

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caprelsa 100 mg comprimate filmate
Caprelsa 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Caprelsa 100 mg comprimate

Fiecare comprimat filmat conține vandetanib 100 mg.

Caprelsa 300 mg comprimate

Fiecare comprimat filmat conține vandetanib 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Caprelsa 100 mg comprimate

Comprimatul Caprelsa 100 mg este un comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare albă, marcat cu 'Z100' pe una dintre fețe.

Caprelsa 300 mg comprimate

Comprimatul Caprelsa 300 mg este un comprimat filmat cu formă ovală, biconvex, de culoare albă, marcat cu 'Z300' pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Caprelsa este indicat în tratamentul neoplasmului medular tiroidian (NMT) agresiv și simptomatic la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

Caprelsa este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste.

La pacienții la care mutația genei RET (*Rearranged during Transfection*) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut (vezi informații importante la pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratamentul NMT, în utilizarea medicamentelor antineoplazice și în evaluarea electrocardiograamei (ECG).

Este permisă eliberarea unei singure cure de tratament pe baza unei prescripții medicale. Pentru o altă cură, este necesară o nouă prescripție.

Dacă se omite o doză, trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Dacă au mai rămas mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze, pacientul nu trebuie să utilizeze doza omisă. Pacienții nu trebuie să utilizeze o doză dublă (două doze simultan) pentru a compensa o doză uitată.

Pacienții tratați cu Caprelsa trebuie să primească cardul de alertă pentru pacient și trebuie informați despre riscurile administrării Caprelsa (vezi și prospectul).

Doze la pacienți adulți cu NMT

Doza recomandată este de 300 mg o dată pe zi, administrată cu sau fără alimente, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

Ajustări ale dozei la pacienți adulți cu NMT

Intervalul QTc trebuie evaluat cu atenție înaintea inițierii tratamentului. În cazul apariției unui eveniment de gradul 3, conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCAE), sau de toxicitate mai mare sau a prelungirii intervalului QTc pe ECG, administrarea de vandetanib trebuie oprită, cel puțin temporar, și reinițată cu o doză mai mică atunci când toxicitatea s-a remis sau s-a ameliorat până la gradul 1 CTCAE (vezi pct. 4.4). Doza zilnică de 300 mg poate fi redusă la 200 mg (2 comprimate de 100 mg) și apoi la 100 mg, dacă este necesar. Pacientul trebuie monitorizat adecvat. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică de 19 zile, este posibil ca reacțiile adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc, să nu se remită rapid (vezi pct. 4.4).

Doze la copii și adolescenți cu NMT

Doza la copii și adolescenți trebuie să se bazeze pe aria suprafeței corporale și este exprimată în mg/m². Copiilor și adolescenților tratați cu Caprelsa și persoanelor care îi îngrijesc trebuie să li se înmâneze ghidul de administrare, iar la prescrierea inițială și la fiecare ajustare ulterioară a dozei, aceștia trebuie informați despre doza corectă care trebuie administrată. Schemele de tratament recomandate și modificările dozei sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1: nomograma administrării la copii și adolescenți cu NMT

Aria suprafeței corporale (m ²)	Doza inițială (mg) ^a	Creșterea dozei (mg) ^b atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei inițiale	Scăderea dozei (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - <1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - <1,6	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	200 zilnic	100 zilnic
≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100

^a Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

^b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

^c Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Ajustări ale dozei la copii și adolescenți cu NMT

- În cazul unui eveniment de gradul 3 CTCAE, de toxicitate mai mare sau de prelungire a intervalului QTc pe ECG, administrarea vandetanibului trebuie oprită, cel puțin temporar, și reluată cu doza redusă, atunci când toxicitatea s-a remis sau s-a ameliorat până la gradul 1 CTCAE.
- Pacienții tratați cu doza inițială (^a în Tabelul 1), trebuie să reînceapă administrarea cu doza redusă (^c în Tabelul 1).
- Pacienții tratați cu o doză crescută (^b în Tabelul 1), trebuie să reînceapă administrarea cu doza inițială (^a în Tabelul 1). Dacă apar un alt eveniment advers de gradul 3 conform criteriilor terminologiei comune pentru evenimentele adverse (CTCAE), de toxicitate mai mare, sau prelungirea intervalului QTc pe ECG, administrarea Caprelsa trebuie oprită cel puțin temporar și reluată cu doza redusă (^c în Tabelul 1), atunci când toxicitatea s-a remis sau s-a ameliorat până la gradul 1 CTCAE.
- Dacă apare încă un eveniment de gradul 3 CTCAE, de toxicitate mai mare sau prelungirea intervalului QTc pe ECG, administrarea de vandetanib trebuie oprită permanent.

Pacientul trebuie monitorizat în mod adecvat. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică de 19 zile, este posibil ca reacțiile adverse, inclusiv prelungirea intervalului QTc, să nu se remită rapid (vezi pct. 4.4).

Durata tratamentului

Vandetanibul poate fi administrat până la progresia bolii sau până când beneficiile continuării tratamentului nu mai depășesc riscul, considerând prin aceasta severitatea evenimentelor adverse (vezi pct. 4.8) în corelație cu gradul de stabilizare clinică a statusului tumorii.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Caprelsa nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 5 ani. Siguranța și eficacitatea utilizării Caprelsa la copii cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Nu există experiență la copii și adolescenți cu NMT ereditar, cu vârsta sub 9 ani (vezi pct. 5.1). La pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani, doza trebuie stabilită în conformitate cu nomograma din Tabelul 1. Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost utilizate în studiile clinice la copii și adolescenți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții vârstnici. Datele clinice pentru vandetanib la pacienții cu NMT cu vârsta peste 75 de ani sunt limitate.

Insuficiență renală la pacienții adulți cu NMT

Un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari cu forme ușoare, moderate și severe de insuficiență renală a arătat că expunerea la vandetanib după administrarea unei singure doze crește până la de 1,5 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, până la de 1,6 ori la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei ≥ 30 și < 50 ml/min) și până la de 2 ori la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance sub 30 l/min) la momentul inițial (vezi pct. 5.2). Datele clinice sugerează că la pacienții cu forme ușoare de insuficiență renală nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale. Datele privind administrarea dozei de 300 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate: doza a trebuit scăzută la 200 mg la 5 din 6 pacienți din cauza unei reacții adverse de prelungire a intervalului QT. Doza inițială trebuie redusă la 200 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată; totuși, nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea administrării dozei de 200 mg (vezi pct. 4.4). Vandetanibul nu este recomandat pentru utilizare pacienților cu insuficiență renală severă, deoarece datele disponibile la această grupă de pacienți sunt limitate, iar siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite.

Insuficiență renală la copii și adolescenți cu NMT

Nu există experiență privind utilizarea vandetanibului la copii și adolescenți cu insuficiență renală. Având în vedere datele disponibile la pacienții adulți cu insuficiență renală:

- Nu este recomandată nicio modificare a dozei inițiale la copii și adolescenți cu insuficiență renală ușoară.
- Doza scăzută, așa cum este specificată în Tabelul 1, trebuie utilizată la copii și adolescenți cu insuficiență renală moderată. Va fi necesar ca medicul să stabilească tratamentul pentru fiecare pacient în parte, în special la copii și adolescenți cu aria suprafeței corporale mică.
- Vandetanibul nu este recomandat la copii și adolescenți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Utilizarea vandetanibului nu este recomandată la pacienții adulți și copii și adolescenți cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinemiei de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN), acest criteriu nefiind aplicabil pacienților cu sindrom Gilbert și celor cu valori ale alanin aminotransferazei (ALAT), aspartat aminotransferazei (ASAT) sau fosfatazei alcaline (ALP) mai mari decât 2,5 ori LSVN, sau mai mari decât 5,0 ori LSVN dacă au fost evaluate de către medic ca fiind legate de metastaze hepatice), deoarece datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate, iar siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

Datele farmacocinetice provenite de la voluntari sugerează că nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, comprimatele care conțin vandetanib pot fi dispersate într-o jumătate de pahar cu apă necarbogazoasă. Nu trebuie utilizate alte tipuri de lichide.

Comprimatul va fi pus în apă, fără a fi zdrobit, se va amesteca până la dispersarea completă (aproximativ 10 minute), iar dispersia rezultată va fi înghițită imediat. Orice reziduu rămas în pahar va fi amestecat cu jumătate de pahar cu apă și înghițit. De asemenea, lichidul poate fi administrat prin tub nazogastric sau tub de gastrostomă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Sindrom congenital de interval QTc prelungit.
- Pacienți cu interval QTc peste 480 msec.
- Administrarea concomitentă de vandetanib cu următoarele medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QTc și/sau care induc torsada vârfurilor: arsenic, cisapridă, eritromicină administrată intravenos (i.v.), toremifen, mizolastină, moxifloxacină, antiaritmice din Clasa IA și III (vezi pct. 4.5).
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Având în vedere riscurile asociate, este importantă limitarea tratamentului cu vandetanib la pacienții care realmente necesită acest tratament, adică cei cu o evoluție simptomatică-agresivă a bolii. Numai boala simptomatică sau numai boala progresivă nu reprezintă un criteriu suficient pentru inițierea tratamentului cu vandetanib. Frecvența de variație a concentrațiilor plasmatice ale unor biomarkeri cum sunt calcitonina (CTN) și/sau antigenul carcinoembrionar (CEA), precum și viteza cu care se modifică volumul tumoral pe perioada de observație pot ajuta nu numai la identificarea pacienților care necesită tratamentul, dar și a momentului optim pentru inițierea tratamentului cu vandetanib.

Prelungire a intervalului QTc și torsada vârfurilor

Administrarea de vandetanib în doză de 300 mg se asociază cu prelungirea semnificativă, dependentă de concentrație a intervalului QTc (medie 28 msec, mediana 35 msec). Prima prelungire a intervalului QTc apare mai frecvent în primele 3 luni de tratament, dar poate apărea pentru prima dată și după acest interval. Timpul de înjumătățire plasmatică a vandetanibului (19 zile) face deosebit de problematică această prelungire a intervalului QTc

(vezi pct. 4.8). În cazul administrării unei doze de 300 mg pe zi în tratamentul NMT, la 11% dintre pacienții incluși într-un studiu de fază III a fost observată pe ECG o valoare a QTc de peste 500 msec. Prolungirea QTc pe traseul ECG pare să fie dependentă de doză. Torsada vârfurilor și tahicardia ventriculară au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții cărora li s-a administrat doza de 300 mg vandetanib zilnic. Riscul de torsadă a vârfurilor poate crește la pacienții cu dezechilibre electrolitice (vezi pct. 4.8).

Tratamentul cu vandetanib nu trebuie inițiat la pacienții al căror interval QTc pe ECG este mai mare de 480 msec. Vandetanibul nu trebuie administrat la pacienții care au antecedente de torsada vârfurilor. Vandetanibul nu a fost studiat la pacienții cu aritmii ventriculare sau infarct miocardic recent.

La inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an după aceea, trebuie efectuat un ECG și trebuie determinate concentrațiile plasmatice de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH). Această schemă de monitorizare trebuie aplicată în perioada de după reducerea dozei din cauza prelungirii QTc și după întreruperea administrării pentru mai mult de două săptămâni. De asemenea, examenele ECG și testele de sânge trebuie efectuate conform indicațiilor clinice în această perioadă și după. Trebuie continuată monitorizarea frecventă a intervalului QTc pe ECG.

Concentrațiile plasmatice ale potasiului, magneziului și calciului trebuie menținute în limitele valorilor normale, pentru a reduce riscul de prelungire a QTc pe ECG. Monitorizarea suplimentară a QTc, electroliților și funcției renale este necesară în special în caz de diaree, amplificare a diareei/deshidratării, dezechilibru electrolitic și/sau insuficiență a funcției renale. În cazul în care valoarea QTc este crescută marcat, dar rămâne sub 500 msec, trebuie solicitat consult cardiologic.

Este contraindicată sau nu se recomandă administrarea de vandetanib împreună cu substanțe cunoscute că prelungesc intervalul QTc pe ECG (vezi pct 4.3 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a vandetanibului cu ondansetron (vezi pct. 4.5).

Pacienții care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc \geq 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR)

SEPR este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin IRM cerebral și observat rareori în timpul tratamentului cu vandetanib asociat cu chimioterapie. SEPR a fost observat, de asemenea, la pacienții tratați cu vandetanib în monoterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și status mintal modificat. IRM cerebral trebuie efectuat la orice pacient care prezintă convulsii, confuzie sau status mintal modificat.

Status RET (*Rearranged during transfection*)

Pacienții fără mutații ale genei RET pot avea un beneficiu scăzut în urma tratamentului cu vandetanib, iar raportul risc/beneficiu la acest grup de pacienți poate fi, prin urmare, diferit de cel observat la grupul pacienților cu mutații RET. Pentru pacienții al căror status de mutație RET poate fi negativ, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut, înaintea deciziei de tratament individual, iar utilizarea vandetanibului trebuie luată în considerare cu atenție, din cauza riscurilor legate de tratament. Ca urmare, este recomandată testarea mutației genei RET. Când se stabilește statusul de mutație RET, trebuie obținute probe de țesut, dacă este posibil mai degrabă la momentul inițierii tratamentului decât la momentul diagnosticării (vezi pct. 4.1 și 5.1).

Reacții cutanate

La pacienții tratați cu vandetanib, au fost observate erupții cutanate tranzitorii și alte reacții cutanate, incluzând reacțiile de fotosensibilitate și sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară.

Reacțiile cutanate ușoare până la moderate pot fi abordate terapeutic prin tratament simptomatic sau prin reducerea dozei ori prin întreruperea tratamentului. Pentru reacțiile cutanate mai severe (cum este sindromul Stevens-Johnson), se recomandă ca pacientul să solicite asistență medicală de urgență.

Trebuie luate măsuri de precauție în ceea ce privește expunerea la soare, prin purtarea de haine protectoare și/sau aplicarea de creme cu factor de protecție solară, din cauza riscului potențial de reacții de fototoxicitate asociate cu tratamentul cu vandetanib.

Diaree

Diareea este atât un simptom asociat bolii, cât și o reacție adversă cunoscută la vandetanib. Pentru tratamentul diareei, sunt recomandate medicamentele anti-diareice uzuale. Intervalul QTc și electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă (gradul 3-4 CTCAE), administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hemoragie

Se recomandă prudență la administrarea de vandetanib pacienților cu metastaze cerebrale, deoarece la acești pacienți s-au raportat cazuri de hemoragie intracraniană.

Insuficiență cardiacă

Insuficiența cardiacă a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib. La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului. Este posibil ca insuficiența cardiacă să nu fie reversibilă la întreruperea administrării de vandetanib. Unele cazuri au fost letale.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială, incluzând crizele hipertensive, a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib. Pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială și controlați terapeutic în mod adecvat. Dacă hipertensiunea arterială nu poate fi controlată terapeutic, nu trebuie reluată administrarea de vandetanib până când hipertensiunea arterială nu este stabilizată prin tratament. Poate fi necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.8).

Complicații privind vindecarea plăgilor

Nu s-au efectuat studii oficiale privind efectul vandetanibului asupra vindecării plăgilor. La pacienții tratați cu medicamente care inhibă calea de semnalizare a factorului de creștere endotelială vasculară (FCEV), poate apărea vindecarea deficitară a plăgilor, care a fost raportată și la pacienții tratați cu vandetanib. Cu toate că dovezile privind o perioadă optimă a întreruperii tratamentului înainte de o intervenție chirurgicală programată sunt foarte limitate, trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării vandetanibului cu cel puțin 4 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală electivă, în funcție de raportul beneficiu-risc individual. Decizia de a relua administrarea vandetanibului după o procedură chirurgicală majoră trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii FCEV la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării vandetanib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Insuficiență renală

Insuficiența renală a fost raportată la pacienții tratați cu vandetanib (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). Pot fi necesare întreruperi ale dozelor, ajustări sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Expunerea la vandetanib este crescută la pacienții cu insuficiență a funcției renale. Doza inițială de vandetanib trebuie redusă la 200 mg la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei ≥ 30 până la < 50 ml/minut), iar intervalul QT trebuie monitorizat atent.

Nu se recomandă administrarea de vandetanib la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance sub 30 ml/minut) (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2). Nu sunt disponibile informații pentru pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Utilizarea de vandetanib nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică (valori ale bilirubinemiei de peste 1,5 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale), deoarece datele referitoare la acești pacienți sunt limitate, iar siguranța și eficacitatea medicamentului nu au fost stabilite. Datele farmacocinetice provenite de la voluntari nu sugerează necesitatea modificării dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice de alanin-aminotransferază

Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor plasmaticice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1-2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmaticice ale alanin-aminotransferazei.

Boală pulmonară interstițială

Boala pulmonară interstițială (BPI) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea acestora. Dacă BPI este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și pacientul trebuie tratat adecvat.

Inductori ai CYP3A4

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, sunătoarea, carbamazepina, fenobarbitalul) (vezi pct. 4.5).

TNC (troponina cardiacă) sub 500 pg/ml

Nu au fost determinate beneficiile tratamentului cu vandetanib la pacienții cu valori ale TNC sub 500 pg/ml; prin urmare, utilizarea medicamentului la pacienții cu valori ale TNC < 500 pg/ml trebuie atent evaluată, din cauza riscurilor asociate tratamentului cu vandetanib.

Cardul de alertă pentru pacient

Toți medicii care prescriu Caprelsa trebuie să cunoască Informațiile pentru Medici și ghidurile de tratament. Medicul prescriptor trebuie să discute cu pacientul despre riscurile tratamentului cu Caprelsa. La fiecare prescripție, pacientului îi va fi înmânat Cardul de alertă pentru pacient.

Copii și adolescenți

Pe baza măsurării înălțimii la toate vizitele, toți copiii și adolescenții dintr-un studiu pediatric au demonstrat o creștere liniară în timpul tratamentului cu vandetanib. Cu toate acestea, nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Efectul vandetanibului asupra altor medicamente

La subiecți sănătoși, expunerea la midazolam (substrat al CYP3A4) nu a fost influențată atunci când acesta a fost administrat concomitent cu o singură doză de vandetanib de 800 mg.

Vandetanibul este un inhibitor al transportorului de cationi organici 2 (OCT2). La subiecții sănătoși cu OCT2 de tip sălbatic, $ASC_{(0-t)}$ și C_{max} ale metforminei (substrat al OCT2) au crescut cu 74% și, respectiv cu 50%, în timp ce Cl_R a scăzut cu 52% atunci când metformina a fost administrată

concomitent cu vandetanib. Se recomandă monitorizarea clinică și/sau de laborator adecvată la pacienții cărora le este administrat metformină concomitent cu vandetanib, iar acești pacienți pot necesita o doză redusă de metformină.

La subiecți sănătoși, $ASC_{(0-t)}$ și C_{max} ale digoxinei (substratul glicoproteinei P) au crescut cu 23% și, respectiv, 29% atunci când a fost administrată concomitent, din cauza inhibării gp-P indusă de vandetanib. Mai mult, efectul bradicardic al digoxinei poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și apariție a torsadei vârfurilor. Prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică (de exemplu ECG) și/sau de laborator adecvată la pacienții cărora le este administrată digoxină concomitent cu vandetanib, iar acești pacienți pot necesita o doză redusă de digoxină. (Pentru monitorizarea utilizării de vandetanib vezi pct. 4.2. Doze și mod de administrare și pct. 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

În ceea ce privește alte substraturi ale gp-P, cum este dabigatranul, este recomandată monitorizarea clinică în cazul utilizării concomitente cu vandetanib.

Efectul altor medicamente asupra vandetanibului

La subiecți sănătoși, nu a fost observată nicio interacțiune semnificativă din punct de vedere clinic între vandetanib (o doză unică de 300 mg) și un inhibitor puternic al CYP3A4, itraconazolul (doze repetate de 200 mg, administrate o dată pe zi). La subiecții sănătoși de sex masculin, expunerea la vandetanib a fost redusă cu 40% când acesta a fost administrat concomitent cu un inductor puternic al CYP3A4, rifampicina. Administrarea concomitentă de vandetanib cu inducitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată.

La subiecți sănătoși, C_{max} a vandetanibului a fost redusă cu 15%, în timp ce $ASC_{(0-t)}$ a vandetanibului nu a fost influențată, atunci când acesta este administrat concomitent cu omeprazol. Nici C_{max} și nici $ASC_{(0-t)}$ ale vandetanibului nu au fost influențate atunci când acesta este administrat concomitent cu ranitidina. Prin urmare, nu este necesară modificarea dozei de vandetanib atunci când vandetanibul este administrat concomitent cu omeprazol sau ranitidină.

Interacțiuni farmacodinamice

Excreția biliară a vandetanibului nemodificat reprezintă una dintre căile de eliminare ale vandetanibului. Vandetanibul nu este un substrat al proteinei 2 care determină rezistența medicamentoasă multiplă (PRM 2), glucoproteinei-P (gp-P) sau proteinei care induce rezistența la tratamentul neoplasmului mamar (PRNM).

Medicamente cunoscute a prelungi intervalul QTc

S-a demonstrat că vandetanibul prelungeste intervalul QTc pe ECG; mai puțin frecvent s-au raportat cazuri de torsadă a vârfurilor. De aceea, administrarea concomitentă de vandetanib și medicamente cu efect cunoscut de prelungire a intervalului QTc și/sau care induc torsada vârfurilor este fie contraindicată, fie nerecomandată, în funcție de terapiile alternative existente.

- Administrare concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3): cisapridă, eritromicină utilizată intravenos (i.v.), toremifen, mizolastină, moxifloxacină, arsenic, antiaritmice din clasa IA și III
- Administrare concomitentă nerecomandată: metadonă, haloperidol, amisulpridă, clorpromazină, sulpiridă, zuclopentixol, halofantrină, pentamidină și lumefantrină.

Dacă nu există alternative terapeutice adecvate, asocierile nerecomandate cu vandetanib se pot efectua în condițiile monitorizării suplimentare a intervalului QTc pe ECG, evaluării electroliților și controlului suplimentar la apariția sau agravarea diareii.

Rezultatele unui studiu de interacțiune farmacodinamică și farmacocinetică au indicat că administrarea concomitentă cu ondansetron la pacienții sănătoși a părut să aibă un efect mic asupra farmacocineticii vandetanibului, dar a avut un mic efect aditiv asupra prelungirii intervalului QTc cu aproximativ 10 msec. Prin urmare, administrarea concomitentă de ondansetron cu vandetanib nu este recomandată. Dacă ondansetronul este administrat cu vandetanib, sunt necesare monitorizarea atentă a electrolitemiei și a ECG, precum și o abordare terapeutică agresivă a oricăror anomalii.

Antagoniști ai vitaminei K

Din cauza riscului trombotic crescut observat la pacienții cu neoplasm, utilizarea anticoagulantelor este frecventă. Având în vedere variabilitatea intra-individuală ridicată a răspunsului terapeutic la anticoagulante și posibilitatea interacțiunii între antagoniștii vitaminei K și chimioterapie, se recomandă o frecvență crescută a monitorizării INR (raportul internațional standardizat), dacă se decide tratamentul pacientului cu antagoniști ai vitaminei K.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe toată durata tratamentului și timp de minimum patru luni de la ultima administrare.

Sarcina

Datele cu privire la utilizarea vandetanibului în timpul sarcinii sunt limitate. Având în vedere acțiunile sale farmacologice, vandetanibul a demonstrat efecte semnificative în toate stadiile reproductive la femela de șobolan (vezi pct. 5.3).

Dacă vandetanibul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu vandetanib, ea trebuie informată asupra riscului potențial pentru anomalii fetale sau pentru pierderea sarcinii. Tratamentul trebuie continuat la gravidă numai dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul pentru făt.

Alăptarea

Nu există date cu privire la utilizarea de vandetanib la femeile care alăptează. Vandetanibul și/sau metaboliții săi sunt eliminați în lapte la șobolan și se regăsesc în plasma puilor după administrarea la femelele de șobolan care alăptau (vezi pct. 5.3).

Alăptarea este contraindicată în timpul terapiei cu vandetanib.

Fertilitatea

La șobolan, vandetanibul nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor, dar a afectat fertilitatea femelelor (vezi pct. 5.3).

Nu se cunosc efectele asupra funcției de reproducere la copii și adolescenți tratați cu vandetanib.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele vandetanibului asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, au fost raportate fatigabilitate și vedere încețoșată, iar acei pacienți care prezintă aceste simptome trebuie să fie precauți în timp ce conduc vehicule sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament au fost diareea, erupția cutanată tranzitorie, greața, hipertensiunea arterială și cefaleea.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Au fost identificate următoarele reacții adverse în cadrul studiilor clinice efectuate la pacienții tratați cu vandetanib pentru NMT. Frecvența acestora este prezentată în tabelul 2, reacțiile adverse conform ghidului Consiliul Organizațiilor Internaționale pentru Științe Medicale (CIOMS III), folosind convenția MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și termenul preferat și apoi clasificate în funcție de frecvență. Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele

disponibile). Această secțiune include numai datele obținute din studiile complete, în cadrul cărora expunerea pacientului la medicament a fost cunoscută.

Tabelul 2: Reacții adverse și clasificarea pe aparate, sisteme și organe				
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută
<i>Infecții și infestări</i>	Rinofaringită, bronșită, infecții ale tractului respirator superior, infecții ale tractului urinar	Pneumonie, sepsis, gripă, cistită, sinuzită, laringită, foliculită, furuncul, infecție fungică, pielonefrită	Apendicită, infecție stafilococică, diverticulită, celulită, abces al peretelui abdominal	
<i>Tulburări endocrine</i>		Hipotiroidie		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Scădere a apetitului alimentar, Hipocalcemie	Hipokaliemie, hipercalcemie, hiperglicemie, deshidratare, hiponatriemie	Malnutriție	
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie, depresie	Anxietate		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee, parestezie, dizestezie, amețeli	Tremor, letargie, pierdere a conștienței, tulburări de echilibru, disgeuzie	Convulsii, clonus, edem cerebral	
<i>Tulburări oculare</i>	Vedere încețoșată, modificări structurale ale corneei (incluzând depozite corneene și opacitate corneană)	Tulburări de vedere, vedere cu halou, fotopsie, glaucom, conjunctivită, xeroftalmie, keratopatie	Cataractă, tulburări de acomodare	
<i>Tulburări cardiace</i>	Prelungire a intervalului QT pe ECG (*)(**)		Insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă acută, tulburări cardiace de frecvență și ritm, tulburări de conducere cardiacă, aritmie ventriculară și stop cardiac	
<i>Tulburări vasculare</i>	Hipertensiune arterială	Criză hipertensivă, afecțiuni cerebrovasculare ischemice		Anevrisme și disecții arteriale
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		Epistaxis, hemoptizie, pneumonită	Insuficiență respiratorie, pneumonie de aspirație	

Tabelul 2: Reacții adverse și clasificarea pe aparate, sisteme și organe				
Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Dureri abdominale, diaree, greață, vărsături, dispepsie	Colită, xerostomie, stomatită, disfagie, constipație, gastrită, hemoragie gastro-intestinală	Pancreatită, peritonită, ileus, perforație intestinală, incontinență fecală	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Colelitiază		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Reacție de fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie și alte reacții cutanate (inclusiv acnee, xerodermie, dermatită, prurit), tulburări la nivelul unghiilor	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, alopecie	Dermatită buloasă	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Proteinurie, nefrolitiază	Disurie, hematurie, insuficiență renală, polakiurie, micțiune imperioasă	Cromaturie, anurie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie, fatigabilitate, durere, edem	Febră	Deficit al procesului de vindecare	
<i>Investigații diagnostice</i>	Prelungire a intervalului QT pe ECG	Creștere a valorilor serice ale ALT și AST, scădere în greutate, creștere a creatininemiei	Creștere a valorii hemoglobinei, creștere a concentrației plasmatică a amilazei	

* 13,4% dintre pacienții tratați cu vandetanib au avut un interval QTc (Bazett) \geq 500 msec, comparativ cu 1,0% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Prelungirea QTcF a fost $>$ 20 msec la peste 91% dintre pacienți, $>$ 60 msec la 35%, $>$ 100 ms la 1,7%. La 8% dintre pacienți s-a redus doza din cauza prelungii intervalului QTc.

** inclusiv două decese la pacienți cu QTc $>$ 550 msec (unul determinat de sepsis și unul din cauza insuficienței cardiace)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimentele cum sunt torsada vărfurilor, sindromul Stevens-Johnson, eritemul polimorf, boala pulmonară interstițială (uneori letale) și SEPR (SLPR) au apărut la pacienții tratați cu vandetanib în monoterapie. Se anticipează că acestea vor fi reacții adverse mai puțin frecvente la pacienții tratați cu vandetanib pentru NMT.

Evenimentele oculare, cum este vederea încețoșată, sunt frecvente la pacienții tratați cu vandetanib pentru NMT. Examinările programate cu lampa cu fantă au descoperit opacități corneene (cheratopatii în vârstă) la pacienții tratați; cu toate acestea, examinările de rutină cu lampa cu fantă nu sunt obligatorii la pacienții tratați cu vandetanib.

La diverse durate de expunere, valorile mediane ale hemoglobinei la pacienții tratați cu vandetanib au fost cu 0,5-1,5 g/dl mai mari, în comparație cu valoarea de la inițierea terapiei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

Copii și adolescenți

Datele din studiile clinice la copii și adolescenți, efectuate cu vandetanib în tratamentul NMT (vezi pct. 5.1), obținute în timpul dezvoltării medicamentului, sunt limitate la 16 pacienți cu vârsta cuprinsă între 9 ani și 17 ani, cu carcinom medular tiroidian ereditar (studiul IRUSZACT0098). Cu toate că mărimea studiului este mică, având în vedere raritatea NMT la copii, este considerat reprezentativ pentru populația țintă. Rezultatele privind siguranța din acest studiu sunt concordante cu profilul de siguranță al vandetanibului la pacienții adulți cu NMT. Nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți.

4.9 Supradozaj

Nu există niciun tratament specific în caz de supradozaj cu vandetanib și simptomele posibile ale supradozajului nu au fost stabilite. În studiile efectuate la voluntari sănătoși și pacienți, în cazul administrării de doze repetate de 300 mg sau mai mari, a fost observată o creștere a frecvenței și severității unor reacții adverse, cum sunt erupția cutanată tranzitorie, diareea și hipertensiunea arterială. În plus, trebuie luată în considerare posibilitatea prelungirii QTc și a producerii torsadei vârfulor. Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost utilizate în studiile clinice la copii și adolescenți.

Reacțiile adverse asociate cu supradozajul se vor trata simptomatic; în special diareea severă trebuie abordată terapeutic adecvat. În caz de supradozaj, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie luate măsuri adecvate pentru a se asigura că nu s-a produs o reacție adversă, adică se va monitoriza ECG pe o perioadă de 24 de ore, pentru a se determina prelungirea intervalului QTc. Reacțiile adverse asociate cu supradozajul pot fi prelungite, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al vandetanibului (vezi pct. 5.2).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE12

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Vandetanibul este un inhibitor puternic al receptorului-2 al factorului vascular de creștere endotelială (RFVCE-2, cunoscut și sub denumirea de receptorul care conține domeniul de inserare a kinazei [RDK]), al receptorului factorului de creștere endotelială (RFCE) și al tirozin-kinazelor RET. De asemenea, vandetanibul este un inhibitor sub-micromolar al receptorului endotelial vascular 3 al tirozinkinazei.

Vandetanibul inhibă migrarea, proliferarea și supraviețuirea celulelor endoteliale stimulate de FVCE, precum și formarea de noi vase sanguine, în modelele *in vitro* de angiogeneză. Suplimentar, vandetanibul inhibă receptorul stimulat de factorul de creștere endotelială (FCE) al tirozin-kinazei în celulele tumorale și celulele endoteliale. *In vitro*, vandetanibul inhibă proliferarea și supraviețuirea celulară dependente de RFCE. De asemenea, vandetanibul inhibă atât RET de tip sălbatic, cât și majoritatea formelor de RET de tip mutant, activate, și inhibă semnificativ proliferarea liniilor celulare NMT *in vitro*.

In vivo, administrarea de vandetanib la șoarecii atimici a redus angiogeneza tumorală, permeabilitatea vasculară tumorală, densitatea microvasculară tumorală și a inhibat creșterea tumorală într-o varietate

de modele de xenogrefă tumorală umană. Vandetanibul a inhibat și creșterea xenogrefelor tumorale de NMT *in vivo*.

Mecanismul exact de acțiune al vandetanibului în NMT local avansat sau metastazat nu este cunoscut.

Eficacitate clinică la adulți

Datele clinice din NMT

Un studiu placebo-controlat, dublu-orb, randomizat (studiul 58) a fost efectuat pentru a demonstra siguranța și eficacitatea utilizării dozei de vandetanib 300 mg în comparație cu administrarea de placebo. Acest studiu a inclus 331 pacienți cu neoplasm medular tiroidian (NMT) local avansat inoperabil sau metastazat. Au fost incluși numai pacienții cu valori ale TNC ≥ 500 pg/ml (unități convenționale) sau $\geq 146,3$ pmol/l (unități internaționale standard). Dintre pacienții incluși în studiu, 10 pacienți tratați cu vandetanib și 4 la care s-a administrat placebo (4% dintre toți pacienții) au prezentat un scor al statusului de performanță conform Organizației Mondiale a Sănătății (SP OMS) ≥ 2 , iar 28 de pacienți tratați cu vandetanib (12,1%) și 10 pacienți la care s-a administrat placebo (10,1%) au prezentat disfuncție cardiacă. Disfuncția cardiacă a fost definită ca pacienți cu anomalii cardiovasculare anterioare.

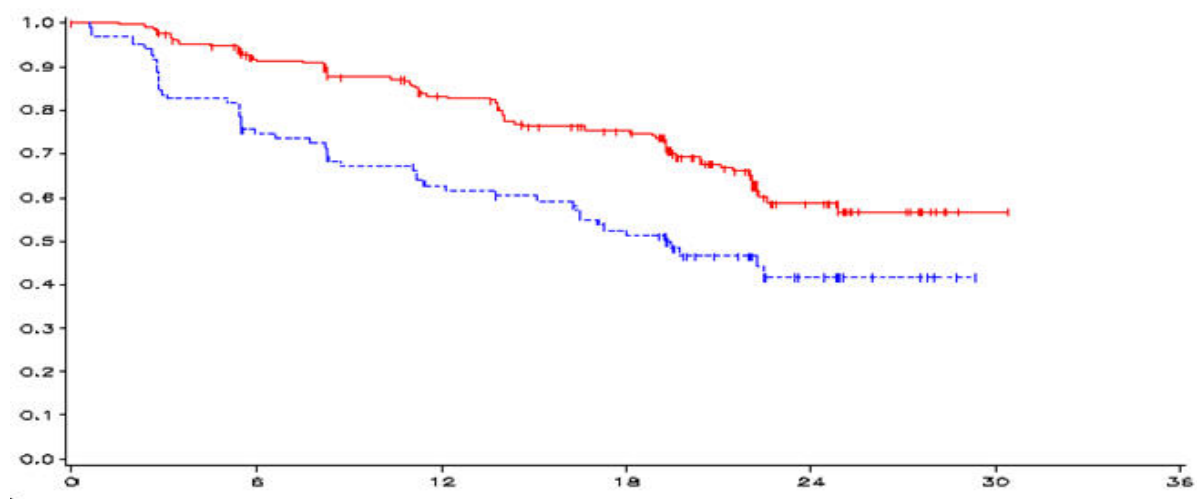
Criteriul de evaluare principal al studiului a fost să demonstreze o ameliorare a supraviețuirii fără progresie (SFP) în cazul tratamentului cu vandetanib, în comparație cu administrarea de placebo. Criteriile de evaluare secundare au fost evaluarea ratei de răspuns obiectiv total (RRO), rata de control al bolii (RCB) definită drept răspuns parțial (RP) sau răspuns complet (RC) sau boala stabilă, cu durată de cel puțin 24 de săptămâni (BS), durată răspunsului (DR), timpul până la agravarea durerii, bazat pe scala celei mai severe dureri, Inventarul Prescurtat al Durerii (BPI), și supraviețuirea generală (SG). Criteriul principal de evaluare SFP, RRO și RCB au fost bazate pe evaluarea anonimată, independentă, centralizată a datelor de imagistică. De asemenea, un criteriu final secundar de evaluare a fost răspunsul biochimic în cazul tratamentului cu vandetanib în comparație cu administrarea placebo, acesta fiind determinat prin măsurarea valorilor TNC și ACE.

Pacienții au fost tratați cu vandetanib sau li s-a administrat placebo până la progresia obiectivă a bolii. La momentul progresiei obiectivate a bolii, bazată pe evaluarea investigatorului, pacienții au întrerupt tratamentul orb al studiului și li s-a oferit opțiunea de a li se administra vandetanib în regim deschis. Douăzeci și opt dintre cei 231 de pacienți (12,1%) tratați cu vandetanib și 3 din cei 99 (3,0%) la care s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers. La paisprezece dintre cei 28 de pacienți (50%) la care s-a oprit tratamentul cu vandetanib din cauza unui eveniment advers, terapia a fost întreruptă fără o reducere a dozei. La cinci din 6 pacienți (83%) cu insuficiență renală moderată care au fost tratați cu vandetanib s-a înregistrat o reducere a dozei la 200 mg, ca urmare a apariției unei reacții adverse; la 1 pacient a fost necesară o reducere suplimentară a dozei, la 100 mg.

Rezultatul analizei primare a SFP a arătat o ameliorare a SFP, semnificativă statistic, la pacienții randomizați pentru tratamentul cu vandetanib, în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (riscul relativ (RR) = 0,46; interval de încredere (ÎI) 95% = 0,31-0,69; p=0,0001).

SFP mediană pentru pacienții randomizați în lotul de tratament cu vandetanib nu a fost atinsă; totuși, pe baza modelării statistice a datelor observată până la a 43-a percentilă, SFP mediană este estimată a fi de 30,5 luni, cu un interval de încredere 95% 25,5 până la 36,5 luni. SFP mediană pentru pacienții randomizați pentru a li se administra placebo a fost de 19,3 luni. La 12 luni, numărul de pacienți în viață și fără progresie a bolii a fost de 192 (83%) în grupul de tratament cu vandetanib și de 63 (63%) în grupul la care s-a administrat placebo. În brațul de tratament cu vandetanib, la un total de 73 de pacienți (32%) boala a progresat: la 64 (28%) dintre ei progresia a fost definită pe baza criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST), iar la 9 (4%) dintre ei prin deces, în absența progresiei bolii. La restul de 158 (68%) de pacienți, datele au fost cenzurate la analiza SFP. În brațul la care s-a administrat placebo, la un total de 51 de pacienți (51%) boala a progresat: la 46 (46%) dintre ei progresia a fost definită pe baza RECIST, iar la 5 (5%) dintre ei prin deces, în absența progresiei bolii. La restul de 49 (49%) de pacienți, datele au fost cenzurate la analiza SFP.

Figura 1: Diagrama Kaplan Meier a SFP



luni	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, axa y =SPF, axa x=timpul exprimat în luni, n-vandetanib = număr de pacienți la risc-vandetanib, n-placebo = număr de pacienți la risc-placebo

RR = 0,46, ÎÎ 95% (0,31-0,69), p = 0,0001

SPF	N	Mediana SPF	RR	ÎÎ 95%	valoarea p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nu a fost atins (prezis 30,5 luni)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 luni			

Statusul supraviețuirii și valoarea mediană a supraviețuirii totale finale (81,6 luni în brațul de tratament cu vandetanib și 80,4 luni în brațul cu placebo) au fost similare în ambele brațe de tratament. Nu a existat nicio diferență statistic semnificativă din perspectiva supraviețuirii totale finale (HR 0,99, ÎÎ 95,002% 0,72, 1,38, p = 0,9750). Rezultatele trebuie interpretate cu prudență, ca urmare a procentajului mare de pacienți din grupul cu placebo care trec la tratamentul cu vandetanib în regim deschis (79,0% [79/100] dintre pacienți).

Majoritatea (95 % din pacienți) a prezentat boală metastazată. Paisprezece pacienți tratați cu vandetanib și 3 pacienți la care s-a administrat placebo au prezentat doar boală local avansată inoperabilă. La pacienții cu boală local avansată nerezecabilă și fără metastaze, experiența clinică cu vandetanib este limitată.

Au fost observate avantaje semnificative statistic pentru vandetanib în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare: rata de răspuns, rata de control al bolii și răspunsul biochimic.

Tabelul 3: Rezumatul celorlalte rezultate de eficacitate din studiul 58

RRT^a	N	Rata de răspuns	RR^b	ÎÎ 95%	Valoarea p
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
RCB^a	N	Rata de răspuns	RR^b	ÎÎ 95%	Valoarea p
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
RĂSPUNS TNC	N	Rata de răspuns	RR^b	ÎÎ 95%	Valoarea p
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
RĂSPUNS ACE	N	Rata de răspuns	RR^b	ÎÎ 95%	Valoarea p
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			
SUPRAVIEȚUIREA TOTALĂ	N	Supraviețuirea totală mediană	HR^c	ÎÎ 95%	Valoarea p
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 luni	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 luni			

a Rata răspunsului total = răspunsuri complete + parțiale. Rata de control a bolii = rata de răspuns + boala stabilă la 24 de săptămâni. Analiza în intenție de tratament (analiza ITT) include pacienții la care s-a administrat vandetanib în faza deschisă a studiului, înainte de progresia bolii, conform citirii centrale.

b RR=Riscul relativ estimat. O valoare >1 este în favoarea vandetanibului. Analiza a fost efectuată utilizând un model de regresie logistică, având tratamentul drept factorul unic.

c HR= Hazard Ratio. O valoare <1 este în favoarea vandetanibului. Analiza a fost efectuată utilizând un model de regresie logistică, având tratamentul drept factor unic.

N = numărul de evenimente/numărul de pacienți randomizați.

S-a observat un avantaj semnificativ statistic pentru vandetanib în privința criteriului secundar de evaluare, timpul până la agravarea durerii (derivat ca și criteriu compus utilizând cel mai grav scor al durerii prin BPI și raportarea de către pacient a utilizării analgezicelor opioide) (vandetanib 49%, placebo 57%, RR 0,61, ÎÎ 97,5% 0,43-0,87, p <0,006: la 8 luni comparativ cu 3 luni). Nu au fost observate diferențe semnificative statistic pentru criteriul explorator final de evaluare a diareii (raportat ca frecvență a scaunului).

Statusul mutației RET în studiul 58

În Studiul 58, testarea mutației genei RET a fost realizată utilizând reacția PCR (*polymerase chain reaction*), pe baza analizei ARMS (*Amplification Refractory Mutation System*) pentru mutația M918T și a secvențializării directe a ADN pentru mutațiile de la nivelul exonilor 10, 11, 13, 14, 15 și 16 (locul mutației M918T) la toți pacienții cu NMT sporadic, unde ADN-ul a fost disponibil (297/298).

Cu toate acestea, statusul mutației RET nu a putut fi testat într-o proporție mare la pacienți (în principal din cauza rezultatelor indisponibile pentru determinarea secvențializării directe a ADN) iar rata răspunsului a fost într-o anumită măsură scăzută la pacienții cu status RET necunoscut, în comparație cu cei cu statusul de mutație RET pozitiv: 51,8% comparativ cu 35,9%. Într-o comparație de tip orb între utilizarea de vandetanib și administrarea de placebo, numai 2 pacienți tratați cu vandetanib au prezentat status RET negativ la nivelul tuturor celor cei 6 exoni și niciunul nu a demonstrat răspuns terapeutic.

A fost realizată o analiză *post-hoc* a statusului RET negativ la un subgrup, bazată pe absența mutației M918T din studiul pivot 58. S-a considerat că un pacient prezintă o mutație RET dacă a fost identificată fie o mutație M918T detectată prin analiza ARMS, fie o mutație RET la nivelul oricărui exon din interiorul tumorii. De fapt, la 79 de pacienți s-a identificat absența unei mutații M918T și nu a fost identificată nicio mutație RET la nivelul celorlalți 6 exoni testați, dar la 71 din acești pacienți secvențializarea celor 6 exoni a fost incompletă. Mutația M918T este cea mai frecventă mutație observată la pacienții cu NMT sporadic; cu toate acestea, nu se poate exclude faptul că unii pacienții testați RET negativ pentru mutația M918T ar putea fi pozitivi pentru mutația localizată în alți exoni.

Conform statusului RET (pozitiv, necunoscut și mutație negativă RET M918T) rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabel 4: Rezumatul constatărilor în ceea ce privește eficacitatea la un segment de pacienți conform statusului mutației RET

	Pacienți cu mutație RET documentată (n=187)	Pacienți fără mutație M918T și alte mutații netestate sau negative (n=79)*
Rata răspunsului obiectiv (braț de tratament cu vandetanib)	52%	35%
Criteriu final de evaluare a eficacității SFP RR interval de încredere (95%)	0,45 (0,26, 0,78)	0,57 (0,29, 1,13)

*Statusul mutației RET a fost obținut la momentul diagnosticului la majoritatea pacienților și este posibil să se fi modificat față de acel moment.

Eficacitate clinică la copii și adolescenți:

Un studiu de fază I/II monocentric, deschis, cu un singur braț (studiul IRUSZACT0098) a evaluat activitatea vandetanibului la 16 pacienți cu NMT ereditar avansat local, nerezecabil sau metastazat. Caracteristicile pacienților la includerea în studiu au fost următoarele: vârsta medie de 14,2 ani (interval 9-17 ani), 50% de sex feminin, 50% de sex masculin, 93,8% rasă albă, 26,7% rasă hispanică și 6,3% rasă neagră. La cei mai mulți pacienți (81,3%), s-a efectuat tiroidectomie parțială sau totală anterior înrolării în studiu. Doza inițială de vandetanib a fost de 100 mg/m² și zi pentru toți pacienții, cu excepția unui pacient care a început tratamentul cu doza de 150 mg/m² și zi. După ce au tolerat bine primele unul sau 2 cicluri de tratament (1 ciclu = 28 zile), pacienții rămași au continuat tratamentul cu doza de 100 mg/m². Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost RRO conform RECIST v 1.0. Rata de răspuns obiectiv observată a fost de 43,8%, dintre care toate au fost răspunsuri parțiale. 31,3% din pacienți au avut o boală stabilă timp de cel puțin 8 săptămâni. Rata de control a bolii, inclusiv cel mai bun răspuns sau boală stabilă >24 săptămâni a fost de 75,0%. În acest studiu, nu există experiență cu Caprelsa la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 8 ani.

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) va revizui informațiile noi cu privire la medicament în fiecare an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală de vandetanib, absorbția este lentă, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse, de regulă, după o durată cu valoarea mediană de 6 ore, într-un interval de 4-10 ore de la

administrare. Vandetanibul se acumulează de aproximativ 8 ori mai mult în cazul administrării de doze repetate, iar starea de echilibru este atinsă după aproximativ 2 luni.

Distribuție

Vandetanibul se leagă de albumina umană plasmatică și de alfa-1-acid-glicoproteină, legarea de proteine *in vitro* fiind de aproximativ 90%. În probele de plasmă *ex vivo*, provenite de la pacienți cu neoplasm colorectal, cu expunere la starea de echilibru obținută după administrarea a 300 mg o dată pe zi, procentul mediu de legare de proteinele plasmatică a fost de 93,7% (interval 92,2 - 95,7%).

Farmacocinetica vandetanibului administrat în doză de 300 mg la pacienții cu NMT este caracterizată printr-un volum de distribuție de aproximativ 7450 l.

Metabolizare

După administrarea orală de ¹⁴C- vandetanib, au fost detectați în plasmă, urină și materii fecale vandetanib nemodificat și metaboliții N-oxid-vandetanib și N-dezmetil-vandetanib. A fost considerat ca fiind un metabolit minor un glucuronoconjugat prezent numai în excreții. N-dezmetil-vandetanib este în principal produs de CYP3A4, iar N-oxid-vandetanib este produs de enzimele monooxigenaze care conțin gruparea flavin (FMO1 și FMO3). N-dezmetil-vandetanib și N-oxid-vandetanib se regăsesc în plasmă la concentrații de aproximativ 11% și, respectiv, de 1,4% din cele ale vandetanibului.

Eliminare

Farmacocinetica vandetanibului administrat în doză de 300 mg la pacienții cu NMT este caracterizată de un clearance de aproximativ 13,2 l/oră și un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 19 zile. După o perioadă de evaluare de 21 de zile, după administrarea unei doze unice de ¹⁴C-vandetanib, a fost recuperat un procent de aproximativ 69% din doza administrată, 44% în materiile fecale și 25% în urină. Eliminarea dozei administrate a fost lentă și se estimează continuarea eliminării și după cele 21 de zile, pe baza timpului de înjumătățire plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Un studiu farmacocinetic în cadrul căruia s-a administrat o doză unică la voluntari a indicat că expunerea la vandetanib este crescută (de până la 1,5, 1,6 și 2 ori) la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și severă, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.5).

Insuficiență hepatică

Un studiu farmacocinetic în cadrul căruia s-a administrat o doză unică la voluntari a indicat că insuficiența hepatică nu a influențat expunerea la vandetanib. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică sunt limitate (bilirubinemie mai mare de 1,5 ori limita superioară a valorilor normale) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Efectul alimentelor

Expunerea la vandetanib nu este influențată de ingestia de alimente.

Parametri farmacocinetici la copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici ai vandetanibului la copii și adolescenți cu NMT și vârsta cuprinsă între 9-17 ani au fost similari cu cei la adulți. Expunerea la vandetanib la copiii cu vârsta cuprinsă între 5-8 ani, cu indicații legate de gliom, a fost comparabilă cu cea la pacienții cu NMT și vârsta cuprinsă între 9-18 ani. Administrarea de doze de 100 mg/m² și zi din posologia indicată (în funcție de aria suprafeței corporale) la copii și adolescenți determină expuneri similare cu cele obținute la adulți la doze de 300 mg pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

Vandetanib nu a demonstrat niciun potențial mutagen sau clastogen.

În studiile de toxicitate cu doze repetate, cu durata de până la 9 luni, efectele observate au inclus emeza, scăderea ponderală și diareea la câini și displazie la nivelul fizei osoase la câinii tineri și la șobolanii cu cartilaje de creștere prezente. La șobolani, au fost observate efecte asupra dinților, rinichilor și pielii. Aceste rezultate s-au produs la concentrații plasmatiche relevante clinic, au fost în mare parte reversibile în decurs de 4 săptămâni de la încetarea administrării și au fost atribuite inhibării receptorilor factorului de creștere endotelială vasculară (RFCEV) sau RFCE.

Efectele observate în alte studii au inclus inhibarea genelor umane înrudite ether-à-go-go (hERG) curente și prelungirea intervalului QTc la câini. S-au observat creșteri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice la șobolani și câini. La șoareci, vandetanib a întârziat, dar nu a împiedicat vindecarea rănilor. De asemenea, vandetanib a prezentat dovezi de potențial fototoxic într-un test de citotoxicitate *in vitro*. La modelul animal de vindecare a rănilor, șoarecii la care s-a administrat vandetanib au avut rezistență cutanată la rupere redusă față de modelele de control. Acest rezultat sugerează că vandetanibul încetinește, dar nu oprește, vindecarea rănilor. Intervalul adecvat între întreruperea administrării de vandetanib și momentul unei intervenții chirurgicale electivă ulterioare, necesar pentru a evita riscul de afectare a vindecării, nu a fost determinat. În studiile clinice, un mic număr de pacienți au fost operați în timpul tratamentului cu vandetanib și nu au existat rapoartări referitoare la complicații ale vindecării rănilor.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Vandetanib nu a avut efect asupra fertilității la șobolanii masculi. Într-un studiu de fertilitate efectuat la femele, a existat o tendință către creșterea neregularității ciclului ovarian, o ușoară scădere a incidenței sarcinii și o creștere a pierderii implantărilor. Într-un studiu de toxicitate cu doze repetate efectuat la șobolani, a existat o scădere a numărului de corpi luteali în ovarele femelelor de șobolan la care s-a administrat vandetanib timp de o lună.

La șobolani, toxicitatea embriofetală a fost prezentă, fiind reprezentată de pierdere a fetoșilor, dezvoltare întârziată a fetoșilor, anomalii vasculare și osificare precoce a unor oase craniene. Într-un studiu cu privire la dezvoltarea pre și post-natală efectuat la șobolani, în cazul administrării în doze care au produs toxicitate maternă în timpul gestației și/sau lactației, vandetanibul a crescut numărul de avorturi și a redus creșterea postnatală a puilor. După administrarea la femelele de șobolan care alăptau, vandetanib a fost eliminat în lapte și regăsit în plasma puilor.

Carcinogenitate

Vandetanib nu a demonstrat niciun potențial carcinogen într-un studiu de carcinogenitate cu durata de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2. Un studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani, efectuat la șobolan a fost influențat negativ de supraviețuirea scăzută la grupul de femele cărora li s-au administrat doze mari, precum și de expunerea limitată a animalelor la vandetanib; cu toate acestea, la celelalte animale nu a fost observat nici un efect carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Celuloză microcristalină

Crospovidonă (tip A)

Povidonă (K29-32)

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol (300)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PVC/PVDC/Al, sigilate cu folie din aluminiu, fiecare conținând 30 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 februarie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 ianuarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE PENTRU AUTORIZAȚIA DE PUNERE PE PIAȚĂ CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa 1: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte lansării CAPRELSA în fiecare Stat Membru, Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va conveni împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului unui program educațional, inclusiv asupra canalelor de comunicare, modului de diseminare, și asupra altor aspecte ale programului.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare stat membru în care se comercializează CAPRELSA, toți profesioniști din domeniul sănătății (PDS) și pacienții/persoanele care îi îngrijesc, despre care se

anticipază că vor prescrie, elibera sau utiliza CAPRELSA, au acces la/vor primi **pachetul educațional**, care conține:

PDS

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP);
- Materialul educațional, care include:
 - Informații despre riscurile asociate cu administrarea CAPRELSA:
 - Prolungirea intervalului QTc și torsada vârfurilor
 - Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR)
 - Anomalii ale dezvoltării dentare și osoase la copii și adolescenți
 - Erori de medicație la copii și adolescenți.
 - Ghidul medicilor privind administrarea și monitorizarea la copii și adolescenți;
- Ghidul de administrare și monitorizare pentru copii și adolescenți și persoanele care îi îngrijesc;
- Prospectul cu informații pentru pacient;
- Cardul de alertă pentru pacient.

Pacienți / persoane care îi îngrijesc

- Ghidul de administrare și monitorizare pentru copii și adolescenți și persoanele care îi îngrijesc;
- Prospectul cu informații pentru pacient;
- Cardul de alertă pentru pacient.

Materialele educaționale pentru PDS trebuie să includă următoarele elemente cheie:

Prolungirea intervalului QTc și torsada vârfurilor

- CAPRELSA prelungeste intervalul QTc și poate provoca torsada vârfurilor și moarte subită
- Tratamentul cu CAPRELSA nu trebuie inițiat la pacienții:
 - al căror interval QTc pe ECG este mai mare de 480 msec;
 - care au sindrom de interval QTc prelungit congenital;
 - care au antecedente de torsada vârfurilor, cu excepția cazurilor în care toți factorii de risc care au contribuit la torsada vârfurilor au fost corecți;
- Necesitatea efectuării unei ECG și determinării concentrațiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu și ale hormonului de stimulare a glandei tiroidei (TSH), precum și momentele și situațiile când acestea trebuie efectuate;
- Pacienții care prezintă o singură valoare a intervalului QTc pe ECG de cel puțin 500 msec trebuie să oprească administrarea de CAPRELSA. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică, după ce revenirea intervalului QTc pe ECG la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată și corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost efectuată;
- Dacă intervalul QTc crește marcat, dar se menține sub 500 msec, se recomandă un consult cardiologic;
- Detalii cu privire la medicamentele a căror administrare concomitentă cu CAPRELSA este fie contraindicată, fie nerecomandată;
- Rolul și utilizarea cardului de alertă pentru pacient.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) cunoscut, de asemenea, ca sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (SLPR)

- SEPR trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie sau alterare a funcției mintale. La orice pacient care prezintă convulsii, confuzie sau alterarea funcției mintale, trebuie efectuat IRM craniu;
- Necesitatea de a sfătui pacienții cu privire la riscul de prelungire a intervalului QTc și de apariție a SEPR și de a îi informa cu privire la simptomele și semnele la care să fie atenți și ce acțiuni trebuie să întreprindă;
- Rolul și utilizarea Cardului de alertă pentru pacient.

Anomalii de dezvoltare dentară și osoasă la copii și adolescenți

- În studiile clinice efectuate la copii și adolescenți, s-a evidențiat faptul că vandetanibul nu afectează creșterea liniară;
- În studiile non-clinice, s-a demonstrat că vandetanibul are efecte negative asupra țesuturilor aflate în proces de creștere, care se bazează pe vascularizație, cum sunt dinții și cartilajele de creștere;
- La copii și adolescenți, este necesară monitorizarea atentă pentru apariția anomaliilor dentare și osoase.

Erori de medicație la copii și adolescenți

Ghidul medicilor privind administrarea și monitorizarea la copii și adolescenți trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Cum se calculează doza de Caprelsa la copii și adolescenți;
- Scheme de tratament în funcție de aria suprafeței corporale a pacientului, inclusiv reprezentarea vizuală a schemei de tratament cu administrare pentru două săptămâni, *per* aria suprafeței corporale;
- Cum se utilizează/administrează CAPRELSA;
- Instrucțiuni privind modul de utilizare a ghidului de administrare și monitorizare și a tabelului de urmărire zilnică pentru copii și adolescenți și persoanele care îi îngrijesc.

Ghidul de administrare și monitorizare pentru pacienți și persoanele care îi îngrijesc trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Ce este Caprelsa, ce tratează și cum se administrează;
- Cum se calculează doza de CAPRELSA;
- Care sunt reacțiile adverse asociate cu administrarea CAPRELSA și tipul de monitorizare necesară;
- Cum se utilizează tabelul de urmărire zilnică (inclusiv exemple de tabel de urmărire completat);
- Tabelul general de urmărire zilnică pentru 14 zile și copii goale ale tabelului de urmărire zilnică.

Cardul de alertă pentru pacient trebuie să includă următoarele elemente cheie:

- Informații despre riscurile de prelungire a intervalului QTc și de apariție a torsadei vârfurilor și a sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR);
- Semne sau simptome ale problemelor de siguranță și când să se adreseze unui PDS;
- Atenționare să nu oprească administrarea de CAPRELSA și să nu modifice doza fără a se adresa medicului prescriptor;
- Detalii de contact ale medicului care a prescris CAPRELSA.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Caprelsa la pacienții cu status de mutație RET negativ, DAPP trebuie să depună: - raportul studiului clinic pentru studiul D4200C00104, un studiu observațional care a inclus un braț retrospectiv în scopul evaluării raportului beneficiu/risc pentru vandetanib (Caprelsa) 300 mg la pacienții cu neoplasm medular tiroidian (NMT) simptomatic, agresiv, sporadic, nerezecabil, local avansat/metastazat și status de mutație RET negativ și status RET pozitiv. - reevaluarea eficacității tratamentului la pacienții cu status de mutație RET negativ, pe baza reanalizării probelor tumorale arhivate din studiul pivot D4200C00058.	În desfășurare – data de finalizare martie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CAPRELSA 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caprelsa 100 mg comprimate filmate
vandetanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vandetanib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/749/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Caprelsa 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CAPRELSA 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caprelsa 100 mg comprimate
vandetanib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CAPRELSA 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caprelsa 300 mg comprimate filmate
vandetanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține vandetanib 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/749/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Caprelsa 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18 IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER CAPRELSA 300 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Caprelsa 300 mg comprimate
vandetanib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Genzyme Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient
Caprelsa 100 mg comprimate filmate
Caprelsa 300 mg comprimate filmate
vandetanib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

În plus față de acest prospect, veți primi Cardul de alertă pentru pacient, care conține informații importante referitoare la siguranță, pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a vi se administra Caprelsa și în cursul tratamentului cu Caprelsa.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect și cardul de alertă pentru pacient. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Este important să purtați la dumneavoastră cardul de alertă pentru pacient, pe toată durata tratamentului.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Caprelsa și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Caprelsa
3. Cum să utilizați Caprelsa
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Caprelsa
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Caprelsa și pentru ce se utilizează

Caprelsa este un tratament pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 5 ani și peste, cu:

Cancer medular tiroidian care nu poate fi înlăturat prin intervenție chirurgicală sau care s-a răspândit în alte părți ale corpului.

Caprelsa acționează prin încetinirea creșterii de vase de sânge noi la nivelul tumorilor (cancerelor). Astfel, se întrerupe furnizarea de substanțe nutritive și de oxigen la nivelul tumorii. De asemenea, Caprelsa poate acționa direct asupra celulelor canceroase, omorându-le sau încetinindu-le creșterea.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Caprelsa

Nu luați Caprelsa:

- dacă sunteți alergic la vandetanib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6).
- dacă aveți de la naștere o problemă a inimii, numită „sindrom de interval QTc prelungit congenital”. Aceasta se observă pe electrocardiogramă (ECG).
- dacă alăptați.
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente: arsenic, cisapridă (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului), eritromicină administrată intravenos și moxifloxacină (utilizate pentru tratamentul infecției), toremifen (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân),

mizolastină (utilizată pentru tratamentul alergiilor), antiaritmice din Clasele IA și III (utilizate pentru controlul ritmului bătăilor inimii).

Nu luați Caprelsa dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Caprelsa, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă sunteți sensibil la soare. Unele persoane care iau Caprelsa devin mai sensibile la soare, ceea ce poate cauza arsuri solare. În timp ce luați Caprelsa, protejați-vă când ieșiți afară, utilizând întotdeauna creme cu factor de protecție solară și purtând haine pentru a evita expunerea la soare.
- Dacă aveți tensiune arterială mare.
- Dacă aveți sau ați avut un anevrism (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.
- Dacă este necesar să vi se efectueze o procedură chirurgicală. Este posibil ca medicul dumneavoastră să ia în considerare întreruperea administrării Caprelsa dacă urmează să vi se efectueze o procedură chirurgicală majoră, deoarece Caprelsa poate afecta vindecarea rănilor. Administrarea Caprelsa poate fi reluată odată ce rana s-a vindecat în mod corespunzător.
- Dacă aveți orice probleme cu rinichii.

Monitorizare a sângelui și a inimii dumneavoastră:

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă efectueze analize pentru a verifica valorile concentrațiilor de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a glandei tiroide (TSH) din sângele dumneavoastră, precum și pentru a evalua activitatea electrică a inimii cu un test numit electrocardiogramă (ECG). Trebuie să efectuați aceste teste:

- Înainte să începeți să luați Caprelsa
- Regulat în timpul tratamentului cu Caprelsa
- La 1, 3 și 6 săptămâni după începerea tratamentului cu Caprelsa
- La 12 săptămâni după începerea tratamentului cu Caprelsa
- La fiecare 3 luni după aceea
- Dacă medicul dumneavoastră sau farmacistul vă modifică doza de Caprelsa
- Dacă începeți să luați medicamente care vă afectează inima
- Conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Copii

Caprelsa nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 5 ani.

Caprelsa împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală și preparate pe bază de plante. Aceste informații sunt necesare deoarece Caprelsa poate modifica modul în care acționează anumite medicamente și unele medicamente pot avea un efect asupra Caprelsa.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicină, rifampicină și moxifloxacină (medicamente utilizate în tratamentul infecțiilor)
- carbamazepină și fenobarbital (utilizate pentru controlul convulsiilor)
- ondansetron (utilizat în tratamentul stărilor de greață și vărsăturilor)
- cisapridă (utilizată în tratamentul arsurilor în capul pieptului), pimozidă (utilizată în tratamentul mișcărilor necontrolate, repetate, ale corpului și izbucnirilor verbale) și halofantrină și lumefantrină (utilizate în tratamentul malariei)
- metadonă (utilizată pentru tratamentul dependenței), haloperidol, clorpromazină, sulpiridă, amisulpridă și zuclopentixol (utilizate pentru tratamentul bolilor mintale)
- pentamidină (utilizată pentru tratamentul infecției)

- antagoniști ai vitaminei K și dabigatran, adesea cunoscute ca „medicamente de subțiere a sângelui”
- ciclosporină și tacrolimus (utilizate în tratamentul respingerii unui transplant), digoxină (utilizat în tratamentul dereglărilor ritmului bătăilor inimii) și metformină (utilizată pentru a ține sub control cantitatea de zahăr din sânge)
- inhibitori ai pompei de protoni (utilizați în tratamentul arsurilor în capul pieptului).

Veți găsi aceste informații și în Cardul de alertă pentru pacient pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră. Este important să păstrați acest Card de alertă și să-l arătați partenerului/partenerii dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Caprelsa. Această informație este necesară deoarece Caprelsa poate afecta copilul nenăscut. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre beneficiile și riscurile administrării Caprelsa în această perioadă.

- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente când urmați tratament cu Caprelsa și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de Caprelsa.

Pentru siguranța copilului dumneavoastră, nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Caprelsa.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se recomandă prudență înainte de a conduce vehiculele sau de a folosi utilaje. Aveți în vedere faptul că Caprelsa vă poate face să vă simțiți obosit, slăbit sau poate cauza încetățarea vederii.

3. Cum să utilizați Caprelsa

Administrare la adulți

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată este de 300 mg în fiecare zi.
- Luați Caprelsa la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Caprelsa poate fi luat cu sau fără alimente.

Administrare la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Caprelsa trebuie să îi administrați copilului dumneavoastră. Doza de Caprelsa administrată va depinde de greutatea și înălțimea copilului dumneavoastră. Doza totală zilnică la copii și adolescenți nu trebuie să depășească 300 mg. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie sub formă de doză unică zilnică, fie de doză administrată în fiecare a doua zi sau sub forma unei scheme de 7 zile care se repetă, așa cum vă este indicat în ghidul de administrare care v-a fost înmănat de către medic. Este important să păstrați ghidul de administrare și să îl arătați persoanei care vă îngrijește.

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului

Dacă aveți dificultăți la înghițirea comprimatului, îl puteți amesteca cu apă, după cum urmează:

- Luați o jumătate de pahar cu apă plată (necarbonată). Utilizați numai apă – nu utilizați alte lichide.
- Puneți comprimatul în apă.
- Amestecați până când comprimatul s-a dispersat în apă. Poate dura în jur de 10 minute.
- Apoi, beți lichidul imediat.

Pentru a vă asigura că nu a mai rămas medicament, umpleți din nou paharul pe jumătate cu apă și beți.

Dacă prezentați reacții adverse

Dacă prezentați reacții adverse, spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate spune să luați Caprelsa într-o doză mai mică sau mai mare (cum ar fi două comprimate de 100 mg sau un comprimat de 100 mg). De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate prescrie alte medicamente care să vă ajute la controlarea reacțiilor adverse. Reacțiile adverse la Caprelsa sunt enumerate la punctul 4.

Dacă utilizați mai mult Caprelsa decât trebuie

Dacă ați utilizat mai mult Caprelsa decât vi s-a prescris, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau mergeți la spital.

Dacă uitați să utilizați Caprelsa

Dacă uitați să luați un comprimat, ceea ce aveți de făcut depinde de cât timp mai este până la administrarea următoarei doze.

- **Dacă mai sunt 12 ore sau mai mult până la administrarea următoarei doze:** luați comprimatul uitat imediat ce vă aduceți aminte. Apoi luați doza următoare, la ora obișnuită.
- **Dacă mai sunt mai puțin de 12 ore până la administrarea următoarei doze:** nu mai luați doza uitată. Apoi luați doza următoare, la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă (două doze în același timp) pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate spune să luați Caprelsa într-o doză mai mică. De asemenea, vă poate prescrie alte medicamente care să vă ajute în controlarea reacțiilor adverse.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse – puteți necesita tratament medical de urgență:

- Leșin, amețeli sau modificări ale ritmului bătăilor inimii. Acestea pot fi semnele unei modificări ale activității electrice a inimii dumneavoastră. Sunt observate la 8% din persoanele care iau Caprelsa pentru cancer medular tiroidian. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați Caprelsa într-o doză mai mică sau să opriți administrarea de Caprelsa. Caprelsa a fost asociat mai puțin frecvent cu modificări ale ritmului bătăilor inimii care pun în pericol viața.
- Reacții severe la nivelul pielii, care afectează suprafețe mari de pe corpul dumneavoastră. Semnele pot include înroșire, durere, ulcerații, vezicule și descumare la nivelul pielii. De asemenea, pot fi afectate buzele, nasul, ochii și organele genitale. Aceste reacții pot fi frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane) sau mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane), în funcție de tipul de reacție la nivelul pielii.
- Diaree severă.
- Senzație de lipsă de aer gravă sau agravare bruscă a senzației de lipsă de aer, posibil însoțită de tuse sau temperatură mare (febră). Aceasta poate însemna că aveți o inflamație la nivelul plămânilor, numită „boală pulmonară interstițială”. Această afecțiune este mai puțin frecventă (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane), dar poate pune viața în pericol.
- Convulsii, dureri de cap, stare de confuzie sau dificultăți de concentrare. Acestea pot fi semnele unei afecțiuni numite SLPR (sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă). Aceste semne dispar, de obicei, când tratamentul cu Caprelsa este oprit. SLPR apare mai puțin frecvent (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus.

Alte reacții adverse includ:

Foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 persoane)

- Diaree. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a trata această tulburare. Dacă diareea devine severă, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.
- Durere abdominală.
- Erupecie trecătoare pe piele sau acnee.
- Depresie.
- Epuizare.
- Senzație de rău (greață).
- Indigestie (dispepsie).
- Afectări ale unghiilor.
- Stare de rău (vărsături).
- Pierdere a poftei de mâncare (anorexie).
- Stare de slăbiciune (astenie).
- Tensiune arterială mare. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru a trata această tulburare.
- Durere de cap.
- Oboseală.
- Dificultăți la adormire (insomnie).
- Inflamare a mucoasei nazale.
- Inflamare a căilor respiratorii principale care duc la plămâni.
- Infecții ale căilor respiratorii superioare.
- Infecții ale tractului urinar.
- Amorțeli sau furnicături la nivelul pielii.
- Senzații anormale la nivelul pielii.
- Amețeli.
- Durere.
- Umflare cauzată de excesul de lichid (edem).
- Pietre sau depozite de calciu la nivelul tractului urinar (nefrolitiază).
- Vedere încețoșată, inclusiv ușoare modificări la nivelul ochilor, care pot duce la încețoșarea vederii (opacități corneene).
- Sensibilitate a pielii la soare. În timp ce luați Caprelsa, protejați-vă când ieșiți afară, utilizând întotdeauna loțiuni antisolare și purtând haine pentru a evita expunerea la soare.

Frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 persoane)

- Deshidratare.
- Tensiune arterială mare severă.
- Pierdere în greutate.
- Accident vascular cerebral sau alte afecțiuni în care creierul este posibil să nu primească suficient sânge.
- Un tip de erupție pe piele care afectează mâinile și picioarele (sindrom palmo-plantar).
- Inflamație la nivelul gurii (stomatită).
- Uscăciune a gurii.
- Pneumonie.
- Toxine în sânge, ca o complicație a infecției.
- Gripă.
- Inflamație a vezicii urinare.
- Inflamație a sinusurilor.
- Inflamație a corzilor vocale (laringe).
- Inflamație a unui folicul, în special a foliculului pilos.
- Furuncul.
- Infecție fungică.
- Infecție la nivelul rinichilor.
- Pierdere a lichidelor din corp (deshidratare).

- Anxietate.
- Tremurături.
- Somnolență.
- Leșin.
- Senzație de instabilitate.
- Creșterea a presiunii la nivelul ochiului (glaucom).
- Tuse cu sânge.
- Inflamație a țesutului pulmonar.
- Dificultăți la înghițire.
- Constipație.
- Inflamare a mucoasei gastrice (gastrită).
- Sângerare gastrointestinală.
- Calculi biliari (colecistită).
- Urinare dureroasă.
- Insuficiență renală.
- Urinare frecventă.
- Dorință urgentă de a urina.
- Febră.
- Sângerări nazale (epistaxis).
- Uscăciune a ochilor.
- O iritație a ochilor (conjunctivită).
- Afectare a vederii.
- Vedere cu halou.
- Vederea unor puncte luminoase în câmpul vizual (fotopsie).
- Tulburări ale corneei, un înveliș al ochiului (keratopatie).
- Un tip de diaree (colită).
- Cădere a părului de pe cap sau corp (alopecie).
- Modificări ale gustului alimentelor (disgeuzie).

Mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 persoane)

- Insuficiență cardiacă.
- Inflamație a apendicelui (apendicită).
- Infecție bacteriană.
- Inflamare a diverticulilor (pungi mici, proeminente, care se pot forma în sistemul dumneavoastră digestiv).
- Infecții bacteriene ale pielii.
- Abscese ale peretelui abdominal.
- Malnutriție.
- Conracții involuntare ale mușchilor (convulsii).
- Conracții musculare care alternează rapid, cu perioade de relaxare (clonii).
- Umflare a creierului.
- Opacifiere a cristalinului, o lentilă de la nivelul ochiului.
- Tulburări ale frecvenței și ritmului bătăilor inimii.
- Pierdere a funcției inimii.
- Funcționare necorespunzătoare a plămânilor.
- Pneumonie cauzată de inspirarea de particule străine în plămâni.
- Obstrucție a intestinului.
- Gaură în intestin.
- Incapacitate de a vă controla mișcările intestinului.
- Culoare anormală a urinei.
- Lipsă a urinei.
- Incapacitate de vindecare corectă a rănilor.
- Inflamație a pancreasului (pancreatită).
- Apariție de vezicule pe piele (dermatită buloasă).

Frecvență: necunoscută

Lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră).

Următoarele reacții adverse se pot identifica la testele pe care este posibil să vi le efectueze medicul dumneavoastră:

- Prezența de proteine sau sânge în urină (apar într-un test de urină).
- Modificări ale ritmului bătăilor inimii (apar pe ECG). Medicul dumneavoastră vă poate spune să întrerupeți tratamentul cu Caprelsa sau să luați Caprelsa într-o doză mai mică.
- Anomalii la nivelul ficatului sau pancreasului (apar în testele de sânge). Aceste modificări nu produc de obicei simptome, dar medicul dumneavoastră poate dori să le monitorizeze.
- Concentrații scăzute de calciu în sânge. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă prescrie sau să vă modifice tratamentul cu hormon tiroidian.
- Scădere a concentrațiilor potasiului în sânge.
- Creștere a concentrațiilor calciului în sânge.
- Creștere a concentrațiilor glucozei în sânge.
- Scădere a concentrațiilor sodiului în sânge.
- Diminuare a funcției tiroidiene.
- Creștere a numărului de globule roșii din sânge.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți **imediat** medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Caprelsa

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații**Ce conține Caprelsa**

- Substanța activă este vandetanibul. Fiecare comprimat conține vandetanib 100 mg sau 300 mg.
- Celelalte componente sunt hidrogenofosfat de calciu dihidrat, celuloză microcristalină, crospovidonă (tip A), povidonă (K29-32), stearat de magneziu, hipromeloză, macrogol și dioxid de titan (E171).

Cum arată Caprelsa și conținutul ambalajului

Caprelsa 100 mg este un comprimat filmat rotund, de culoare albă, marcat cu ‘Z100’ pe una dintre fețe.

Caprelsa 300 mg este un comprimat filmat cu formă ovală, biconvex, de culoare albă, marcat cu ‘Z300’ pe una dintre fețe.

Caprelsa este ambalat în blistere care conțin 30 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Olanda

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien/

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

България

SwiXX Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Nederland

Genzyme Europe B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Danmark

sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Eesti

SwiXX Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

France

sanofi-aventis France
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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>