makrogol (300)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistre uzatvorené hliníkovou fóliou, pričom každý obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/749/001
EU/1/11/749/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2012
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. november 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľov lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na osobitné tlačivo lekárskeho predpisu s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodický rozbor bezpečnosti lieku**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík *(*Risk management plan, RMP*)***

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať požadované aktivity a intervencie, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli schválené v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Ďalšie opatrenia k minimalizácii rizík**

Pred uvedením Caprelsy na trh v každom členskom štáte, musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (marketing authorisation holder, MAH) odsúhlasiť s príslušnou národnou autoritou obsah a formu

vzdelávacieho programu, vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobe distribúcie a ostatných aspektov programu.

MAH musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa bude Caprelsa používať, všetci zdravotnícki pracovníci (healthcare professionals, HCP) a pacienti/ošetrovatelia, u ktorých možno predpokladať predpisovanie, výdaj a používanie Caprelsy, mali k dispozícii **vzdelávací balík**, ktorý obsahuje:

HCP

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC);
- Vzdelávací materiál, vrátane:
  - o informácií o rizikách súvisiacich s Caprelsou
    - predĺženie QTc a *torsades de pointes*
    - vznik syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)
    - vznik abnormalít zubov a kostí u pediatrických pacientov
    - nesprávna medikácia v pediatrickej populácii
  - o Príručku o dávkovaní a kontrole pre pediatrických pacientov, určenej lekárovi
- Príručku o dávkovaní a kontrole pre pediatrických pacientov a ošetrujúci personál
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kartu pacienta

Pacienti/ošetrovatelia

- Príručku o dávkovaní a kontrole pre pediatrických pacientov a ošetrujúci personál
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kartu pacienta

Vzdelávacie materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú zahŕňať nasledujúce kľúčové prvky:

Predĺženie QTc a *torsades de pointes*

- Caprelsa predlžuje QTc interval a môže spôsobovať *torsades de pointes* a náhlu smrť
- Liečba Caprelsou sa nesmie začať u pacientov:
  - ktorých EKG QTc interval je väčší ako 480 ms,
  - ktorí majú vrodený syndróm dlhého QTc,
  - ktorí mali v minulosti *torsades de pointes*, kým všetky rizikové faktory, ktoré prispeli k *torsades de pointes,* neboli odstránené.
- Potreba EKG a sérové hladiny draslíka, vápnika a horčíka a tyreotropný hormón (TSH) a čas a situácie, kedy sa to má uskutočniť.
- Pacienti, u ktorých sa rozvinula samotná hodnota upraveného QTc intervalu na EKG najmenej 500 ms, majú prestať užívať Caprelsu. Dávkovanie môže pokračovať v zníženej dávke po návrate QTc intervalu na EKG do stavu pred liečbou a upravila sa prípadná nerovnováha elektrolytov, ak ku nej došlo.
- Ak sa QTc výrazne zvýši, ale zostáva pod 500 ms, je potrebné odporúčanie kardiológa.
- Podrobné informácie o liekoch, u ktorých je súčasné podávanie s Caprelsou buď kontraindikované, alebo sa neodporúča.
- Význam a použitie karty pacienta.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES), tiež známy ako Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS).

- PRES sa má zvážiť u každého pacienta s prítomnými záchvatmi, bolesťami hlavy, poruchami videnia, zmätenosťou alebo zmenenými mentálnymi funkciami. MRI mozgu sa má vykonať u každého pacienta s prítomnými záchvatmi, zmätenosťou a zmenou mentálneho stavu.
- Potreba poradenstva pacientov o riziku predĺženia QTc a PRES, a informovať ich o tom, aby si boli vedomí symptómov a príznakov a aké sú v takom prípade potrebné opatrenia.
- Význam a použitie karty pacienta.

Vznik abnormalít zubov a kostí u pediatrických pacientov

- V klinických štúdiach sa zistilo, že vandetanib neohrozuje lineárny rast u detí a dospievajúcich;
- V neklinických štúdiach preukázal vandetanib nežiaduci účinok na rastúce tkanivo, závislé od vaskularizácie, napr. na zuby a rastové platničky;
- Potreba starostlivo monitorovať abnormality zubov a kostí v pediatrickej populácii;

Nesprávna medikácia v pediatrickej populácii

Príručka o dávkovaní a kontrole pre pediatrických pacientov, určená lekárovi má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Ako sa vypočíta dávka Caprelsy pre dojčatá a deti;
- Dávkovacie režimy v závislosti od plochy povrchu tela (BSA), vrátane názorného zobrazenia dvojtýždenného dávkovacieho režimu podľa BSA;
- Ako sa Caprelsa používa/podáva;
- Inštrukcie ako použiť príručku o dávkovaní a kontrole a denný záznam pre pediatrických pacientov a ošetrovateľov.

Príručka o dávkovaní a kontrole pre pacientov a ošetrujúci personál má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
- Čo je Caprelsa, čo lieči, ako sa podáva;
- Ako sa vypočíta dávka Caprelsy;
- Aké sú vedľajšie účinky spojené s Caprelsou a aký monitoring sa vyžaduje;
- Ako používať dennú záznamovú tabuľku (vrátane príkladov vyplneného denného záznamu);
- Súhrnný denný záznam na 14 dní a prázdne formuláre denného záznamu.

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
- Informácie o rizikách spojených s predĺžením QTc a *torsades de pointes* a o syndróme posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES);
- Prejavy a príznaky týkajúce sa bezpečnosti a kedy vyhľadať pomoc zdravotníckych pracovníkov;
- Neprestaňte užívať Caprelsu a nemeňte dávkovanie bez konzultácie s lekárom;
- Kontaktné údaje na lekára, ktorý predpísal Caprelsu.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Caprelsa 100 mg filmom obalené tablety
vandetanib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 100 mg vandetanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/749/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Caprelsa 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Caprelsa 100 mg tablety
vandetanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Caprelsa 300 mg filmom obalené tablety
vandetanib

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 300 mg vandetanibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADUA DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/749/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Caprelsa 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Caprelsa 300 mg tablety
vandetanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Caprelsa 100 mg filmom obalené tablety
Caprelsa 300 mg filmom obalené tablety
vandetanib

Okrem tejto písomnej informácii pre používateľov dostanete Kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, ktoré potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná Caprelsa a v priebehu liečby Caprelsou.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať váš liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu a Kartu pacienta si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Je dôležité, aby ste si uchovali počas liečby túto Kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Caprelsa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Caprelsu
3. Ako užívať Caprelsu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Caprelsu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Caprelsa a na čo sa používa

Caprelsa je liečba pre dospelých a deti vo veku 5 rokov a starších s:

typom medulárneho karcinómu štítnej žľazy, ktorý sa nazýva mutácia RET protoonkogénu (*Rearranged during Transfection*) a ktorý nie je možné odstrániť chirurgicky alebo sa rozšíril do iných častí tela.

Caprelsa pôsobí tak, že spomaľuje rast nových krvných ciev v nádore (rakovine). Tým zastavuje zásobovanie nádoru výživou a kyslíkom. Caprelsa môže tiež pôsobiť priamo na nádorové bunky a zabíjať ich alebo spomaľovať ich rast.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Caprelsu

Neužívajte Caprelsu:
- ak ste alergický na vandentanib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (vymenované v časti 6),
- ak máte problém so srdcom, s ktorým ste sa narodili, nazývaný „syndróm vrodeného dlhého QTc intervalu“. Je zreteľný na elektrokardiograme (EKG),
- ak dojčíte,
- ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov: arzén, cisaprid (používaný na liečbu pálenia záhy), erytromycín intravenózne a moxifloxacín (používané na liečbu infekcií), toremifén (používaný na liečbu rakoviny prsníka), mizolastín (používaný na liečbu alergií), antiarytmiká triedy IA a III (slúži na kontrolu srdcového rytmu).

Neužívajte Caprelsu, ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, spýtajte sa svojho lekára.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Caprelsu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:
- ak ste citlivejší na slnečné žiarenie. Niektorí ľudia, ktorí užívajú Caprelsu, budú citlivejší na slnečné žiarenie. Toto môže spôsobiť spálenie. Počas užívania Caprelsy sa chráňte pred priamym slnkom používaním krému na opaľovanie a nosením odevu na zabránenie vystaveniu slnečnému žiareniu.
- ak máte vysoký krvný tlak.
- ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.
- ak máte podstúpiť operáciu. Lekár môže zvážiť pred zložitejším operačným zákrokom prerušenie liečby Caprelsou, pretože Caprelsa môže mať vplyv na hojenie rán. Keď sa rana hojí primerane, možno podávanie Caprelsy obnoviť.
- ak máte akékoľvek problémy s obličkami.

V súvislosti s liečbou vandetanibom sa hlásili závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions,* SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS)/toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Ukončite užívanie Caprelsy a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov súvisiacich s týmito závažnými kožnými reakciami opísanými v časti 4.

Pred začatím liečby Caprelsou je potrebné určiť stav RET protoonkogénu vášho nádoru.

Sledovanie vašej krvi a srdca:
Váš lekár alebo zdravotná sestra urobia vyšetrenia, aby skontrolovali hladiny draslíka, vápnika, horčíka a tyreotropného hormónu (TSH) vo vašej krvi, rovnako ako elektrickú aktivitu vášho srdca s vyšetrením nazývaným elektrokardiogram (EKG). Tieto vyšetrenia absolvujete:
- pred začiatkom liečby Caprelsou,
- pravidelne počas liečby Caprelsou,
- 1, 3 a 6 týždňov po začatí liečby Caprelsou,
- 12 týždňov po začatí liečby Caprelsou,
- potom každé 3 mesiace,
- ak váš lekár alebo lekárnik zmení dávku Caprelsy,
- ak začnete užívať lieky, ktoré ovplyvňujú vaše srdce,
- podľa nariadenia vášho lekára alebo lekárnika.

Deti
Caprelsa sa nemá podávať deťom mladším ako 5 rokov.

Iné lieky a Caprelsa
Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných prípravkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Caprelsa môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých liekov a niektoré lieky môžu zase ovplyvňovať Caprelsu.

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
- itrakonazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromycín, rifampicín a moxifloxacín (lieky, ktoré sa používajú na liečbu infekcií),
- karbamazepín a fenobarbital (používajú sa na kontrolu záchvatov),
- ondansetrón (používa sa na liečbu nevoľnosti a vracania),
- cisaprid (používa sa na liečbu pálenia záhy), pimozid (používa sa na liečbu nekontrolovaných opakovaných pohybov tela a slovných výbuchov) a halofantrín a lumefantrín (používajú sa na liečbu malárie),
- metadón (používaný na liečbu závislosti), haloperidol, chlórpromazín, sulpirid, amisulprid a zuklopentixol (používané na liečbu duševných ochorení),

- pentamidín (používaný na liečbu infekcií),
- antagonisty vitamínu K a dabigatran často spomínané ako lieky „na zriedenie krvi“,
- cyklosporín a takrolimus (používajú sa na liečbu odmietnutia transplantátu), digoxín (používa sa na liečbu nepravidelného srdcového rytmu) a metformín (používa sa na kontrolu vášho krvného cukru),
- inhibítory protónovej pumpy (používané na liečbu pálenia záhy).

Túto informáciu nájdete tiež v Karte pacienta, ktorú ste dostali od svojho lekára. Je dôležité, aby ste si túto Kartu pacienta uschovali a ukázali ju vášmu partnerovi alebo opatrovateľovi.

Tehotenstvo a dojčenie
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je to preto, že Caprelsa môže poškodiť nenarodené dieťa. Váš lekár s vami prediskutuje prínosy a riziká užívania Caprelsy počas tohto obdobia.
- Ak môžete otehotnieť, musíte používať účinnú antikoncepciu počas užívania Caprelsy a minimálne tri mesiace po poslednej dávke Caprelsy.

Počas liečby Caprelsou nesmiete dojčiť z dôvodu bezpečnosti vášho dieťaťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov
Pri vedení vozidla alebo obsluhe strojov buďte opatrní. Majte na pamäti, že Caprelsa môže vyvolať únavu, slabosť alebo rozmazané videnie.

3. Ako užívať Caprelsu

Použitie u dospelých
Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka je 300 mg každý deň.
- Caprelsu užívajte každý deň približne v rovnakom čase.
- Caprelsa sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Použitie u detí a dospievajúcich
Lekár vám povie koľko tabliet Caprelsy máte dať vášmu dieťaťu. Množstvo podanej Caprelsy závisí od hmotnosti a výšky vášho dieťaťa. Celková denná dávka u detí nesmie presiahnuť 300 mg. Liečba môže byť podávaná vášmu dieťaťu buď ako jednorazová denná dávka, pri dávkovaní každý druhý deň alebo podľa opakujúcej sa 7-dňovej schémy, ako je to uvedené v príručke o dávkovaní, ktorú ste dostali od vášho lekára. Je dôležité, aby ste si túto príručku o dávkovaní ponechali a ukázali ju svojmu ošetrovateľovi.

Ak máte ťažkosti s prehĺtaním tablety
Ak máte ťažkosti s prehĺtaním tablety, môžete ju zmiešať s vodou, a to nasledovne:
- Vezmite si pol pohára neperlivej (nesýtenej) vody. Používajte len vodu, nepoužívajte žiadne iné tekutiny.
- Vložte tabletu do vody.
- Miešajte tabletu, kým sa vo vode nerozptýli. Môže to trvať približne 10 minút.
- Potom to hneď vypite.

Aby ste sa uistili, že v pohári nezostal žiadny liek, znovu naplňte pohár do polovice vodou a vypite ju.

Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky
Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, oznámte to vždy svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže predpísať užívanie nižšej alebo vyššej dávky Caprelsy (ako sú dve 100 mg tablety alebo jedna 100 mg tableta). Váš lekár vám môže predpísať aj iné lieky, ktoré umožnia zvládnutie vedľajších účinkov. Vedľajšie účinky Caprelsy sú vymenované v časti 4.

Ak užijete viac Caprelsy, ako máte predpísané
Ak užijete viac Caprelsy, ako máte predpísané, oznámte to lekárovi alebo choďte okamžite do nemocnice.

Ak zabudnete užiť Caprelsu
Čo robiť, ak zabudnete užiť tabletu, závisí od toho, aký dlhý čas zostáva do ďalšej dávky.
- **Ak čas do ďalšej dávky je 12 hodín alebo viac:** Užite zabudnutú tabletu ihneď, ako si na to spomeniete. Potom užite vo zvyčajnom čase ďalšiu dávku.
- **Ak čas do ďalšej dávky je menej ako 12 hodín:** Zabudnutú dávku vynechajte. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku (dve dávky súčasne), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, váš lekár vám možno predpíše užívanie nižšej dávky Caprelsy. Váš lekár vám môže predpísať aj iné lieky ktoré umožnia zvládnutie vedľajších účinkov.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi – možno budete potrebovať okamžitú lekársku pomoc:
- Mdloba, závrat alebo zmeny srdcového rytmu. Môžu to byť prejavy zmeny v elektrickej aktivite vášho srdca. Pozorovali sa u 8% ľudí užívajúcich Caprelsu na medulárny karcinóm štítnej žľazy. Váš lekár môže odporučiť užívanie Caprelsy v nižšej dávke alebo ukončenie užívania Caprelsy. Caprelsa bola menej často spojená so zmenami srdcového rytmu, ktoré ohrozovali život.
- Ukončite užívanie Caprelsy a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných príznakov: červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo kruhové škvrny na trupe, často s pľuzgiermi v strede škvrny, olupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, pohlavných orgánoch a očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).
- Závažná hnačka.
- Závažná dýchavičnosť alebo náhle zhoršenie dýchavičnosti, niekedy s kašľom alebo vysokou teplotou (horúčkou). Môže to znamenať, že máte zápal pľúc nazývaný „intersticiálne pľúcne ochorenie“. Vyskytuje sa menej často (postihuje menej ako 1 zo 100 osôb), ale môže ohrozovať život.
- Záchvaty, bolesť hlavy, zmätenosť alebo ťažkosti so sústredením. Môžu to byť prejavy ochorenia nazývaného RPLS (syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie). Tieto príznaky zvyčajne ustúpia po skončení liečby Caprelsou. RPLS sa vyskytuje menej často (postihuje menej ako 1 zo 100 osôb).

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vedľajších účinkov uvedených vyššie, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Medzi ďalšie vedľajšie účinky patria:
Veľmi časté (postihujú viac ako 1 z 10 osôb):
- Hnačka. Váš lekár vám môže predpísať liek na liečby hnačky. Ak sa zhorší, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- Bolesť brucha.
- Kožná vyrážka alebo akné.
- Depresia.
- Únava.
- Pocit na vracanie (nauzea).
- Žalúdočné ťažkosti (dyspepsia).
- Poruchy nechtov.
- Nevoľnosť (vracanie).

- Strata chuti do jedla (anorexia).
- Slabosť (asténia).
- Vysoký krvný tlak. Váš lekár vám môže predpísať liek na jeho liečbu.
- Bolesť hlavy.
- Vyčerpanie.
- Problémy so spánkom (nespavosť).
- Zápal nosových dutín.
- Zápal hlavných dýchacích ciest v pľúcach.
- Infekcie horných dýchacích ciest.
- Infekcie močových ciest.
- Znecitlivenie alebo mravčenie kože.
- Abnormálna citlivosť kože.
- Závraty.
- Bolesť.
- Opuchy spôsobené prebytkom tekutín (edém).
- Kamene alebo ukladanie vápnika v močových cestách (obličkové kamene).
- Rozmazané videnie, vrátane miernych zmien v oku, ktoré môžu viesť k rozmazanému videniu (korneálna opacita).
- Citlivosť kože na slnečné žiarenie. Počas liečby Caprelsou sa vždy pri pobyte vonku chráňte opaľovacím krémom a nosením odevu, aby ste zabránili vystaveniu kože slnečnému žiareniu.

Časté (postihujú menej ako 1 z 10 osôb):
- Dehydratácia.
- Závažne vysoký krvný tlak.
- Pokles telesnej hmotnosti.
- Mozgová príhoda alebo iné ochorenia, pri ktorých mozog nedostáva dostatok krvi.
- Typ vyrážky, ktorá postihuje ruky a chodidlá (syndróm ruka-noha).
- Bolesť v ústach (stomatitída).
- Sucho v ústach.
- Zápal pľúc.
- Toxíny v krvi ako komplikácia infekcie.
- Chrípka.
- Zápal močového mechúra.
- Zápal dutín.
- Zápal hlasiviek (hrtana).
- Zápal folikulu, a to najmä vlasového folikulu.
- Vriedok.
- Plesňové infekcie.
- Infekcie obličiek.
- Strata telesných tekutín (dehydratácia).
- Úzkosť.
- Tras.
- Ospalosť.
- Mdloby.
- Pocit nestability.
- Zvýšenie vnútroočného tlaku (glaukóm).
- Vykašliavanie krvi.
- Zápal pľúcneho tkaniva.
- Problémy s prehĺtaním.
- Zápcha.
- Zápal sliznice žalúdka (gastritída).
- Krvácanie do zažívacieho traktu.
- Žlčové kamene (cholelitiáza).
- Bolestivé močenie.

- Zlyhanie obličiek.
- Časté močenie.
- Naliehavá potreba močiť.
- Horúčka.
- Krvácanie z nosa (epistaxa).
- Suché oko.
- Podráždenie očí (konjunktivitída).
- Porucha videnia.
- Vidina svätožiary.
- Videnia zábleskov svetla (fotopsia).
- Porucha očnej rohovky (keratopatia).
- Typ hnačky (kolitída).
- Vypadávanie vlasov z hlavy alebo tela (alopécia).
- Zmeny chuti jedla (dysgeúzia).

Menej časté (postihujú menej ako 1 zo 100 osôb):
- Srdcové zlyhanie.
- Zápal slepého čreva (apendicitída).
- Bakteriálna infekcia.
- Zápal divertikula (malé vypuklé vačky, ktoré sa môžu tvoriť v tráviacom trakte).
- Bakteriálne kožné infekcie.
- Absces brušnej steny.
- Podvýživa.
- Mimovoľné svalové kontrakcie (kŕče).
- Rýchlo striedanie svalovej kontrakcie a relaxácie (klonus).
- Opuch mozgu.
- Zákal očnej šošovky.
- Ochorenie srdcovej rýchlosti a rytmu.
- Porucha funkcie srdca.
- Zlyhanie správnej funkcie pľúc.
- Zápal pľúc, ktorý nastane, keď sa vdýchnu cudzorodé látky do pľúc.
- Obštrukcia čreva.
- Prederavenie čriev.
- Neschopnosť ovládať pohyby čriev.
- Abnormálna farba moču.
- Nedostatok moču.
- Zhoršené hojenie.
- Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída).
- Pľuzgiere na koži (bulózna dermatitída).

Neznáme (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)
- Zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).
- Červenkasté nevyvýšené, terčovité alebo kruhové škvrny na trupe, často s pľuzgiermi v strede škvrny, olupovaním kože, vredmi v ústach, hrdle, nose, pohlavných orgánoch a očiach, ktorým môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Tieto závažné kožné vyrážky môžu byť potenciálne život ohrozujúce (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza).
- Kožná reakcia, ktorá spôsobuje červené škvrny alebo fľaky na koži, ktoré môžu vyzerať ako terč alebo „býčie oko“ s tmavočerveným stredom obklopeným bledšími červenými krúžkami (multiformný erytém).

Nasledujúce vedľajšie účinky sa môžu prejaviť vo vyšetreniach, ktoré môže uskutočniť váš lekár:
- Bielkoviny alebo krv vo vašom moči (prejaví sa vo vyšetrení moču).

- Zmeny srdcového rytmu (prejaví sa na EKG). Váš lekár môže vašu liečbu Caprelsou ukončiť alebo odporučiť podávanie nižšej dávky Caprelsy.
- Anomálie vašej pečene alebo podžalúdkovej žľazy (prejavia sa vo vyšetreniach krvi). Tieto anomálie zvyčajne nespôsobujú príznaky, váš lekár ich však bude možno chcieť sledovať.
- Znížené hladiny vápnika vo vašej krvi. Váš lekár bude možno musieť predpísať alebo zmeniť vašu liečbu tyreoidným hormónom.
- Znížená hladina draslíka v krvi.
- Zvýšená hladina vápnika v krvi.
- Zvýšená hladina cukru v krvi.
- Znížená hladina sodíka v krvi.
- Znížená funkcia štítnej žľazy.
- Zvýšené hladiny červených krviniek vo vašej krvi.

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Caprelsu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Caprelsa obsahuje
- Liečivo je vandetanib. Každá tableta obsahuje 100 alebo 300 mg vandetanibu.
- Ďalšie zložky sú dihydrát hydrogenfosforečňanu vápenatého, mikrokryštalická celulóza, krospovidón (typ A), povidón (K29-32), magnéziumstearát, hypromelóza, makrogol a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Caprelsa a obsah balenia
Caprelsa 100 mg je biela, okrúhla filmom obalená tableta s potlačou „Z100“ na jednej strane.
Caprelsa 300 mg je biela, oválna filmom obalená tableta s potlačou „Z300“ na jednej strane.

Caprelsa je dostupná v blistrových baleniach po 30 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu