

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Caprelsa 100 mg filmsko obložene tablete

Caprelsa 300 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Caprelsa 100 mg tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg vandetaniba.

Caprelsa 300 mg tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg vandetaniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Caprelsa 100 mg tablete

Caprelsa 100 mg tableta je okrogla, bikonveksna, bela, filmsko obložena tableta z oznako "Z100" na eni strani.

Caprelsa 300 mg tablete

Caprelsa 300 mg tableta je ovalna, bikonveksna, bela, filmsko obložena tableta z oznako "Z300" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Caprelsa je indicirano za zdravljenje agresivnega in simptomatskega RET (Rearranged during Transfection) mutiranega medularnega raka ščitnice (MTC - medullary thyroid cancer) pri bolnikih z neresektabilno lokalno napredovalo ali metastatsko boleznijo.

Zdravilo Caprelsa je indicirano pri odraslih, otrocih in mladostnikih, starih 5 let in starejših.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem MTC in z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni ter izkušnje glede ocene elektrokardiograma (EKG).

Stanje RET (Rearranged during Transfection)

Na podlagi razpoložljivih podatkov delovanje zdravila Caprelsa pri bolnikih brez ugotovljene mutacije RET ni zadostno. Zato je treba pred uvedbo zdravila Caprelsa z validiranim testom potrditi prisotnost mutacije RET. Vzorce tkiva za ugotavljanje stanja mutacije RET je treba, če je mogoče, vzeti ob začetku zdravljenja, ne ob postavitvi diagnoze.

Odmerjanje pri odraslih bolnikih z MTC

Priporočeni odmerek je 300 mg enkrat na dan, ki ga bolnik vzame s hrano ali brez nje in vsak dan ob približno istem času.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti, čim se spomni. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Prilagoditve odmerka pri odraslih bolnikih z MTC

Pred začetkom zdravljenja je treba skrbno oceniti interval QTc. V primeru toksičnih učinkov 3. stopnje ali več po CTCAE (common terminology criteria for adverse events) ali podaljšanja intervala QTc, je treba odmerjanje vandetaniba vsaj začasno končati in ga znova uvesti v zmanjšanem odmerku, ko toksični učinki izginejo ali se izboljšajo na 1. stopnjo po CTCAE (glejte poglavje 4.4). Dnevni odmerek 300 mg je mogoče zmanjšati na 200 mg (dve 100-mg tableti) in potem na 100 mg, če je potrebno. Bolnika se mora ustrezno spremljati. Zaradi 19-dnevnega razpolovnega časa lahko neželeni učinki, vključno s podaljšanjem intervala QTc, ne izginejo hitro (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z MTC

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih mora temeljiti na telesni površini v mg/m². Pediatričnim bolnikom, ki prejemajo zdravilo Caprelsa in osebam, ki zanje skrbijo, je treba izročiti vodnik za odmerjanje ter jih sezniniti s pravilnim odmerkom, ki ga je treba uporabljati, ko je zdravilo predpisano in ob vsaki nadaljnji prilagoditvi odmerka. Priporočene odmerne sheme in prilagoditve odmerka prikazuje preglednica 1.

Preglednica 1: Nomogram za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z MTC

Telesna površina (m ²)	Začetni odmerek (mg) ^a	Povečanje odmerka (mg) ^b v primeru dobrega prenašanja po 8 tednih uporabe začetnega odmerka	Zmanjšanje odmerka (mg) ^c
0,7 – < 0,9	100 vsak drugi dan	100 na dan	–
0,9 – < 1,2	100 na dan	7-dnevna shema: 100-200-100-200-100- 200-100	100 vsak drugi dan
1,2 – < 1,6	7-dnevna shema: 100-200-100-200-100- 200-100	200 na dan	100 na dan
≥ 1,6	200 na dan	300 na dan	7-dnevna shema: 100-200-100-200-100- 200-100

^a Začetni odmerek je odmerek, s katerim je treba začeti zdravljenje.

^b V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih niso uporabljali odmerkov vandetaniba, večjih od 150 mg/m².

^c Bolniki z neželenim učinkom, zaradi katerega je treba odmerek zmanjšati, morajo vsaj za 1 teden prenehati jemati vandetanib. Uporabljati ga lahko znova začnejo v manjšem odmerku, potem ko si povsem opomorejo po neželenem učinku.

Prilagoditev odmerka pri pediatričnih bolnikih z MTC

- V primeru toksičnih učinkov 3. stopnje ali več po CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ali podaljšanja intervala QTc na EKG je treba odmerjanje vandetaniba vsaj začasno končati in ga znova uvesti v manjšem odmerku, ko toksični učinki izginejo ali se izboljšajo na 1. stopnjo po CTCAE.
- Bolniki, ki prejemajo začetni odmerek (^a v preglednici 1), morajo zdravljenje znova začeti z manjšim odmerkom (^c v preglednici 1).
- Bolniki, ki prejemajo večji odmerek (^b v preglednici 1), morajo zdravljenje znova začeti z začetnim odmerkom (^a v preglednici 1). Če se pojavi še en toksični učinek 3. stopnje ali več po CTCAE ali podaljšanje intervala QTc na EKG, je treba odmerjanje zdravila Caprelsa vsaj začasno končati in ga znova uvesti v manjšem odmerku (^c v preglednici 1), ko toksični učinki izginejo ali se izboljšajo na 1. stopnjo po CTCAE.
- Če se pojavi še en toksični učinek 3. stopnje ali več po CTCAE ali podaljšanje intervala QTc na EKG, je treba zdravljenje z vandetanibom za stalno končati.

Bolnika je treba ustrezno spremljati. Zaradi 19-dnevnega razpolovnega časa lahko neželeni učinki vključno s podaljšanjem intervala QTc, izzvenevajo počasi (glejte poglavje 4.4).

Trajanje

Vandetanib se lahko uporablja do napredovanja bolezni ali do tedaj, ko koristi nadaljnjega zdravljenja ne odtehtajo več njegovih tveganj; pri tem je treba upoštevati izrazitost neželenih dogodkov (glejte poglavje 4.8) v primerjavi s stopnjo klinične stabilizacije stanja tumorja.

Posebne populacije bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravilo Caprelsa se ne sme dati otrokom mlajšim od 5 let. Varnost in učinkovitost zdravila Caprelsa pri otrocih, mlajših od 5 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Kliničnih izkušenj pri otrocih z dednim medularnim rakom ščitnice (MTC), mlajših od 9 let, ni (glejte poglavje 5.1). Odmerek za bolnike v starosti od 5 do 18 let je treba določiti z nomogramom v preglednici 1. V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih niso uporabljali odmerkov vandetaniba, večjih od 150 mg/m².

Starejši

Starejšim bolnikom začetnega odmerka ni potrebno prilagoditi. Kliničnih podatkov o vandetanibu pri bolnikih z MTC, starejših od 75 let, je malo.

Okvara ledvic pri odraslih bolnikih z MTC

Farmakokinetična študija pri prostovoljcih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic kaže, da se izpostavljenost vandetanibu po enkratnem odmerku poveča do 1,5-, 1,6- in 2-krat pri bolnikih z blago, zmerno (kreatininski očistek ≥ 30 do < 50 ml/min) in hudo (kreatininski očistek manj kot 30 ml/min) okvaro ledvic na začetku študije (glejte poglavje 5.2). Klinični podatki kažejo, da bolnikom z blago okvaro ledvic začetnega odmerka ni potrebno spreminjati. Podatkov o uporabi 300 mg pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je malo: pri 5 bolnikih od 6 je bilo zaradi neželenega učinka podaljšanja QT potrebno odmerek zmanjšati na 200 mg. Bolnikom z zmerno okvaro ledvic je treba zmanjšati začetni odmerek na 200 mg, vendar varnost in učinkovitost nista bili dokazani z uporabo 200 mg (glejte poglavje 4.4). Vandetaniba ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ker je podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic malo in varnost ter učinkovitost nista bili dokazani.

Okvara ledvic pri pediatričnih bolnikih z MTC

Izkušenj z uporabo vandetaniba pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni. Upošteva se podatke, ki so na voljo za odrasle bolnike z okvaro ledvic:

- začetnega odmerka ni treba spremeniti pediatričnim bolnikom z blago okvaro ledvic.
- je treba pri pediatričnih bolnikih z zmerno okvaro ledvic uporabiti manjši odmerek, naveden v preglednici 1. Zdravnik mora voditi vsakega bolnika posamezno; to še zlasti velja za pediatrične bolnike z majhno telesno površino.
- se uporaba vandetaniba ne priporoča pri pediatričnih bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Okvara jeter

Vandetaniba ni priporočljivo uporabljati pri odraslih in pediatričnih bolnikih z okvaro jeter (vrednost bilirubina v serumu več kot 1,5-kratna zgornja meja referenčnega območja (ZMRO); to merilo ne velja za bolnike z Gilbertovo boleznijo in alanin-aminotransferazo (ALT), aspartat-aminotransferazo (AST) ali alkalno fosfatazo (ALP) nad 2,5-kratno ZMRO oziroma več kot 5,0-kratno ZMRO, če zdravnik presodi, da je to povezano z metastazami v jetrih), ker je podatkov o bolnikih z okvaro jeter malo in varnost in učinkovitost nista ugotovljeni (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetični podatki pri prostovoljcih kažejo, da bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter, začetnega odmerka ni potrebno spreminjati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Caprelsa je namenjeno za peroralno uporabo. Bolniki, ki imajo težave s požiranjem, lahko tablete vandetaniba raztopijo v pol kozarca negazirane pitne vode. Drugih tekočin se ne sme uporabljati. Tableto je treba dati v vodo brez, da bi jo zdrobili, mešati, dokler se ne dispergira (približno 10 minut) in dobljeno disperzijo takoj popiti. Ostanke v kozarcu je treba zmešati s pol kozarca vode in popiti. Tekočino je mogoče dati tudi po nazogastrični ali gastrostomijski sondi.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sindrom prirojenega podaljšanja QTc.
- Bolniki z intervalom QTc, daljšim od 480 ms.
- Sočasna uporaba vandetaniba z naslednjimi zdravili, ki prav tako podaljšajo interval QTc in / ali sprožijo Torsades de pointes: arzen, cisaprid, eritromicin intravensko (i.v.), toremifen, mizolastin, moksifloksacin, antiaritmiki skupin IA in III (glejte poglavje 4.5).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glede na tveganja je pomembno omejiti zdravljenje z vandetanibom na tiste bolnike, ki zares potrebujejo zdravljenje, tj. na tiste s simptomatsko-agresivnim razvojem bolezni. Prisotnost zgolj simptomatske bolezni ali zgolj progresivne bolezni ni zadosten razlog za takojšnje zdravljenje z vandetanibom. Hitrost spreminjanja ravni biokemičnih označevalcev kot je kalcitonin (CTN - calcitonin) in/ali karcinoembrionski antigen (CEA - carcinoembryonic antigen), kakor tudi hitrost spreminjanja volumna tumorja med skrbnim opazovanjem lahko pripomorejo k določitvi ne le bolnikov, ki potrebujejo zdravljenje, temveč tudi optimalnega trenutka za začetek zdravljenja z vandetanibom.

Podaljšanje intervala QTc in Torsades de pointes

Vandetanib v odmerku 300 mg je povezan z znatnim, od koncentracije odvisnim podaljšanjem intervala QTc (v povprečju za 28 ms, mediana 35 ms). Prva podaljšanja intervala QT so se najpogosteje pojavljala v prvih 3 mesecih zdravljenja, a so se prvič pojavila tudi po preteku tega obdobja. Še zlasti je problematičen razpolovni čas vandetaniba (19 dni), ki daje povod za podaljšanje intervala QTc (glejte poglavje 4.8). V študiji III. faze so, pri odmerku 300 mg na dan za MTC, opazili podaljšanje QTc večje od 500 ms pri 11 % bolnikov. Kaže, da je podaljšanje intervala QTc odvisno od odmerka. Občasno so poročali o Torsades de pointes in prekatni tahikardiji pri bolnikih, ki so prejeli 300 mg vandetaniba na dan. Tveganje za torsades je lahko večje pri bolnikih z elektrolitskim neravnovesjem (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenja z vandetanibom se ne sme začeti pri bolnikih, ki imajo interval QTc daljši od 480 ms. Vandetaniba se ne sme dati bolnikom, ki imajo Torsades de pointes v anamnezi. Vandetanib ni raziskan pri bolnikih s prekatnimi motnjami srčnega ritma ali nedavnim srčnim infarktom.

Snemanje EKG in meritve serumskih ravni kalija, kalcija in magnezija ter tiroideo-stimulirajočega hormona (TSH) je treba opraviti izhodiščno, nato 1, 3, 6 in 12 tednov po začetku zdravljenja ter vsake 3 mesece vsaj eno leto potem. To časovno shemo je treba uporabiti v obdobju po zmanjšanju odmerka zaradi podaljšanja intervala QTc in po prekinitvi odmerjanja, ki je daljše od dveh tednov. Prav tako je treba med tem obdobjem in pozneje posneti EKG in opraviti preiskave krvi kot je klinično indicirano. Nadaljevati je treba pogosto spremljanje intervala QTc.

Vrednosti kalija, magnezija in kalcija v serumu je treba vzdrževati v normalnem območju, da bi zmanjšali tveganje za podaljšanje intervala QTc. Dodatno spremljanje intervala QTc, elektrolitov in delovanja ledvic je zahtevano zlasti v primeru driske, pogostejšega pojavljanja driske/dehidracije, elektrolitskega neravnovesja in/ali okvare delovanja ledvic. Če se interval QTc znatno podaljša, a ostaja manjši od 500 ms, je treba poiskati nasvet kardiologa.

Dajanje vandetaniba skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QTc je kontraindicirano ali pa ni priporočljivo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba vandetaniba z ondansetronom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki se jim na EKG pojavi posamezna vrednost intervala QTc, ki je ≥ 500 ms, morajo prenehati z jemanjem vandetaniba. Odmerjanje je mogoče znova uvesti v manjšem odmerku, ko je potrjeno, da je interval QTc spet takšen kot pred zdravljenjem in, da je morebitno elektrolitsko neravnovesje popravljeno.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) (Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije, RPLS- Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

Redko so med zdravljenjem z vandetanibom v kombinaciji s kemoterapijo opažali sindrom PRES, tj. sindrom subkortikalnega vazogenega edema, ki se pokaže na magnetnoresonančnem slikanju možganov. PRES so opažali tudi pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib kot monoterapijo. Na ta sindrom je treba pomisliti pri bolniku, ki se mu pojavijo krči, glavobol, motnje vida, zmedenost ali motnje zavesti.

Hude kožne neželene reakcije (SCARs - Severe Cutaneous Adverse Reactions) in druge kožne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z vandetanibom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCARs), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), ki so lahko življenjsko nevarne ali smrtne. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi in jih natančno spremljati glede kožnih reakcij. Pri sumu na SJS ali TEN je treba prenehati z uporabo vandetaniba in bolnika napotiti v specializirano enoto za oceno in zdravljenje. Če je SJS ali

TEN potrjen, je treba zdravljenje z vandetanibom trajno prekiniti in razmisliti o drugačnem zdravljenju (kot je ustrezno).

Pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib, so opazili fotosenzibilnostne reakcije. Previdnost je potrebna pri izpostavljenosti soncu zaradi možnosti fototoksičnih reakcij, povezanih z zdravljenjem z vandetanibom. Bolniki naj nosijo zaščitna oblačila in/ali uporabljajo sredstvo za sončenje.

Blage do zmerne kožne reakcije je mogoče obvladati s simptomatskim zdravljenjem ali z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo uporabe.

Driska

Driska je z boleznijo povezan simptom, kakor tudi znan neželeni učinek vandetaniba. Za zdravljenje driske je priporočljivo uporabljati običajne antidiaroe. Treba je bolj pogosto spremljati interval QTc in elektrolite v serumu. Če se pojavi huda driska (3. - 4. stopnje po CTCAE), je treba zdravljenje z vandetanibom prekiniti, dokler se driska ne izboljša. Po izboljšanju je treba zdravljenje znova uvesti v manjšem odmerku (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Krvavitev

Poročali so o krvavitvah znotraj lobanje, zato je potrebna previdnost pri dajanju vandetaniba bolnikom z metastazami v možganih.

Srčno popuščanje

Pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib, so opazili srčno popuščanje. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem bo morebiti potrebna začasna ali dokončna prekinitve zdravljenja. Srčno popuščanje je lahko po prenehanju uporabe vandetaniba irreverzibilno. Nekaj primerov je bilo smrtnih.

Hipertenzija

Pri bolnikih, zdravljenih z vandetanibom, so opazili hipertenzijo, vključno s hipertenzivno krizo. Bolnike je treba spremljati glede hipertenzije in jo obravnavati kot je ustrezno. Če visokega krvnega tlaka ni mogoče obvladati z medicinsko obravnavo, se vandetaniba ne sme začeti znova uporabljati, dokler krvni tlak ni urejen z zdravili. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.8).

Zapleti pri celjenju ran

Formalnih študij o vplivu vandetaniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki zavirajo signalno pot VEGF, se lahko pojavi slabše celjenje ran; o tem so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib. Izsledkov o tem, koliko pred predvideno operacijo je najprimerneje prekiniti zdravljenje, je zelo malo. Vandetanib naj bi začasno prenehali uporabljati vsaj 4 tedne pred elektivno operacijo na podlagi individualne ocene koristi in tveganja. Odločitev za ponoven začetek uporabe vandetaniba po večjem kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji o primernem celjenju rane.

Osteonekroza

Pri bolnikih, zdravljenih z vandetanibom, so poročali o primerih osteonekroze, vključno z osteonekrozo čeljusti. O nekaterih primerih so poročali pri bolnikih, ki so se predhodno ali sočasno zdravili z antiresorpcijskimi zdravili za kosti. Pred začetkom zdravljenja in občasno med zdravljenjem z vandetanibom je treba opraviti pregled ustne votline. Bolnikom je treba svetovati glede izvajanja ustne higiene. Če je mogoče, je treba zdravljenje z vandetanibom prekiniti vsaj 4 tedne pred načrtovano zobozdravstveno operacijo ali invazivnimi zobozdravstvenimi posegi, zlasti pri bolnikih, ki prejema zdravila, povezana z osteonekrozo, kot so bisfosfonati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi osteonekroza, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z vandetanibom (glejte poglavje 4.8).

Anevrizme in arterijske disekcije

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo vandetaniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Odpoved ledvic

Pri bolnikih, zdravljenih z vandetanibom, so poročali o odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8). Potrebne so lahko prilagoditve odmerka, prekinitve uporabe ali prenehanje uporabe (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je izpostavljenost vandetanibu povečana. Bolnikom z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 30 do < 50 ml/min) je treba začetni odmerek zmanjšati na 200 mg in jim je treba natančno spremljati interval QT.

Vandetaniba ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek pod 30 ml/min) (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2). Podatkov o bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo dializo, ni.

Okvara jeter

Vandetaniba ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter (bilirubin v serumu večji od 1,5-kratnika zgornje normalne meje), ker je podatkov o bolnikih z okvaro jeter malo in varnost ter učinkovitost nista bili dokazani. Farmakokinetični podatki pri prostovoljcih kažejo, da bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter, začetnega odmerka ni potrebno spreminjati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zvišanje alanin-aminotransferaze

Pri bolnikih, zdravljenih z vandetanibom, se pogosto pojavi zvišanje alanin-aminotransferaze. Večina zvišanj med nadaljnjim zdravljenjem mine, druga po navadi minejo po 1 do 2 tednih prenehanja zdravljenja. Priporočljivo je redno spremljanje alanin-aminotransferaze.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib, so opazili intersticijsko bolezen pljuč (IBP); nekaj primerov je bilo smrtnih. Če ima bolnik dihalne simptome, npr. dispnejo, kašelj in vročino, je treba zdravljenje z vandetanibom prekiniti in bolnika takoj pregledati. Če je IBP potrjena, je treba zdravljenje z vandetanibom trajno prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

Induktorji CYP3A4

Sočasni uporabi vandetaniba z močnimi induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, šentjanževka, karbamazepin, fenobarbital) se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

CTN manj kot 500 pg/ml

Korist vandetaniba pri bolnikih s CTN, manjšim od 500 pg/ml, ni bila ugotovljena, zato je treba uporabo vandetaniba pri bolnikih s CTN < 500 pg/ml natančno pretehtati zaradi možnih, z zdravljenjem povezanih, tveganj uporabe vandetaniba.

Pediatrična populacija

Meritve telesne višine na vseh obiskih so pokazale, da je bila v pediatrični študiji pri vseh otrocih in mladostnikih, ki so prejeli vandetanib, rast linearna. Vendar pa dolgoročnih podatkov o varnosti pri pediatričnih bolnikih ni.

Opozorilna kartica za bolnika

Vsi zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Caprelsa, morajo biti seznanjeni z Informacijami za zdravnika in Smernicami za vodenje. Zdravniki se morajo pogovoriti z bolnikom o tveganjih zdravljenja z zdravilom Caprelsa in bolniku zagotoviti Opozorilno kartico za bolnika.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetično medsebojno delovanje

Vpliv vandetaniba na druga zdravila

Pri zdravih preiskovancih se izpostavljenost midazolamu (ki je substrat CYP3A4) ni spremenila, če je bil uporabljen skupaj z enkratnim odmerkom 800 mg vandetaniba.

Vandetanib je zaviralec prenašalca, imenovanega organski kationski prenašalec 2 (OCT2 – organic cation transporter 2). Pri zdravih preiskovancih z divjim tipom OCT2 se je AUC_(0-t) metformina (ki je

substrat OCT2) povečala za 74 % in njegova $C_{\max}$ za 50 %, očistek (CL_R) metformina pa se je zmanjšal za 52 %, če je bil uporabljen skupaj z vandetanibom. Bolnike, ki sočasno prejemajo metformin in vandetanib, je priporočljivo ustrezno klinično in/ali laboratorijsko spremljati; takšni bolniki lahko potrebujejo nižji odmerek metformina.

Pri zdravih preiskovancih se je $AUC_{(0-t)}$ digoksina (ki je substrat P-glikoproteina (P-gp)) povečala za 23 % in njegova $C_{\max}$ za 29 %, če je bil uporabljen skupaj z vandetanibom (ki zavira P-gp). Prav tako lahko vpliv digoksina na bradikardijo poveča tveganje za, z vandetanibom povzročeno, podaljšanje intervala QTc in Torsade de Pointes. Bolnike, ki sočasno prejemajo digoksin in vandetanib, je zato priporočljivo ustrezno klinično (npr. EKG) in/ali laboratorijsko spremljati; takšni bolniki lahko potrebujejo nižji odmerek digoksina. (Za spremljanje vandetaniba glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kar zadeva druge substrate P-gp kot je dabigatran, je priporočljivo klinično spremljanje v primeru uporabe skupaj z vandetanibom.

Vpliv drugih zdravil na vandetanib

Pri zdravih preiskovancih niso ugotovili klinično pomembnih medsebojnih delovanj med vandetanibom (enkratni odmerek 300 mg) in itrakonazolom (ponavljajoči se odmerki 200 mg enkrat na dan), ki je močan zaviralec CYP3A4. Pri zdravih moških preiskovancih se je izpostavljenost vandetanibu zmanjšala za 40 %, če je bil uporabljen skupaj z močnim induktorjem CYP3A4 rifampicinom. Uporabi vandetaniba z močnimi induktorji CYP3A4 se je treba izogibati.

Pri zdravih preiskovancih se je med sočasno uporabo z omeprazolom $C_{\max}$ vandetaniba zmanjšala za 15 %, $AUC_{(0-t)}$ vandetaniba pa se ni spremenila. Ne $C_{\max}$ ne $AUC_{(0-t)}$ vandetaniba se nista spremenila, če je bil uporabljen sočasno z ranitidinom. Če je vandetanib uporabljen skupaj z omeprazolom ali z ranitidinom, odmerka vandetaniba ni treba spremeniti.

Farmakodinamično medsebojno delovanje

Biliarno izločanje nespremenjenega vandetaniba je ena od poti izločanja vandetaniba. Vandetanib ni substrat beljakovine MRP2 (multidrug resistance protein 2), P-glikoproteina (P-gp) ali BCRP (breast cancer resistance protein).

Zdravila, ki podaljšajo interval QTc

Ugotovljeno je, da vandetanib podaljša interval QTc; občasno so poročali o Torsades de pointes. Zato je sočasna uporaba vandetaniba z zdravili, ki podaljšajo interval QTc in/ali sprožijo Torsades de pointes ali kontraindicirana ali pa ni priporočljiva (odvisno od tega ali so na voljo alternativna zdravljenja).

- Kombinacije, ki so kontraindicirane (glejte poglavje 4.3): cisaprid, eritromicin intravensko (i.v.), toremifen, mizolastin, moksifloksacin, arzen, antiaritmiki skupin IA in III.
- Kombinacije, ki niso priporočljive: metadon, haloperidol, amisulprid, klorpromazin, sulpirid, zuklopentiksol, halofantrin, pentamidin in lumefantrin.

Če ni drugega ustreznega alternativnega zdravljenja, je mogoče z vandetanibom uporabiti kombinacije, ki niso priporočljive ter ob tem dodatno spremljati interval QTc, določati elektrolite in nadalje nadzirati pojav ali poslabšanje driske.

Rezultati študij farmakodinamičnih in farmakokinetičnih medsebojnih delovanj kažejo, da sočasno dajanje z ondansetronom zdravim osebam, po vsem sodeč, le malo vpliva na farmakokinetiko vandetaniba, ima pa majhen aditiven učinek na podaljšanje intervala QTc za približno 10 ms. Zato sočasna uporaba ondansetrona z vandetanibom ni priporočljiva. Če se ondansetron daje z vandetanibom, je zahtevano skrbno spremljanje serumskih elektrolitov in EKG ter vztrajna obravnava kakršnih koli nenormalnosti.

Antagonisti vitamina K

Zaradi večjega tveganja za trombozo je uporaba antikoagulantov pri bolnikih z rakom pogosta. Zaradi velike intraindividualne variabilnosti odziva na antikoagulantno zdravljenje in možnosti medsebojnih delovanj med antagonistami vitamina K in kemoterapijo, so v primeru zdravljenja z antagonistami vitamina K priporočljive pogostejše kontrole INR (internacionalnega normaliziranega razmerja).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi in plodni moški morajo med zdravljenjem, in še vsaj štiri mesece po zadnjem odmerku, uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi vandetaniba med nosečnostjo je malo. Vandetanib je močno vplival na vse stopnje reprodukcije pri podganjih samicah, kot je pričakovano glede na njegovo farmakološko delovanje (glejte poglavje 5.3).

Če se vandetanib uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med zdravljenjem s tem zdravilom zanosi, jo je treba opozoriti na možne nepravilnosti ploda oziroma prekinitve nosečnosti. Zdravljenje nosečnice se sme nadaljevati le, če možna korist za mater jasno odtehta tveganje za plod.

Dojenje

Podatkov o uporabi vandetaniba pri doječih ženskah ni. Vandetanib in/ali njegovi presnovki se izločajo v mleko podgan in so jih, po uporabi pri doječih podganah, ugotovili v plazmi mladičev (glejte poglavje 5.3).

Dojenje je med zdravljenjem z vandetanibom kontraindicirano.

Plodnost

Podatkov o učinku vandetaniba na plodnost pri ljudeh ni. Rezultati študij na živalih kažejo, da vandetanib lahko vpliva na plodnost pri samcih in samicah (glejte poglavje 5.3).

Vplivi na reprodukcijo pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z vandetanibom, niso znani.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu vandetaniba na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar sta bila opisana utrujenost in zamegljen vid. Bolniki, ki se jim pojavita ta simptoma, morajo biti previdni pri upravljanju vozila in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki so bili driska, izpuščaj, navzea, hipertenzija in glavobol.

Seznam neželenih učinkov

V kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib za zdravljenje MTC in po prihodu zdravila na trg, so ugotovili naslednje neželene učinke. Njihova pogostnost je prikazana v preglednici 2, neželeni učinki zdravila z uporabo CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) ter navajanja po organskih sistemih (SOC – System Organ Class) po MedDRA na ravni prednostnega termina in nato po razvrstitvi pogostnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki zdravila po organskih sistemih	
--	--

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznani
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	nazofaringitis, bronhitis, okužbe zgornjih dihalnih poti, okužbe sečil	pljučnica, sepsa, influenza, cistitis, sinusitis, laringitis, folikulitis, furunkel, glivična okužba, pielonefritis	apendicitis, stafilokokna okužba, divertikulitis, celulitis, absces v trebušni steni	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		hipotiroidizem		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	zmanjšan apetit, hipokalcemija	hipokaliemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, dehidracija, hiponatriemija	podhranjenost	
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost, depresija	anksioznost		
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol, parestezija, dizestezija, omotica	tremor, letargija, izguba zavesti, motnje ravnotežja, dizgevizija	konvulzije, klonus, možganski edem	
<i>Očesne bolezni</i>	zamegljen vid, strukturne spremembe roženice (vključno z depoziti in motnostjo roženice)	okvara vida, vid z odsevi ("halo-vid"), fotopsija, glavkom, konjunktivitis, suho oko, keratopatija	katarakta, motnje akomodacije	
<i>Srčne bolezni</i>	podaljšanje intervala QTc (*) (**)		srčno popuščanje, akutno srčno popuščanje, motnje utripa in ritma, prevodne motnje srca, prekatna aritmija in srčna odpoved	
<i>Žilne bolezni</i>	hipertenzija	hipertenzivna kriza, ishemične cerebrovaskularne motnje		anevrizme in disekcije arterij
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		epistaksa, hemoptiza, pnevmonitis	odpoved dihanja, aspiracijska pljučnica	
<i>Bolezni prebavil</i>	bolečine v trebuhu, driska, navzea, bruhanje, dispepsija	kolitis, suha usta, stomatitis, disfagija, obstipacija, gastritis, krvavitev iz prebavil	pankreatitis, peritonitis, ileus, predrnje črevesa, fekalna inkontinenca	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		holelitiaza		

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	fotosenzitivna reakcija, izpuščaj in druge kožne reakcije (vključno z aknami, suho kožo, dermatitisom, srbenjem), spremembe nohtov	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, alopecija	bulozni dermatitis	Stevens-Johnsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza (***), multiformni eritem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				osteonekroza, osteonekroza čeljusti
<i>Bolezni sečil</i>	proteinurija, nefrolitiza	disurija, hematurija, odpoved ledvic, polakisurija, nujnost po uriniranju	kromaturija, anurija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	astenija, utrujenost, bolečina, edem	pireksija	slabše celjenje	
<i>Preiskave</i>	podaljšanje intervala QTc	zvišanje ALT in AST v serumu, zmanjšanje telesne mase, povečanje kreatinina v krvi	povečanje hemoglobina, povečanje serumske amilaze	

* 13,4 % bolnikov, ki so prejeli vandetanib, je imelo interval QTc (Bazett) ≥ 500 ms v primerjavi z 1,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Podaljšanje intervala QTcF je bilo > 20 ms pri več kot 91 % bolnikov, > 60 ms pri 35 %, > 100 ms pri 1,7 % bolnikov. Osmim odstotkom bolnikov so zmanjšali odmerek zaradi podaljšanja intervala QTc.

** vključno z dvema primeroma smrti bolnikov z intervalom QTc > 550 ms (eden zaradi sepse in drugi zaradi srčnega popuščanja).

*** glejte poglavje 4.4

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo z vandetanibom, so se pojavili učinki, kot so Torsades de pointes, intersticijska bolezen pljuč in PRES (RPLS). Pričakovati je mogoče, da bodo ti neželeni učinki pri bolnikih, ki prejema vandetanib zaradi MTC, občasni.

Očesni učinki, npr. zamegljen vid, so pri bolnikih, ki so prejeli vandetanib zaradi MTC, pogosti. Načrtovani pregledi s špransko svetilko so pri zdravljenih bolnikih odkrili motnjave v roženici (vorteksne keratopatije), vendar redni pregledi s špransko svetilko med zdravljenjem z vandetanibom niso potrebni.

Pri različnih obdobjih izpostavljenosti so bile mediane vrednosti hemoglobina pri bolnikih, zdravljenih z vandetanibom, povečane za 0,5-1,5 g/dl v primerjavi z izhodiščem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

Pediatrična populacija:

Podatki kliničnih preskušanj vandetaniba pri pediatričnih bolnikih z medularnim rakom ščitnice (glejte poglavje 5.1), pridobljeni med razvojem zdravila, so omejeni na 16 bolnikov, starih od 9 do 17 let, z dednim medularnim rakom ščitnice (študija IRUSZACT0098). Velikost študije je majhna zaradi

redkosti tega raka pri otrocih, vendar velja za reprezentativno za ciljno populacijo. Izsledki o varnosti v tej študiji se skladajo z varnostnimi značilnostmi vandetaniba, ugotovljenimi pri odraslih bolnikih z medularnim rakom ščitnice. Dolgoročnih podatkov o varnosti pri pediatričnih bolnikih ni na voljo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja prevelikega odmerjanja z vandetanibom ni. Morebitni simptomi prevelikega odmerjanja niso bili ugotovljeni. V študijah pri zdravih prostovoljcih in bolnikih so po večkratnih odmerkih 300 mg in več opazili večjo pogostnost in izrazitost nekaterih neželenih učinkov, npr. izpuščaja, driske in hipertenzije. Poleg tega je treba upoštevati možnost podaljšanja intervala QTc in Torsades de pointes. V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih niso uporabljali odmerkov vandetaniba, večjih od 150 mg/m².

Neželene učinke, povezane s prevelikim odmerjanjem, je treba zdraviti simptomatsko; še zlasti je treba ustrezno obravnavati hudo drisko. V primeru prevelikega odmerjanja je treba nadaljnjo uporabo zdravila prekiniti in ustrezno ukrepati za zagotovitev, da se ni pojavil kakšen neželeni učinek, tj. EKG v 24 urah za ugotovitev podaljšanja QTc. Trajanje neželenih učinkov povezanih s prevelikim odmerjanjem je lahko podaljšano zaradi dolgega razpolovnega časa vandetaniba (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinkinaze; oznaka ATC: L01EX04.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Vandetanib je močan zaviralec VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2 – receptor-2 žilnega endotelijskega rastnega dejavnika, znan tudi kot KDR [kinase insert domain containing receptor]), EGFR (epidermal growth factor receptor – receptor epidermalnega rastnega dejavnika) in RET tirozin-kinaze. Vandetanib je tudi submikromolaren zaviralec tirozin-kinaznega endotelijskega receptorja 3.

Vandetanib v modelih angiogeneze *in vitro* zavre z VEGF stimulirano migracijo, proliferacijo in preživetje endotelijskih celic ter tvorbo novih žil. Poleg tega vandetanib zavira z epidermalnim rastnim dejavnikom (EGF) stimulirani EGF receptor tirozin-kinazo v tumorskih celicah in endotelijskih celicah. Vandetanib *in vitro* zavira od EGFR odvisno proliferacijo celic in preživetje celic. Vandetanib zavira tudi divji tip in večino mutiranih, aktiviranih oblik RET ter pomembno zavre proliferacijo celičnih linij MTC *in vitro*.

In vivo je uporaba vandetaniba zmanjšala tumorsko celično inducirano angiogenezo, permeabilnost tumorskih žil, gostoto tumorskega mikrožilja ter zavrla rast tumorjev v celi vrsti modelov ksenotransplantatov človeških tumorjev pri atimičnih miših. Vandetanib je zavrl tudi rast ksenotransplantatov MTC *in vivo*.

Jasen mehanizem delovanja vandetaniba pri lokalno napredovalem ali metastatskem MTC ni znan.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Klinični podatki za MTC

Opravljen je bil randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija (študija 58) varnosti in učinkovitosti 300 mg vandetaniba v primerjavi s placebom. Ta študija je zajela 331 bolnikov z neresektabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim MTC. Vključeni so bili le tisti bolniki s CTN ≥ 500 pg/ml (konvencionalne enote) ali $\geq 146,3$ pmol/l (mednarodne standardne enote). Med bolniki, vključenimi v študijo, je imelo 10 prejemnikov vandetaniba in 4 prejemniki placeba (4 % vseh

bolnikov) oceno zmogljivostnega stanja po Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO PS) ≥ 2 ; 28 (12,1 %) prejemnikov vandetaniba in 10 (10,1 %) prejemnikov placeba je imelo okvaro srca. Okvara srca je bila opredeljena kot stanje bolnikov, ki so predhodno imeli neko kardiovaskularno nepravilnost.

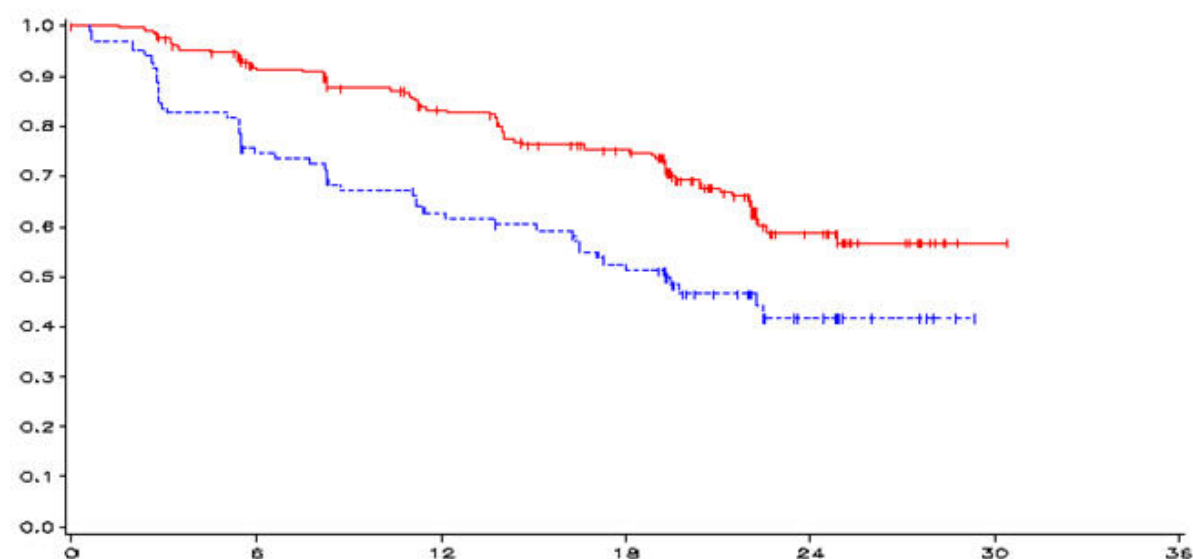
Primarni cilj študije je bil ugotoviti izboljšanje preživetja brez napredovanja (PFS – progression-free survival) z vandetanibom v primerjavi s placebom. Sekundarni opazovani dogodki so bili celotni delež objektivnega odziva (ORR – objective response rate), delež obvladanja bolezni (DCR – disease control rate) opredeljen kot delni odziv (PR – partial response) ali popolni odziv (CR – complete response) ali stabilna bolezen (SD – stable disease) v trajanju vsaj 24 mesecev, trajanje odziva (DOR – duration of response), čas do poslabšanja bolečin na podlagi lestvice najhujše bolečine vprašalnika BPI (brief pain inventory) in celokupno preživetje (OS – overall survival). Primarni opazovani dogodek PFS ter ORR in DCR so temeljili na centraliziranem, neodvisnem in slepljenem pregledu slikovnih podatkov. Kot sekundarna opazovana dogodka sta bila izmerjena tudi biokemični odziv CTN in CEA z vandetanibom in placebom.

Bolnike so zdravili z vandetanibom ali placebom, dokler niso dosegli objektivnega napredovanja bolezni. Po objektivnem napredovanju bolezni, na podlagi raziskovalčeve ocene, so bolniki končali slepljeno zdravljenje v študiji in ponudili so jim možnost, da odprto prejemajo vandetanib. Osemindvajset od 231 (12,1 %) prejemnikov vandetaniba in 3 od 99 (3,0 %) prejemnikov placeba je zdravljenje prekinilo zaradi neželenega dogodka. Štirinajst od 28 bolnikov (50 %), ki so nehali prejemati vandetanib zaradi neželenega dogodka, je zdravljenje prekinilo brez zmanjšanja odmerka. Petim bolnikom z zmerno okvaro ledvic izmed 6 (83 %), zdravljenih z vandetanibom, so zaradi neželenega učinka zmanjšali odmerek na 200 mg; 1 bolniku je nadalje bilo potrebno zmanjšati odmerek na 100 mg.

Rezultat primarne analize PFS je pokazal statistično značilno izboljšanje PFS pri bolnikih, randomiziranih na vandetanib, v primerjavi s placebom (razmerje ogroženosti (HR - hazard ratio)) = 0,46, 95-% interval zaupanja (IZ) = 0,31-0,69, $p = 0,0001$).

Mediano PFS pri bolnikih, randomiziranih na vandetanib, ni bilo doseženo. Toda na podlagi statističnega modeliranja podatkov, zbranih do 43. percentila, je predvideno mediano PFS 30,5 meseca (95-% interval zaupanja: 25,5 do 36,5 mesecev). Mediano PFS bolnikov, randomiziranih na placebo, je bilo 19,3 mesecev. Po 12 mesecih je bil delež bolnikov, ki so bili živi in brez napredovanja, 192 (83 %) med bolniki, randomiziranimi na vandetanib, in 63 (63 %) med bolniki, randomiziranimi na placebo. V kraku z vandetanibom se je napredovanje pojavilo pri skupaj 73 (32 %) bolnikov; pri 64 (28 %) so ugotovili napredovanje po RECIST (response evaluation criteria in solid tumours – merila za ocenjevanje odziva parenhimskih tumorjev) in 9 (4 %) bolnikov je umrlo, ne da bi se pojavilo napredovanje. Preostalih 158 bolnikov (68 %) je bilo izločenih iz analize PFS. V kraku s placebom se je napredovanje pojavilo pri skupaj 51 (51 %) bolnikov; pri 46 (46 %) so ugotovili napredovanje po RECIST in 5 (5 %) bolnikov je umrlo, ne da bi se pojavilo napredovanje. Preostalih 49 bolnikov (49 %) je bilo izločenih iz analize PFS.

Slika 1. Kaplan-Meierjev prikaz PFS



meseci	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 mesecih, n-vandetanib=število bolnikov s tveganjem-vandetanib, n-placebo=število bolnikov s tveganjem-placebo

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

PFS	n	mediana PFS	HR	95-% IZ	p-vrednost
vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	ni dosežena (predvidena 30,5 mesecev)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
placebo	51/100 (51 %)	19,3 mesecev			

Stanje preživetja in mediano končno celokupno preživetje (81,6 meseca v skupini z vandetanibom in 80,4 meseca v skupini s placebom) sta bila v obeh terapevtskih skupinah podobna. Končno celokupno preživetje se ni statistično značilno razlikovalo (HR 0,99, 95,002-% IZ 0,72, 1,38, p = 0,9750). Rezultate je treba tolmačiti previdno, ker je velik delež bolnikov v skupini s placebom prešel na odprto uporabo vandetaniba (79,0 % [79/100] bolnikov).

Večina (95 % bolnikov) je imela metastatsko bolezen. Štirinajst bolnikov, zdravljenih z vandetanibom, in 3 bolniki, zdravljeni s placebom, so imeli zgolj lokalno napreduvalo neresektabilno bolezen. Klinične izkušnje glede uporabe vandetaniba pri bolnikih z neresektabilno lokalno napreduvalo boleznijo in brez prisotne metastatske bolezni, so omejene.

Statistično značilne prednosti so bile za vandetanib opazne pri sekundarnih opazovanih dogodkih deleža odziva, deleža obvladovanja bolezni in biokemičnega odziva.

Preglednica 3. Povzetek drugih izsledkov o učinkovitosti v študiji 58

CELOTNI DELEŽ ODZIVA ^a	n	delež odziva	OR ^b	95-% IZ	p-rednost
300 mg vandetaniba	104/231	45 %	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001

placebo	13/100	13 %			
DELEŽ OBVLADANJA BOLEZNI ^a	n	Delež odziva	OR ^b	95-% IZ	p-vrednost
300 mg vandetaniba	200/231	87 %	2,64	1,48, 4,69	0,001
placebo	71/100	71 %			
ODZIV CTN	n	Delež odziva	OR ^b	95-% IZ	p-vrednost
300 mg vandetaniba	160/231	69 %	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
placebo	3/100	3 %			
ODZIV CEA	n	Delež odziva	OR ^b	95-% IZ	p-vrednost
300 mg vandetaniba	119/231	52 %	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
placebo	2/100	2 %			
CELOKUPNO PREŽIVETJE	n	Mediano celokupno preživetje	HR ^c	95-% IZ	p-vrednost
300 mg vandetaniba	116/231	81,6 mesecev	0,99	0,72, 1,38	0,9750
placebo	52/100	80,4 mesecev			

a Celotni delež odziva = popolni + delni odziv. Delež obvladanja bolezni = delež odziva + stabilna bolezen po 24 tednih. Analiza »znamenom-zdravljenja« (ITT – "Intent to treat") vključuje bolnike, ki so odprto ("open-label") prejeli vandetanib pred napredovanjem v skladu s centralnim odčitkom.

b OR = razmerje obolev. Vrednost > 1 je v korist vandetaniba. Analiza je bila narejena z modelom logistične regresije in zdravljenjem kot edinim faktorjem.

c HR = razmerje obolevnosti. Vrednost < 1 je v korist vandetaniba. Analiza je bila izvedena s testom log-rang in zdravljenjem kot edinim faktorjem.

n = število dogodkov/število randomiziranih bolnikov

Opazena je bila statistično značilna prednost vandetaniba glede sekundarnega opazovanega dogodka, časa do poslabšanja bolečin (sestavljene opazovanega dogodka ocene najhujših bolečin po BPI [brief pain inventory] in uporabe opioidnega analgetika po bolnikovi navedbi) (vandetanib 49 %, placebo 57 %, HR = 0,61, 97,5 % IZ 0,43-0,87, p < 0,006: 8 v primerjavi s 3 meseci). Statistično značilnih razlik glede driske kot opazovanega dogodka ni bilo (poročano kot pogostnost odvajanja blata).

Stanje mutacije RET

Ponovna analiza stanja mutacije RET v študiji 58

V študiji 58 so pri vseh sporadičnih bolnikih, katerih DNA je bila na voljo (297/298), izvajali preskušanje za mutacijo RET, in sicer primarno z uporabo verižne reakcije s polimerazo (PCR - polymerase chain reaction), ki je temeljila na metodi pomnoževanja in refrakcije (ARMS - amplification refractory mutation system) za določitev mutacije M918T ter z neposrednim določanjem zaporedja DNA za mutacije v eksonih 10, 11, 13, 14, 15 in 16 (mesto mutacije M918T). Za ponovno analizo vzorcev brez mutacije M918T so bila zaporedja RET obogatena z uporabo specifičnega reagenta Agilent SureSelect in sekvencirana na sekvencerju Illumina. Obdelava podatkov in avtomatski klic različic RET sta bila izvedena z linijo Broad Genome Analysis ToolKit (GATK), vsi težavni primeri pa so bili ročno obravnavani z orodjem Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Uvodoma mutacije M918T niso odkrili pri 79 bolnikih. Od teh 79 bolnikov jih je 69 imelo zadosten vzorec tkiva, da je bilo mogoče post-hoc ponovno analizirati stanje mutacije RET z novimi razpoložljivimi preizkusi. Večina bolnikov je bila reklasificiranih kot mutacija RET (52/69), pri 17/69 bolnikih pa mutacije RET (M918T ali druge) niso odkrili (11 bolnikov zdravljenih z vandetanibom in 6 z placebom). Bolnike, reklasificirane kot mutacija RET (N = 52) so združili s 187 bolniki, že

uvodoma razvrščenimi kot mutacija RET, tako da je bilo skupno število bolnikov z mutacijo RET 239 (172 zdravljenih z vandetanibom in 67 s placebom). Rezultati so temeljili na slepem centralnem pregledu slikanj.

Preglednica 4: Opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih z mutacijo RET

Opazovani dogodek učinkovitosti (vandetanib v primerjavi s placebom)	Bolniki z mutacijo RET (n = 239)
Delež objektivnega odziva	51,7 % v primerjavi s 14,9 %
Opazovani dogodek učinkovitosti ROg za PFS (95-% interval zaupanja)	0,46 (0,29, 0,74)
Delež 2-letnega PFS	55,7 % v primerjavi s 40,1 %

Klinična učinkovitost pri pediatričnih bolnikih:

Odrpna monocentrična študija I./II. faze z eno samo skupino (študija IRUSZACT0098) je ocenila aktivnost vandetaniba pri 16 bolnikih z inoperabilnim, lokalno napredovalim ali metastatskim dednim medularnim rakom ščitnice. Značilnosti bolnikov ob vstopu v študijo so bile: povprečna starost 14,2 leta (razpon: od 9 do 17 let), 50 % deklet, 50 % fantov, 93,8 % belcev, 26,7 % hispanov in 6,3 % črncev. Pri večini bolnikov (81,3 %) je bila pred vstopom v študijo opravljena delna ali popolna odstranitev ščitnice. Začetni odmerek vandetaniba je bil 100 mg/m²/dan pri vseh bolnikih razen pri enem, ki je zdravljenje začel s 150 mg/m²/dan. Po dobrem prenašanju prvega ali drugega ciklusa zdravljenja (1 cikel = 28 dni) so preostali bolniki nadaljevali zdravljenje z odmerkom 100 mg/m². Primarni izid učinkovitosti je bil ORR po RECIST v 1.0. Ugotovljeni delež objektivnega odziva je bil 43,8 %; v vseh primerih je šlo za delen odziv. 31,3 % bolnikov je imelo stabilno bolezen vsaj 8 tednov. Delež obvladanja bolezni, vključno z najboljšim odzivom ali s stabilno boleznijo $\geq$ 24 tednov, je bil 75,0 %. V tej študiji ni bilo izkušenj z zdravilom Caprelsa pri bolnikih, starih od 5 do 8 let.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi vandetaniba je absorpcija počasna in največja koncentracija v plazmi se praviloma pojavi mediano 6 ur (razpon: od 4 do 10 ur) po odmerjanju. Vandetanib se med uporabo več odmerkov kopiči približno 8-kratno in stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po približno 2 mesecih.

Porazdelitev

Vandetanib se veže na človeški serumski albumin in alfa-1-kisli glikoprotein; njegova vezava *in vitro* je približno 90 %. V vzorcih plazme bolnikov s kolorektalnim rakom *ex vivo*, pri izpostavljenosti v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 300 mg enkrat na dan, je bil povprečni odstotek vezave na beljakovine 93,7 % (razpon: 92,2 do 95,7 %). Za farmakokinetiko vandetaniba v odmerku 300 mg pri bolnikih z MTC je značilen volumen porazdelitve, ki je približno 7.450 l.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi ^{14}C -vandetaniba so v plazmi, urinu in blatu ugotovili nespremenjeni vandetanib ter presnovka vandetanib-N-oksidi in N-desmetil-vandetanib. Glukuronidni konjugat so kot manj pomembni presnovek našli samo v izločkih. N-desmetil-vandetanib nastane predvsem z delovanjem CYP3A4, vandetanib-N-oksidi pa z delovanjem flavin vsebujočih monooksigenaznih encimov (FMO1 in FMO3). N-desmetil-vandetanib in vandetanib-N-oksidi krožita v koncentracijah, ki so približno 11 % in 1,4 % koncentracije vandetaniba.

Izločanje

Za farmakokinetiko vandetaniba v odmerku 300 mg pri bolnikih z MTC sta značilna očistek, ki je približno 13,2 l/h, in plazemski razpolovni čas, ki je približno 19 dni. Med 21-dnevnim obdobjem zbiranja po enem samem odmerku ^{14}C -vandetaniba, se ga je izločilo približno 69 %: 44 % v blatu in 25 % v urinu. Izločanje odmerka je bilo počasno in glede na razpolovni čas v plazmi je pričakovati nadaljnje izločanje še po preteku 21 dni.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetična študija enkratnega odmerka pri prostovoljcih kaže, da je lahko izpostavljenost večja pri osebah z blago, zmerno in hudo okvaro ledvic (do 1,5, 1,6 in 2-krat) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Okvara jeter

Farmakokinetična študija enkratnega odmerka pri prostovoljcih kaže, da okvara jeter ne vpliva na izpostavljenost vandetanibu. Podatkov o bolnikih z okvaro jeter (bilirubin v serumu večji od 1,5-kratnika zgornje normalne meje) je malo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vpliv hrane

Hrana ne vpliva na izpostavljenost vandetanibu.

Farmakokinetika v pediatrični populaciji

Farmakokinetični parametri vandetaniba so bili pri pediatričnih bolnikih z medularnim rakom ščitnice, starih od 9 do 17 let, podobni kot pri odraslih. Pri otrocih, starih od 5 do 8 let z indikacijami, povezanimi z gliomom, je bila izpostavljenost vandetanibu podobna kot pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice, starih od 9 do 18 let. Odmerki 100 mg/m²/dan v okviru indiciranega odmerjanja (funkcija telesne površine) pri pediatričnih bolnikih dosežejo podobno izpostavljenost kot jo pri odraslih doseže odmerjanje 300 mg na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Vandetanib ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala.

Med učinki, zabeleženimi v do 9-mesečnih študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov, so bili bruhanje, zmanjšanje telesne mase in driska pri psih ter fokalna displazija pri mladih psih in podganah z odprtimi ravnimi ploščicami. Pri podganah so ugotovili učinke na zobe, ledvice in kožo. Te spremembe so se pojavile pri klinično pomembnih koncentracijah v plazmi, bile so v veliki meri reverzibilne v 4 tednih po prenehanju uporabe zdravila in so jih pripisali zavrtju receptorja žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGFR) ali EGFR.

Med učinki, ugotovljenimi v drugih študijah, sta bila zavrtje toka hERG (humanega *ether-a-go-go* povezanega gena) in podaljšanje intervala QTc pri psih. Pri podganah in psih so opazili zvišanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka. Pri miših je vandetanib upočasnil celjenje ran, ni pa ga preprečil. Vandetanib je znake fototoksičnega potenciala pokazal tudi v določanju citotoksičnosti *in vitro*. V živalskem modelu celjenja ran so imele miši, ki so prejemale vandetanib, zmanjšano moč za pretrganje kože kot kontrolne živali. To kaže, da vandetanib upočasni celjenje ran, ga pa ne prepreči. Ni ugotovljeno, kolikšen je ustrezen interval med prenehanjem uporabe vandetaniba in poznejšo elektivno operacijo, da bi preprečili tveganje slabšega celjenja ran. V kliničnih študijah so

imeli maloštevilni bolniki med zdravljenjem z vandetanibom operacijo; o zapletih celjenja ran niso poročali.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študiji plodnosti pri samcih podgan ni bil opažen noben učinek na parjenje ali stopnjo plodnosti, ko so se nezdravljene samice parile s samci, ki so bili zdravljeni z vandetanibom; vendar je bilo v isti študiji opazno rahlo zmanjšanje števila živih zarodkov in povečanje izgub pred implantacijo. V študiji plodnosti pri samicah je bil opazen trend k večji nerednosti estrusnega ciklusa, rahlemu zmanjšanju incidence brejosti in večjim implantacijskim izgubam. V študiji toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah so ugotovili zmanjšanje števila rumenih telesc v jajčnikih podgan, ki so 1 mesec dobivale vandetanib.

Pri podganah so se embriofetalni toksični učinki kazali kot izguba ploda, upočasnen razvoj ploda, nenormalnosti srčnih žil in prezgodnja osifikacija nekaterih lobanjskih kosti. V študijah pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je vandetanib v odmerkih, ki so povzročili toksične učinke pri samicah-materah med gestacijo in/ali dojenjem, povečal prenatalne izgube in zmanjšal postnatalno rast mladičev. Vandetanib se je izločal v mleku podgan in po uporabi pri doječih podganah, so ga ugotovili v plazmi mladičev.

Kancerogenost

V 6-mesečni študiji kancerogenosti pri transgenih miših rasH2 vandetanib ni pokazal učinka kancerogenega potenciala. Dveletna študija kancerogenosti pri podganah je bila okrnjena zaradi majhnega preživetja v skupini samic z velikim odmerkom in omejene izpostavljenosti živali vandetanibu. Pri preostalih živalih niso ugotovili kancerogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon (vrsta A)
povidon (K 29-32)
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol (300)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/Alu, zapečateni z aluminijasto folijo; en pretisni omot vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. februar 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 15 November 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila CAPRELSA na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike

izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo CAPRELSA trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali in uporabljali zdravilo Caprelsa, prejeli paket izobraževalnih gradiv, ki vsebuje:

Zdravstveni delavci

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC);
- Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce, ki vsebuje
 - Informacije o tveganjih, povezanih z zdravilom CAPRELSA
 - podaljšanje QTc intervala in Torsade de pointes
 - sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
 - razvojne nepravilnosti kosti in zob pri pediatričnih bolnikih
 - napake pri uporabi zdravila v pediatrični populaciji
 - Zdravnikov vodnik za odmerjanje in spremljanje pri pediatričnih bolnikih;
- Vodnik za odmerjanje in spremljanje za pediatrične bolnike in njihove skrbnike;
- Navodilo za uporabo;
- Opozorilna kartica za bolnika.

Bolniki / Skrbniki

- Vodnik za odmerjanje in spremljanje za pediatrične bolnike in njihove skrbnike;
- Navodilo za uporabo;
- Opozorilna kartica za bolnika.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

Podaljšanje QTc intervala in Torsade de pointes

- Zdravilo CAPRELSA podaljša interval QTc in lahko sproži Torsades de pointes in nenadno smrt.
- Zdravljenja z zdravilom CAPRELSA se ne sme uvesti pri bolnikih:
 - pri katerih je interval QTc daljši od 480 ms,
 - ki imajo sindrom prirojenega podaljšanja intervala QTc.
 - ki imajo Torsades de pointes v anamnezi, razen če so bili vsi dejavniki tveganja, ki so prispevali k Torsades de pointes, odpravljeni.
- Potreba po izvedbi in primeri v katerih je potrebno izvesti preiskave EKG, določitve serumskih ravni kalija, kalcija in magnezija ter tiroideo-stimulirajočega hormona.
- Bolniki, ki se jim na EKG pojavi ena sama vrednost korigiranega intervala QTc v vrednosti vsaj 500 ms, morajo prenehati z jemanjem zdravila CAPRELSA. Odmerjanje je mogoče znova uvesti v manjšem odmerku, ko je potrjeno, da je interval QTc spet takšen kot pred zdravljenjem in, da je morebitno elektrolitsko neravnovesje odpravljeno.
- Če se interval QTc znatno podaljša, vendar ostane krajši od 500 ms, je treba poiskati nasvet kardiologa.
- Podrobnosti glede zdravil s katerimi je sočasno dajanje zdravila CAPRELSA ali kontraindicirano ali pa ni priporočljivo.
- Pomen in uporaba opozorilne kartice za bolnika

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), znan tudi kot sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

- Na PRES je treba pomisliti pri katerem koli bolniku, ki se mu pojavijo krči, glavobol, motnje vida, zmedenost ali duševne motnje. Pri bolniku, ki se mu pojavijo krči, zmedenost ali sprememba mentalnega statusa je treba opraviti MRI možganov.
- Potreba po svetovanju bolnikom glede tveganj za podaljšanje intervala QTc in PRES ter seznanitev bolnikov o simptomih in znakih na katere morajo biti pozorni ter kako je treba ukrepati.
- Pomen in uporaba Opozorilne kartice za bolnika.

Razvojne nepravilnosti zob in kosti pri pediatričnih bolnikih

- V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih so ugotovili, da vandetanib ne okvari linearne rasti.
- Predklinične študije so pokazale neželen učinek vandetaniba na rastoča tkiva, odvisna od vaskularizacije, npr. na zobe in rastne ploščice.
- Pediatrične bolnike je treba skrbno spremljati glede nepravilnosti zob in kosti.

Napake pri uporabi zdravila v pediatrični populaciji

Zdravnikov vodnik za odmerjanje in spremljanje pediatričnih bolnikov mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Kako izračunati odmerek zdravila CAPRELSA za otroke in mladostnike.
- Sheme odmerjanja glede na bolnikovo telesno površino, vključno z vizualnim prikazom dvotedenske sheme odmerjanja glede na telesno površino.
- Kako se zdravilo CAPRELSA uporablja in daje.
- Navodila za uporabo vodnika za odmerjanje in spremljanje ter dnevnega sledilnika za pediatrične bolnike in njihove skrbnike.

Vodnik za odmerjanje in spremljanje za bolnike in njihove skrbnike, mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Kaj je zdravilo Caprelsa, za kaj se uporablja, kako se daje;
- Kako se izračuna odmerek zdravila Caprelsa;
- Kateri neželeni učinki so povezani z uporabo zdravila Caprelsa in kakšno spremljanje je potrebno;
- Kako uporabljati preglednico v dnevnem sledilniku (vključno s primeri izpolnjenega dnevnega sledilnika);
- Splošni dnevni sledilnik za 14 dni in prazni izvodi dnevnega sledilnika.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- Informacije o tveganju za podaljšanje intervala QTc in za Torsades de pointes ter o tveganju za posteriorno reverzibilno encefalopatijo (PRES).
- Znake in simptome varnostnih tveganj in kdaj je treba poiskati zdravniško pomoč.
- Opozorilo, naj bolnik ne neha jemati zdravila CAPRELSA in naj ne spremeni njegovega odmerka, ne da bi se posvetoval z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo.
- Kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo CAPRELSA.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Caprelsa 100 mg filmsko obložene tablete
vandetanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg vandetaniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/749/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Caprelsa 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Caprelsa 100 mg tablete
vandetanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals S.A.
.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Caprelsa 300 mg filmsko obložene tablete
vandetanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg vandetaniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/749/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Caprelsa 300 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Caprelsa 300 mg tablete
vandetanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Caprelsa 100 mg filmsko obložene tablete Caprelsa 300 mg filmsko obložene tablete

vandetanib

Poleg tega navodila boste dobili tudi Opozorilno kartico za bolnika. Kartica vsebuje pomembne informacije o varnosti s katerimi morate biti seznanjeni preden dobite zdravilo Caprelsa in med zdravljenjem s tem zdravilom.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo in opozorilno kartico za bolnika shranite. Morda ju boste želeli ponovno prebrati.
- Pomembno je, da imate opozorilno kartico pri sebi ves čas zdravljenja.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Caprelsa in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Caprelsa
3. Kako jemati zdravilo Caprelsa
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Caprelsa
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Caprelsa in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Caprelsa se uporablja za zdravljenje odraslih in otrok, starih 5 let in starejših, z:

Vrsto medularnega raka ščitnice, imenovanega rak z mutacijo RET (Rearranged during Transfection – prerazporejen med transfekcijo), ki ga ni mogoče odstraniti z operacijo ali se je razširil v druge dele telesa.

Zdravilo Caprelsa deluje tako, da upočasni rast novih žil v tumorjih (raku). Tako prekine oskrbo tumorja s hranili in kisikom. Zdravilo Caprelsa morda deluje tudi neposredno na rakave celice in jih uniči ali upočasni njihovo rast.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Caprelsa

Ne jemljite zdravila Caprelsa

- če ste alergični na vandetanib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate prirojeno srčno motnjo, imenovano "prirojeni sindrom dolgega QTc". Ta je opazna na elektrokardiogramu (EKG).
- če dojite.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil: arzen, cisaprid (uporablja se za zdravljenje zgage), eritromicin intravensko ali moksifloksacin (uporabljata se za zdravljenje okužb), toremifen (uporablja se za zdravljenje raka dojke), mizolastin (uporablja se za zdravljenje alergij), antiaritmike skupin IA in III (uporabljajo se za obvladovanje motenj srčnega ritma).

Ne vzemite zdravila Caprelsa, če kaj od naštetega velja za vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Caprelsa se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste občutljivi za sonce. Nekateri ljudje postanejo med jemanjem zdravila Caprelsa bolj občutljivi za sonce. Posledica so lahko sončne opekline. Med jemanjem zdravila Caprelsa se zaščitite, kadar greste ven, tako da vedno uporabite sredstvo za sončenje in nosite oblačila, ki bodo preprečila izpostavljenost soncu.
- če imate visok krvni tlak.
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabilitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.
- če morate opraviti kirurški poseg. Zdravnik bo razmislil o prekinitvi uporabe zdravila Caprelsa, če imate predviden kakšen večji kirurški poseg, kajti zdravilo Caprelsa lahko vpliva na celjenje ran. Ko se rana ustrezno zaceli, se lahko zdravilo Caprelsa znova začne uporabljati.
- če jemljete zdravila za preprečevanje kostnih zapletov zaradi raka ščitnice ali osteoporoze.
- če imate kakšne težave z ledvicami.

V povezavi z zdravljenjem z vandetanibom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCARs), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). Prenehajte uporabljati zdravilo Caprelsa in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od simptomov, povezanih s temi resnimi kožnimi reakcijami, opisanimi v poglavju 4.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Caprelsa vam bodo morali določiti stanje mutacije RET vašega raka.

Kontrole krvi in srca

Zdravnik ali medicinska sestra morata opraviti preiskave za kontrolo koncentracije kalija, kalcija, magnezija in tiroideo-stimulirajočega hormona (TSH) v krvi in za kontrolo električne aktivnosti srca s preiskavo, ki jo imenujemo elektrokardiogram (EKG). Te preiskave morate opraviti:

- pred začetkom jemanja zdravila Caprelsa,
- redno med zdravljenjem z zdravilom Caprelsa:
- 1, 3 in 6 tednov po začetku zdravljenja z zdravilom Caprelsa,
- 12 tednov po začetku zdravljenja z zdravilom Caprelsa,
- nato pa vsake 3 mesece.
- Če vam zdravnik ali farmacevt spremeni odmere zdravila Caprelsa.
- Če začnete jemati zdravila, ki vplivajo na srce.
- Po navodilu zdravnika ali farmacevta.

Otroci

Zdravila Caprelsa ne smejo jemati otroci, mlajši od 5 let.

Druga zdravila in zdravilo Caprelsa

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, vključno s pripravki rastlinskega izvora. Zdravilo Caprelsa namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil in nekatera zdravila lahko vplivajo na zdravilo Caprelsa.

Povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klaritromicin, rifampicin in moksifloksacin (zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb)
- karbamazepin in fenobarbital (uporabljata se za obvladovanje napadov krčev)

- ondansetron (uporablja se za zdravljenje občutka siljenja na bruhanje in bruhanja)
- cisaprid (uporablja se za zdravljenje zgage), pimoizid (uporablja se za zdravljenje neobvladanih ponavljajočih se gibov telesa in besednih izbruhov), halofantrin in lumefantrin (uporabljata se za zdravljenje malarije)
- metadon (uporablja se za zdravljenje odvisnosti), haloperidol, klorpromazin, sulpirid, amisulprid in zuklopentiksol (uporabljajo se za zdravljenje duševnih bolezni)
- pentamidin (uporablja se za zdravljenje okužbe)
- antagoniste vitamina K in dabigatran, ki jih pogosto imenujejo 'zdravila za redčenje krvi'
- ciklosporin in takrolimus (uporabljata se za zdravljenje zavrnitve presadkov), digoksin (uporablja se za zdravljenje nerednega srčnega utripa) in metformin (uporablja se za uravnavanje krvnega sladkorja)
- zaviralce protonske črpalke (uporabljajo se za zdravljenje zgage)

Te informacije boste našli tudi v Opozorilni kartici za bolnika, ki vam jo je dal zdravnik. Pomembno je, da to opozorilno kartico za bolnika shranite in jo pokažete svojemu partnerju/partnerki ali tistim, ki skrbijo za vas.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. To pa zato, ker zdravilo Caprelsa lahko škoduje nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o koristih in tveganjih jemanja zdravila Caprelsa v teh obdobjih.

- Če bi lahko zanosili, morate med jemanjem zdravila Caprelsa in še vsaj štiri mesece po zadnjem odmerku zdravila Caprelsa uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ste ploden moški, morate med zdravljenjem z zdravilom Caprelsa in še vsaj štiri mesece po zadnjem odmerku zdravila Caprelsa uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Zaradi otrokove varnosti med zdravljenjem z zdravilom ne smete dojeti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Glede upravljanja vozil in strojev bodite previdni. Zavedajte se, da lahko zdravilo Caprelsa povzroči utrujenost, šibkost ali zamegljen vid.

3. Kako jemati zdravilo Caprelsa

Uporaba pri odraslih

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek je 300 mg vsak dan.
- Zdravilo Caprelsa vzemite vsak dan ob približno istem času.
- Zdravilo Caprelsa lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Caprelsa morate dati otroku. Uporabljena količina zdravila Caprelsa bo odvisna od bolnikove telesne mase in telesne višine. Celoten dnevni odmerek pri otrocih ne sme presegati 300 mg. Otrok lahko zdravilo dobiva enkrat na dan, vsak drugi dan ali v ponavljajoči se 7-dnevni shemi, kot je navedeno v vodniku za odmerjanje, ki vam ga je izročil zdravnik. Pomembno je, da ta vodnik za odmerjanje shranite in ga pokažete osebi, ki skrbi za vas.

Če težko pogoltnete tableto

Če težko pogoltnete tableto, jo lahko raztopite v vodi takole:

- Pripravite pol kozarca negazirane vode (vode brez mehurčkov). Uporabljajte samo vodo in ne kakšnih drugih tekočin.

- Dajte tableto v vodo.
- Tableto mešajte, dokler se ne raztopi v vodi. To lahko traja okoli 10 minut.
- Potem takoj popijte.

Da boste popili zares vso zdravilo, kozarec še enkrat napolnite z vodo, tokrat do polovice, in vodo popijte.

Če se vam pojavijo neželeni učinki

Če se vam pojavijo neželeni učinki, morate to vedno povedati zdravniku. Zdravnik vam lahko naroči, da jemljite manjši ali višji odmerek zdravila Caprelsa (npr. dve 100-mg tableti ali eno 100-mg tableto). Predpiše vam lahko tudi druga zdravila za pomoč pri obvladovanju neželenih učinkov. Neželeni učinki zdravila Caprelsa so naštet v poglavju 4.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Caprelsa, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Caprelsa, kot vam je predpisal zdravnik, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Caprelsa

Če pozabite vzeti tableto, je ukrepanje odvisno od tega, koliko časa je še do naslednjega odmerka.

- **Če je do naslednjega odmerka še 12 ur ali več:** Vzemite pozabljeno tableto, čim se spomnite. Potem vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- **Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur:** Izpustite pozabljeni odmerek. Potem vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov hkrati), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se vam pojavijo neželeni učinki, vam bo zdravnik morda naročil, da jemljite manjši odmerek zdravila Caprelsa. Predpiše vam lahko tudi druga zdravila za pomoč pri obvladovanju neželenih učinkov.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika. Morda boste potrebovali nujno zdravniško pomoč:

- omedlevica, omotica ali motnje srčnega ritma. To so lahko znaki motene električne aktivnosti srca. Pojavijo se pri 8 % oseb, ki zaradi medularnega raka ščitnice jemljejo zdravilo Caprelsa. Zdravnik vam bo morda svetoval, da jemljete manjši odmerek zdravila Caprelsa ali, da prenehate z jemanjem zdravila Caprelsa. Zdravilo Caprelsa je bilo občasno povezan s smrtno nevarnimi motnjami srčnega ritma.
- prenehajte uporabljati zdravilo Caprelsa in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega od naslednjih simptomov: rdečkaste, nedvignjene, tarčam podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji na sredini, lupljenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih ali očeh. Pred temi resnimi izpuščaji na koži se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- huda driska
- resno težko dihanje ali nenadno poslabšanje težkega dihanja, lahko s spremljajočim kašljem ali visoko telesno temperaturo (vročino). To lahko pomeni, da imate vnetje pljuč, imenovano "intersticijska bolezen pljuč". Ta učinek je občasen (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov), a je lahko smrtno nevaren.
- napadi krčev, glavobol, zmedenost ali težave z zbranostjo. To so lahko znaki bolezni, imenovane RPLS (sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije). Ponavadi minejo po prenehanju uporabe zdravila Caprelsa. RPLS je občasen neželeni učinek (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov).

Če opazite katerega od zgoraj naštetih neželenih učinkov, morate to takoj povedati zdravniku.

Med drugimi neželenimi učinki so

Zelo pogosti (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska. Zdravnik vam lahko za njeno zdravljenje predpiše zdravilo. Če driska postane huda, morate to nemudoma povedati zdravniku;
- bolečine v trebuhu;
- kožni izpuščaj ali akne;
- depresija;
- utrujenost;
- občutek siljenja na bruhanje (navzea);
- razdražen želodec (dispepsija);
- spremembe nohtov;
- bruhanje;
- izguba apetita (neješčnost);
- šibkost (astenija);
- visok krvni tlak. Zdravnik vam lahko za njegovo zdravljenje predpiše zdravilo.
- glavobol;
- utrujenost;
- težave s spanjem (nespečnost);
- vnetje nosnih prehodov;
- vnetje glavnih dihalnih poti v pljučih;
- okužbe zgornjih dihalnih poti;
- okužbe sečil;
- odrevenelost ali zbadanje v koži;
- nenormalen občutek kože;
- omotica;
- bolečina;
- otekanje zaradi čezmerne tekočine (edem);
- kamni ali odlaganje kalcijevih soli v sečilih (nefrolitiza);
- zamegljen vid, vključno z blagimi očesnimi spremembami, ki lahko povzročijo zamegljen vid (roženične motnjave);
- občutljivost kože za sončno svetlobo. Med jemanjem zdravila Caprelsa se zaščitite, kadar greste ven, tako da vedno uporabite sredstvo za sončenje in nosite oblačila, ki bodo preprečila izpostavljenost soncu.

Pogosti (pojavi se pri manj kot 1 od 10 bolnikov)

- dehidracija;
- zelo visok krvni tlak;
- zmanjšanje telesne mase;
- možganska kap ali druga stanja, pri katerih možgani ne prejmejo dovolj krvi;
- posebna vrsta izpuščaja, ki prizadene dlani in podplate (sindrom dlani in podplatov)
- vnetje ust (stomatitis);
- suha usta;
- pljučnica;
- strupene snovi v krvi kot zaplet okužbe;
- gripa;
- vnetje sečnega mehurja;
- vnetje sinusov;
- vnetje grla (larinksa);
- vnetje mešičkov, zlasti lasnih mešičkov;
- tur;

- glivična okužba;
- okužba ledvic;
- izguba telesnih tekočin (dehidracija);
- tesnoba;
- tremor;
- dremavost;
- omedlevica;
- občutek nestabilnosti;
- povečan pritisk v očesu (glavkom);
- izkašljevanje krvi;
- vnetje pljučnega tkiva;
- težave s požiranjem;
- zaprtost;
- vnetje želodčne sluznice (gastritis);
- krvavitev iz prebavil;
- žolčni kamni (holelitiaza);
- boleče uriniranje;
- ledvična odpoved;
- pogosto uriniranje;
- nujna potreba po uriniranju;
- vročina;
- krvavitev iz nosu (epistaksa);
- suho oko;
- draženje oči (konjunktivitis);
- okvara vida;
- vid z odsevi ("halo-vid");
- bliskanje pred očmi (fotopsija);
- bolezen očesne roženice (keratopatija);
- posebna vrsta driske (kolitis);
- izguba las ali dlak (alopecija);
- spremenjen okus hrane (dizgevizija).

Občasni (pojavi se pri manj kot 1 od 100 bolnikov)

- srčno popuščanje;
- vnetje slepiča (apendicitis);
- bakterijska okužba;
- vnetje divertikula (majhna, izbokla vrečica, ki lahko nastane v vaših prebavilih);
- bakterijska okužba kože;
- absces v trebušni steni;
- podhranjenost;
- nehotni mišični krči (konvulzije);
- hitro in izmenično krčenje ter sprostitve mišic (klonus);
- otekanje možganov;
- zamegljenost očesne leče;
- motnje srčnega utripa in ritma;
- poslabšano delovanje srca;
- nezmožnost ustreznega delovanja pljuč;
- pljučnica zaradi vdihnjenja tujka v pljuča;
- črevesno zapora;
- predrtje prebavil;
- nezmožnost nadzirati iztrebljanje;
- nenormalna obarvanost urina;

- pomanjkanje urina;
- nezmožnost ustreznega celjenja;
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis);
- mehurji na koži (bulozni dermatitis).

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij);
- odmiranje kostnega tkiva zaradi majhnega pretoka krvi (osteonekroza, osteonekroza čeljusti);
- rdečkaste, nedvigljene, tarčam podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji na sredini, lupljenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih ali očeh; pred njimi se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi. Ti resni kožni izpuščaji so lahko življenjsko nevarni (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza);
- kožna reakcija, ki povzroči rdeče pike ali lise na koži; te lahko spominjajo na tarčo s temno rdečim osrednjim delom, obdanim s svetlejšimi rdeči obroči (multiformni eritem).

Naslednji neželeni učinki se lahko pokažejo na preiskavah, ki jih opravi zdravnik:

- beljakovine ali kri v urinu (pokažejo se pri preiskavi urina);
- motnje srčnega ritma (pokažejo se na EKG). Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate z jemanjem zdravila Caprelsa ali, da jemljete manjši odmerek zdravila Caprelsa;
- nepravilnosti jeter ali trebušne slinavke (pokažejo se pri preiskavah krvi). Ponavadi ne povzročajo simptomov, vendar jih bo zdravnik morda želel spremljati;
- zmanjšanje koncentracije kalcija v vaši krvi. Zdravnik vam bo morda moral predpisati zdravljenje s ščitničnim hormonom ali vam takšno zdravljenje spremenil;
- zmanjšanje koncentracije kalija v vaši krvi;
- povečanje koncentracije kalcija v vaši krvi;
- povečanje koncentracije glukoze v vaši krvi;
- zmanjšanje koncentracije natrija v vaši krvi;
- zmanjšano delovanje ščitnice;
- povečano število rdečih krvnih celic.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, **takoj** obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Caprelsa

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake Uporabno do. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Caprelsa

- Učinkovina je vandetanib. Ena tableta vsebuje 100 ali 300 mg vandetaniba.
- Pomožne snovi so kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, mikrokristalna celuloza, krosповidon (vrsta A), povidon (K29-32), magnezijev stearat, hipromeloza, makrogol in titanov dioksid (E171).

Izgled zdravila Caprelsa in vsebina pakiranja

Zdravilo Caprelsa 100 mg so bele, filmsko obložene tablete, okrogle oblike z oznako "Z100" na eni strani.

Zdravilo Caprelsa 300 mg so bele, filmsko obložene tablete, ovalne oblike z oznako "Z300" na eni strani.

Zdravilo Caprelsa je na voljo v pretisnih omotih s 30 tabletami.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: + 370 687 35006

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Medis Hungary Kft
Tel: +36(0)23801028

Malta

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

Nederland

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

Eesti

Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: + 370 687 35006

Ελλάδα

SPECIALTY THERAPEUTICS IKE
Τηλ.: +30 2130233913

España

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

France

Esteve Pharmaceuticals S.A.S
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

Norge

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

Österreich

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel.: 0800560044

Polska

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

Portugal

Esteve Pharmaceuticals – Laboratório Farmacêutico Lda.
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>