ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 100 mg tabletki powlekane
Caprelsa 300 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Caprelsa 100 mg tabletki
Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg wandetanibu.

Caprelsa 300 mg tabletki
Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg wandetanibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Caprelsa 100 mg tabletki
Tabletka Caprelsa 100 mg jest okrągła, dwuwypukła, biała z wytłoczeniem "Z100" na jednej stronie.

Caprelsa 300 mg tabletki
Tabletka Caprelsa 300 mg jest owalna, dwuwypukła, biała z wytłoczeniem "Z300" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy (*ang. Medullary Thyroid Cancer* - MTC) z mutacją RET (*ang.* R*earranged During Transfection*).

Produkt Caprelsa jest wskazany u dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży w wieku 5 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć i nadzorować lekarz z doświadczeniem w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy oraz w prowadzeniu terapii z zastosowaniem leków przeciwnowotworowych, a także doświadczony w interpretacji elektrokardiogramu (zapisu EKG).

Status mutacji RET (*ang. rearranged during transfection*)
Ponieważ aktywność produktu leczniczego Caprelsa, na podstawie dostępnych danych, uważana jest za niewystarczającą u pacjentów bez zidentyfikowanej mutacji RET, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Caprelsa należy potwierdzić obecność mutacji RET za pomocą zwalidowanego testu. Przy ustalaniu statusu mutacji RET próbki tkanki powinny być pobrane w miarę możliwości w czasie raczej rozpoczynania leczenia niż diagnozy.

Dawkowanie u dorosłych pacjentów w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy
Zalecana dawka to jedna tabletka 300 mg raz na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.

Jeśli dawka zostanie pominięta, należy ją przyjąć, kiedy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Dostosowanie dawkowania u dorosłych pacjentów w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy
Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest wnikliwa ocena odstępu QTc w zapisie EKG.
W przypadku zdarzenia 3. stopnia według wspólnej terminologii kryteriów dla działań niepożądanych (CTCAE) lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie wandetanibu, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub ulegną poprawie do stopnia 1. w skali CTCAE (patrz punkt 4.4), wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce. Jeżeli to konieczne, dobowa dawka 300 mg może zostać zmniejszona do 200 mg (2 tabletki po 100 mg) lub do 100 mg. Stan pacjenta musi być odpowiednio kontrolowany. Ze względu na 19-dniowy okres półtrwania leku, działania niepożądane, w tym wydłużony odstęp QTc, mogą nie ustępować w krótkim czasie (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u dzieci i młodzieży w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy
Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy prowadzić na podstawie wskaźnika powierzchni ciała wyrażonego w mg/m^2 (pc.). Dzieci i młodzież leczone produktem leczniczym Caprelsa oraz ich opiekunowie muszą otrzymać szczegółowe informacje dotyczące dawkowania, należy ich poinformować o prawidłowym dawkowaniu podczas pierwszego zlecenia przyjmowania leku oraz podczas każdej kolejnej zmiany dawkowania. Rekomendowany schemat dawkowania i modyfikacje dawki zaprezentowano w Tabeli 1.

Tabela 1: Nomogram dawkowania u dzieci i młodzieży w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy

pc. (m^2)	Dawka początkowa (mg)[a]	Zwiększenie dawki (mg) gdy dawka początkowa dobrze tolerowana po 8 tygodniach leczenia	Redukcja dawki (mg)[c]
0,7 - <0,9	100 co drugi dzień	100 na dobę	-
0,9 - <1,2	100 na dobę	Schemat 7 dniowy: 100-200-100-200-100-200-100	100 co drugi dzień
1,2 - <1,6	Schemat 7 dniowy: 100-200-100-200-100-200-100	200 na dobę	100 na dobę
≥ 1,6	200 na dobę	300 na dobę	Schemat 7 dniowy: 100-200-100-200-100-200-100

[a] Dawka początkowa to dawka od której powinno się rozpocząć leczenie.
[b] W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży nie stosowano wandetanibu w dawkach większych niż 150 mg/m^2 pc.
[c] Pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane wymagające zmniejszenia dawki, powinni przerwać stosowanie wandetanibu na przynajmniej tydzień. Można wznowić dawkowanie w zmniejszonej dawce od momentu całkowitego ustąpienia działań niepożądanych.

Dostosowanie dawkowanie u dzieci i młodzieży w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy
- W przypadku zdarzenia 3. stopnia według wspólnej terminologii kryteriów dla działań niepożądanych (CTCAE) lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie wandetanibu, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub ulegną poprawie do stopnia 1. w skali CTCAE, wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce.
- Pacjenci przyjmujący dawkę początkową ([a] w Tabeli 1), powinni wznowić leczenie w zmniejszonej dawce ([c] w Tabeli 1).
- Pacjenci przyjmujący zwiększoną dawkę ([b] w Tabeli 1), powinni wznowić leczenie w dawce początkowej ([a] w Tabeli 1). W przypadku zdarzenia 3. stopnia w skali CTCAE lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy przynajmniej tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Caprelsa, a kiedy objawy toksyczności ustąpią lub

ulegną poprawie do stopnia 1. w skali CTCAE, wznowić jego stosowanie w zmniejszonej dawce ([c] w Tabeli 1).
- W przypadku zdarzenia 3. stopnia w skali CTCAE lub większej toksyczności lub wydłużenia odstępu QTc (w zapisie EKG), należy zaprzestać stosowania wandetanibu.

Stan pacjenta musi być odpowiednio kontrolowany. Ze względu na 19-dniowy okres półtrwania leku, działania niepożądane, w tym wydłużony odstęp QTc, mogą nie ustępować w krótkim czasie (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia
Wandetanib można podawać do momentu progresji choroby lub do momentu gdy korzyści z kontynuacji leczenia nie przewyższają już jej ryzyka, tym samym należy wziąć pod uwagę nasilenie działań niepożądanych (patrz punkt 4.8) w odniesieniu do stopnia klinicznej stabilizacji guza.

Szczególne grupy pacjentów
Dzieci i młodzież
Nie należy podawać produktu leczniczego Caprelsa dzieciom w wieku poniżej 5 lat. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Caprelsa u dzieci w wieku poniżej 5 lat nie były oceniane. Nie ma dostępnych danych. Nie ma doświadczenia w leczeniu dzieci, w wieku poniżej 9 lat z dziedzicznym rakiem rdzeniastym tarczycy (patrz punkt 5.1). Pacjenci w wieku 5-18 lat powinni przyjmować dawkę według nomogramu w Tabeli 1. Wandetanib w dawce większej niż 150 mg/m^2 pc. nie był stosowany w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawki początkowej nie jest konieczna. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania wandetanibu u pacjentów w wieku powyżej 75 lat z rdzeniastym rakiem tarczycy.

Zaburzenia czynności nerek u dorosłych pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy
Badanie farmakokinetyczne przeprowadzone u ochotników z łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wykazało, że ekspozycja na wandetanib po podaniu pojedynczej dawki wzrasta 1,5-krotnie, 1,6-krotnie oraz 2-krotnie odpowiednio u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi (klirens kreatyniny ≥ 30 do < 50 ml/min) oraz ciężkimi (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek na początku badania (patrz punkt 5.2). Z danych klinicznych wynika, że u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek zmiana początkowej dawki leku nie jest wymagana. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania dawki 300 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek: u pięciu spośród sześciu pacjentów dawka musiała zostać zmniejszona do 200 mg z powodu działania niepożądanego, wydłużenia odstępu QT. Dawka początkowa powinna zostać zmniejszona do 200 mg u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże bezpieczeństwo i skuteczność dawki 200 mg nie zostały określone (patrz punkt 4.4). Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania go u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Zaburzenia czynności nerek u dzieci i młodzieży z rdzeniastym rakiem tarczycy
Brak doświadczenia w stosowaniu wandetanibu u dzieci i młodzieży z rdzeniastym rakiem tarczycy.Na podstawie dostępnych danych dotyczących dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:
- Zmiana początkowej dawki leku nie jest zalecana u dzieci i młodzieży z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.
- Zmniejszona dawka, jak określono w Tabeli 1, powinna być stosowana u dzieci i młodzieży z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Wymagana jest indywidualna kontrola lekarza, szczególnie u dzieci i młodzieży z niskim wskaźnikiem powierzchni ciała (pc.).
- Wandetanib nie jest zalecany u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy referencyjnej (ang. *Upper Limit of Reference Range* - ULRR), to kryterium nie ma zastosowania w przypadku choroby Gilberta oraz stężeń aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej przekraczających 2,5-krotnie górną granicę normy referencyjnej, lub przekraczających 5-krotnie górną granicę normy referencyjnej jeśli zostaną uznane przez lekarza za związane z przerzutami do wątroby), ponieważ istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone (patrz punkt 4.4).

Dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych wśród ochotników wskazują, że zmiana dawki początkowej nie jest wymagana u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Caprelsa jest przeznaczony do stosowania doustnego. W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletkę zawierającą wandetanib można rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę wrzucić do wody, nie kruszyć, mieszać do rozpuszczenia (około 10 minut) a uzyskaną mieszaninę natychmiast wypić. Jakiekolwiek pozostałości w szklance należy wymieszać z połową szklanki wody i wypić. Płyn może być również podawany poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Wrodzony zespół wydłużonego odstępu QTc.
- Pacjenci z czasem trwania odstępu QTc przekraczającym 480 ms.
- Jednoczesne stosowanie wandetanibu z następującymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że również wydłużają odstęp QTc i (lub) indukują występowanie zespołu Torsades de pointes: arszenik, cyzapryd, dożylnie podawana erytromycyna, toremifen, mizolastyna, moksyfloksacyna, leki przeciwarytmiczne klas IA oraz III) (patrz punkt 4.5).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wobec możliwych zagrożeń związanych z przyjmowaniem wandetanibu istotne jest, aby stosowanie leczenia tym lekiem było ograniczone do pacjentów, którzy rzeczywiście jego potrzebują, tj. do pacjentów z chorobą objawową o agresywnym przebiegu. Choroba wyłącznie objawowa lub wyłącznie postępująca nie jest wystarczającym wskazaniem do wdrożenia leczenia wandetanibem. Tempo zmian poziomów biomarkerów, takich jak kalcytonina (skrót ang. CTN) i (lub) antygen karcynoembrionalny (skrót ang. CEA), a także tempo zmiany objętości guza określone w toku wnikliwej obserwacji stanu pacjenta mogą pomóc nie tylko w wyborze pacjentów rzeczywiście potrzebujących leczenia, ale także mogą ułatwić określenie optymalnego momentu rozpoczęcia leczenia wandetanibem.

Wydłużenie odstępu QTc i Torsades de pointes
Ze stosowaniem wandetanibu w dawce 300 mg związane jest znaczne i zależne od stężenia leku wydłużenie odstępu QTc (średnio o 28 ms, mediana 35 ms). Występowanie pierwszych zdarzeń wydłużenia odstępu QTc stwierdzano najczęściej w pierwszych trzech miesiącach leczenia, ale i po tym czasie stwierdzano je po raz pierwszy. Okres półtrwania wandetanibu (wynoszący 19 dni) sprawia, że ocena momentu wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest szczególnie problematyczna

(patrz punkt 4.8). Po zastosowaniu dawki dobowej 300 mg w terapii raka rdzeniastego tarczycy w badaniu klinicznym fazy III wydłużenie odstępu QTc w EKG powyżej 500 ms było obserwowane u 11% pacjentów. Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG wydaje się zależne od dawki.
U pacjentów otrzymujących wandetanib w dawce dobowej 300 mg niezbyt często obserwowano występowanie Torsades de pointes i tachykardii komorowej. Ryzyko wystąpienia Torsades może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.8).

Nie wolno rozpoczynać stosowania wandetanibu u pacjentów, u których czas trwania odstępu QTc w zapisie EKG jest dłuższy niż 480 ms. Wandetanibu nie należy stosować u pacjentów z Torsades de pointes w wywiadzie. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania wandetanibu u pacjentów z arytmią komorową lub po niedawno przebytym zawale mięśnia sercowego.

Należy wykonać badanie EKG, określić stężenie potasu, wapnia i magnezu w surowicy oraz poziom hormonu tyreotropowego (TSH) w momencie rozpoczęcia leczenia, po 1, 3, 6 oraz 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące przez co najmniej rok po zakończeniu leczenia. Taki schemat powinien być zastosowany w okresie po zmniejszeniu dawek na skutek wydłużenia odstępu QTc oraz po wstrzymaniu stosowania przez więcej niż 2 tygodnie. Badania EKG i badania krwi należy wykonywać, kiedy występują wskazania kliniczne w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu. Należy kontynuować częste kontrolowanie odstępów QTc w zapisie EKG.

Stężenie potasu w surowicy, stężenie magnezu i wapnia w surowicy powinno być utrzymywane w prawidłowym zakresie, aby zmniejszyć ryzyko wydłużenia odstępu QTc w zapisie EKG. Dodatkowe monitorowanie odstępu QTc, stężeń elektrolitów oraz czynności nerek są wymagane szczególnie w przypadku wystąpienia biegunki, nasilenia biegunki/odwodnienia, w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej i (lub) zaburzeń czynności nerek. Jeśli odstęp QTc ulega znacznemu wzrostowi, ale utrzymuje się poniżej 500 ms, trzeba zasięgnąć porady kardiologa.

Stosowanie wandetanibu jednocześnie z substancjami znanymi z ich wpływu na wydłużanie odstępu QTc w EKG, jest przeciwwskazane lub nie jest zalecane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie wandetanibu i ondansetronu nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, u których pojedyncza wartość skorygowanego odstępu QTc w zapisie EKG jest ≥ 500 ms, powinni przerwać stosowanie wandetanibu. Przyjmowanie leku można wznowić od zmniejszonej dawki po potwierdzonym powrocie czasu trwania odstępu QTc do wartości sprzed leczenia i skorygowaniu ewentualnych zaburzeń równowagi elektrolitowej.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior reversible encephalopathy syndrome* - PRES lub *Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome* - RPLS)
Zespół PRES jest zespołem podkorowego obrzęku naczyniopochodnego diagnozowanym przy użyciu obrazowania mózgu metodą rezonansu magnetycznego (skrót ang. MRI), który był obserwowany niezbyt często w toku leczenia wandetanibem w skojarzeniu z chemioterapią. Zespół PRES był również obserwowany u pacjentów otrzymujących wandetanib w monoterapii. Wystąpienie tego zespołu powinno być brane pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, bólem głowy, zaburzeniami widzenia, splątaniem lub zaburzeniami stanu psychicznego. Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego powinno być brane pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, splątaniem lub zaburzeniami stanu psychicznego.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs) oraz inne reakcje skórne
Ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCARs) , obejmujące toksyczną nekrolizę naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) oraz zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane w związku z leczeniem wandetanibem. W momencie przepisywania produktu leczniczego należy poinformować pacjentów o

objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. W przypadku podejrzewania SJS lub TEN należy przerwać podawanie wandetanibu oraz skierować pacjenta do wyspecjalizowanego oddziału w celu diagnozy i leczenia. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN, należy na stałe przerwać stosowanie wandetanibu i rozważyć alternatywne leczenie (w zależności od potrzeb).

U pacjentów, którzy otrzymywali wandetanib, obserwowano reakcje nadwrażliwości na światło. Należy zachować ostrożność podczas ekspozycji na światło słoneczne poprzez stosowanie ubrań ochronnych i (lub) filtrów przeciwsłonecznych ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznych związanych ze stosowaniem wandetanibu.

W przypadku reakcji skórnych łagodnych do umiarkowanych wystarczające może być leczenie objawowe, zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku.

Biegunka
Biegunka może być objawem związanym z chorobą podstawową, jak również jest możliwym działaniem niepożądanym wandetanibu. Do leczenia biegunki zalecane jest stosowanie standardowych środków przeciwbiegunkowych. Należy częściej kontrolować odstęp QTc i stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (stopień 3.-4. CTCAE), należy przerwać stosowanie wandetanibu dopóki biegunka nie ustąpi. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia biegunki leczenie należy wznowić stosując zmniejszoną dawkę leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie
Należy zachować ostrożność podczas stosowania wandetanibu u pacjentów z przerzutami do mózgu, ponieważ opisywano przypadki krwawienia śródczaszkowego.

Niewydolność serca
U pacjentów przyjmujących wandetanib obserwowano występowanie niewydolności serca.
U pacjentów z niewydolnością serca konieczne może być tymczasowe lub całkowite zaprzestanie stosowania leczenia. Niewydolność serca może mieć charakter nieodwracalny i nie ustępować po zaprzestaniu przyjmowania wandetanibu. W niektórych przypadkach dochodziło do zgonu.

Nadciśnienie
U pacjentów leczonych wandetanibem obserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym przełomu nadciśnieniowego. Z tego powodu pacjentów należy monitorować i odpowiednio kontrolować. Jeżeli nadciśnienie krwi nie może być właściwie kontrolowane za pomocą leków, nie należy wznawiać leczenia wandetanibem do czasu uzyskania klinicznej kontroli nadciśnienia tętniczego. Może być konieczne zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.8).

Utrudnione gojenie ran
Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ wandetanibu na gojenie ran. U pacjentów przyjmujacych inhibitory szlaku VEGF mogą wystąpić zaburzenia gojenia ran i zgłaszano je u pacjentów stosujących wandetanib. Przed planowanym zabiegiem chirurgicznym należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia wandetanibem na co najmniej 4 tygodnie, w oparciu o indywidualny stosunek korzyści i ryzyka, chociaż dowody świadczące o optymalnym czasie trwania przerwy w leczeniu przed zaplanowanym zabiegiem chirurgicznym są bardzo ograniczone. Decyzja o wznowieniu leczenia wandetanibem po dużym zabiegu chirurgicznym powinna być określona na podstawie oceny klinicznej właściwego gojenia rany.

Martwica kości
U pacjentów leczonych wandetanibem zgłaszano przypadki martwicy kości, w tym martwicy kości szczęki. Niektóre przypadki dotyczyły pacjentów, którzy wcześniej lub jednocześnie stosowali leczenie antyresorpcyjne kości. Przed rozpoczęciem leczenia wandetanibem oraz okresowo podczas terapii należy wykonywać badanie jamy ustnej. Należy poinformować pacjentów o zasadach higieny

jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie wandetanibem należy przerwać na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem stomatologicznym lub inwazyjną procedurą dentystyczną, szczególnie u pacjentów stosujących leki powiązane z martwicą kości, takie jak bisfosfoniany. W przypadku wystąpienia martwicy kości należy rozważyć przerwanie leczenia wandetanibem (patrz punkt 4.8).

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania wandetanibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów leczonych wandetanibem zgłaszano występowanie zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Może być konieczne wstrzymanie stosowania, dostosowanie dawki lub zaprzestanie stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Ekspozycja na wandetanib jest zwiększona u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≥30 do <50 ml/min) należy zmniejszyć dawkę początkową wandetanibu do 200 mg oraz ściśle monitorować odstęp QT.

Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens poniżej 30 ml/min)(patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2). Nie ma dostępnych informacji dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializy.

Zaburzenia czynności wątroby
Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy), ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały ustalone. Dane farmakokinetyczne pochodzące z badań przeprowadzonych wśród ochotników wskazują, że nie jest wymagana zmiana dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
U pacjentów leczonych wandetanibem często występuje zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej. W większości przypadków aktywność wraca do normy podczas kontynuowania terapii, w innych przypadkach zwykle w ciągu 1-2 tygodni po przerwaniu terapii. Zaleca się okresowe kontrole aktywności aminotransferazy alaninowej.

Śródmiąższowa choroba płuc
U pacjentów przyjmujących wandetanib obserwowano występowanie śródmiąższowej choroby płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym. Jeżeli u pacjenta występują objawy ze strony układu oddechowego, takie jak: duszność, kaszel i gorączka, należy przerwać leczenie wandetanibem i natychmiast przeprowadzić odpowiednie badania. W przypadku potwierdzenia śródmiąższowej choroby płuc należy całkowicie przerwać stosowanie wandetanibu i podjąć odpowiednie leczenie.

Substancje indukujące CYP3A4
Należy unikać jednoczesnego stosowania wandetanibu z substancjami silnie indukującymi CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, dziurawiec, karbamazepina, fenobarbital) (patrz punkt 4.5).

Stężenie kalcytoniny poniżej 500 pg/ml
Korzyści ze stosowania wandetanibu u pacjentów, u których stężenie kalcytoniny jest mniejsze niż 500 pg/ml nie zostały określone i dlatego stosowanie leku w tej grupie pacjentów należy dokładnie rozważyć ze względu na możliwe zagrożenia związane z leczeniem wandetanibem.

Dzieci i młodzież
W klinicznym badaniu pediatrycznym przeprowadzonym podczas stosowania wandetanibu we wszystkich kontrolnych pomiarach wzrostu dzieci i młodzieży wykazano liniowy przyrost wzrostu w badanej populacji. Jednakże długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta
Wszyscy lekarze przepisujący produkt Caprelsa muszą zapoznać się z Informacjami dla lekarza i Wytycznymi dotyczącymi postępowania. Lekarz powinien przedyskutować z pacjentem zagrożenia związane z leczeniem produktem Caprelsa i przekazać pacjentowi Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne
Wpływ wandetanibu na inne produkty lecznicze
U osób zdrowych ekspozycja na midazolam (będący substratem dla CYP3A4) nie ulegała zmianom podczas jego podawania jednocześnie z pojedynczą dawką wandetanibu 800 mg.

Wandetanib jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (ang. OCT2). U osób zdrowych z genami typu „dzikiego" kodującymi OCT2 - $AUC_{(0-t)}$ oraz C_{max} metforminy (będącej substratem dla OCT2) były zwiększone odpowiednio o 74% oraz 50%, a CL_R metforminy był zmniejszony o 52% podczas jej równoczesnego podawania z wandetanibem. U pacjentów przyjmujących jednocześnie metforminę i wandetanib zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego i (lub) parametrów laboratoryjnych, a także może być u nich konieczne stosowanie mniejszej dawki metforminy.

U osób zdrowych $AUC_{(0-t)}$ oraz C_{max} digoksyny (będącej substratem dla P-gp) były zwiększone odpowiednio o 23% oraz 29% podczas jednoczesnego podawania ze względu na hamowanie P-gp przez wandetanib. Ponadto, działanie digoksyny sprzyjające występowaniu bradykardii może nasilać ryzyko powodowanego przez wandetanib wydłużenia odstępu QTc oraz zespołu Torsade de Pointes. Z tego względu u pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę i wandetanib zalecane jest odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego (np. poprzez ocenę EKG) i (lub) parametrów laboratoryjnych, a także może być u nich konieczne stosowanie mniejszej dawki digoksyny. (Informacje dotyczące monitorowania wandetanibu przedstawiono w punktach 4.2 oraz 4.4).

Jeśli chodzi o inne substraty dla P-gp, takie jak dabigatran, w przypadku ich podawania jednocześnie z wandetanibem zalecane jest monitorowanie stanu klinicznego pacjenta.

Wpływ innych produktów leczniczych na wandetanib
U osób zdrowych nie wykazano żadnych klinicznie istotnych interakcji między wandetanibem (w dawce pojedynczej 300 mg) a silnym inhibitorem CYP3A4 – itrakonazolem (w dawkach powtarzanych 200 mg raz na dobę). U zdrowych mężczyzn ekspozycja na wandetanib była zmniejszona o 40% podczas jego podawania jednocześnie z silnym induktorem CYP3A4 – ryfampicyną. Należy unikać podawania wandetanibu jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4.

U osób zdrowych C_{max} wandetanibu było zmniejszone o 15%, podczas gdy $AUC_{(0-t)}$ wandetanibu nie ulegało zmianie podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem. Ani C_{max}, ani $AUC_{(0-t)}$ wandetanibu nie ulegały zmianie podczas podawania z ranitydyną. Z tego względu nie ma konieczności zmiany dawkowania wandetanibu podczas jego jednoczesnego stosowania z omeprazolem lub ranitydyną.

Interakcje farmakodynamiczne

Jedną z dróg eliminacji wandetanibu jest wydalanie z żółcią w postaci niezmienionej. Wandetanib nie jest substratem dla białka oporności wielolekowej 2 (MRP2), glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP).

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc
Wykazano, iż wandetanib powoduje wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG; występowanie zespołu Torsade de pointes zgłaszano rzadko. Z tego względu jednoczesne stosowanie wandetanibu i produktów leczniczych znanych z tego, że powodują wydłużenie odstępu QTc i (lub) powodują Torsades de pointes jest albo przeciwwskazane, albo niezalecane, zależnie od istniejących alternatywnych sposobów leczenia.

- Produkty lecznicze, których stosowanie jednocześnie z wandetanibem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3): cyzapryd, stosowana dożylnie erytromycyna, toremifen, mizolastyna, moksyfloksacyna, arszenik, leki przeciwarytmiczne klas IA i III.
- Produkty lecznicze, których stosowanie łącznie z wandetanibem nie jest zalecane: metadon, haloperydol, amisulpiryd, chlorpromazyna, sulpiryd, zuklopentyksol, halofantryna, pentamidyna oraz lumefantryna.

Jeśli nie jest dostępna właściwa, alternatywna terapia, można zastosować niezalecane leczenie wandetanibem z tymi produktami leczniczymi, lecz konieczne jest dodatkowe monitorowanie EKG w celu kontroli odstępu QTc, ocena stężeń elektrolitów oraz dalsza kontrola w razie wystąpienia lub nasilenia biegunki.

Wyniki badania interakcji farmakodynamicznych i farmakokinetycznych wykazały, że stosowanie wandetanibu jednocześnie z ondansetronem u zdrowych ochotników ma niewielki wpływ na farmakokinetykę wandetanibu, lecz ma niewielki addytywny wpływ na wydłużenie odstępu QTc o około 10 ms. Dlatego jednoczesne stosowanie ondansetronu z wandetanibem nie jest zalecane. Jeżeli ondansetron jest podawany jednocześnie z wandetanibem, wymagane jest bardziej wnikliwe kontrolowanie stężenia elektrolitów w surowicy oraz zapisów EKG i zdecydowane działanie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od normy.

Antagoniści witaminy K

Ze względu na zwiększone ryzyko występowania zakrzepów u pacjentów z nowotworami często są stosowane leki przeciwzakrzepowe. Uwzględniając wysoką zmienność osobniczą odpowiedzi na leczenie przeciwzakrzepowe, a także możliwość interakcji między antagonistami witaminy K a lekami stosowanymi w chemioterapii, zaleca się częstsze kontrolowanie wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio*) jeśli podjęto decyzję o leczeniu pacjenta antagonistami witaminy K.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym i płodni mężczyźni muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża
Dostępna jest niewielka liczba danych dotyczących stosowania wandetanibu podczas ciąży. Zgodnie z oczekiwaniami opartymi na działaniach farmakologicznych wandetanibu, lek ten wykazuje istotny wpływ na wszystkie etapy rozrodu u samic szczurów (patrz punkt 5.3).

Jeżeli wandetanib jest stosowany podczas ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia wandetanibem, należy uprzedzić ją o możliwości uszkodzenia płodu lub ryzyku poronienia. Stosowanie leku u kobiet ciężarnych można kontynuować tylko wtedy, jeżeli potencjalne korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla dziecka.

Karmienie piersią
Brak danych dotyczących stosowania wandetanibu u kobiet karmiących piersią. Wandetanib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka samic szczurów i są wykrywane w osoczu potomstwa szczurów po podaniu leku karmiącym samicom szczurów (patrz punkt 5.3).

Podczas terapii wandetanibem karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu wandetanibu na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że wandetanib może zaburzać płodność u osobników męskich i żeńskich (patrz punkt 5.3).

Wpływ wandetanibu na zdolności rozrodcze u dzieci i młodzieży nie jest znany.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu wandetanibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, podczas stosowania leku zgłaszano przypadki zmęczenia i niewyraźnego widzenia; dlatego pacjenci, którzy doświadczą takich objawów powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane leku to: biegunka, wysypka, nudności, nadciśnienie tętnicze oraz ból głowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów stosujących wandetanib w celu leczenia raka rdzeniastego tarczycy oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 2 wykorzystując dane z CIOMS III wymienione w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA, używając preferowanej terminologii oraz klasyfikacji według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów				
Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Częstość nieznana**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia	Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze,	Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej,	

	układu moczowego	odmiedniczkowe zapalenie nerek	ropień ściany brzucha	
Zaburzenia endokrynologiczne		Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia	Hipokaliemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, odwodnienie, hiponatremia	Niedożywienie	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność, depresja	Niepokój		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy	Drżenie, letarg, utrata świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drgawki, klonus, obrzęk mózgu	
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)	Zaburzenia widzenia, widzenie z efektem "halo", błyski, jaskra, zapalenie spojówek, suchość oka, ubytki rogówki	Zaćma, zaburzenia akomodacji oka	
Zaburzenia serca	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (*) (**)		Niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia częstości i rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Przełom nadciśnieniowy, niedokrwienne zaburzenia mózgowo-naczyniowe		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc	Niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność	Zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia przełykania, zaparcie,	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, niedrożność	

		zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego	jelita, perforacja jelit, nietrzymanie stolca	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Kamica pęcherzyka żółciowego		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwość i na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie	Pęcherzowe zapalenie skóry	zespół Stevensa-Johnsona/ toksyczna nekroliza naskórka (***), rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Martwica kości, martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Białkomocz, kamica nerkowa	Dyzuria, krwiomocz, niewydolność nerek, częstomocz, parcie na pęcherz	Chromaturia (zabarwienie moczu), bezmocz	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk	Gorączka	Zaburzenia gojenia	
Badania diagnostyczne	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG	Zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy	

* Odstęp QTc (wg Bazetta) wynosił ≥ 500 ms u 13,4% pacjentów przyjmujących wandetanib i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. U ponad 91% pacjentów wydłużenie QTcF wynosiło > 20 ms, > 60 ms u 35%, > 100 ms u 1,7%. U 8% pacjentów zmniejszono dawkę wandetanibu z powodu wydłużenia odstępu QTc.
** w tym dwa zgony u pacjentów z wydłużeniem QTc > 550 ms (jeden z powodu posocznicy i jeden z powodu niewydolności serca)
*** Patrz punkt 4.4

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów stosujących wandetanib w monoterapii obserwowano przypadki takie jak Torsades de pointes, choroba śródmiąższowa płuc (czasami śmiertelna) i zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Oczekuje się, iż będą to działania niepożądane występujące niezbyt często u pacjentów przyjmujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy.

U pacjentów stosujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy często występują zaburzenia narządu wzroku, takie jak niewyraźne widzenie. Badania z użyciem lampy szczelinowej

ujawniły u leczonych pacjentów zmętnienie rogówek (ang. vortex keratopathies); jednakże, rutynowe badanie lampą szczelinową nie jest wymagane u pacjentów stosujących wandetanib.

W zależności od czasu ekspozycji, mediana stężenia hemoglobiny u pacjentów leczonych wandetanibem wzrosła o 0,5-1,5 g/dl w porównaniu do wartości wyjściowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Appendix V.

Dzieci i młodzież:
Dane z pediatrycznego badania klinicznego z użyciem wandetanibu w leczeniu rdzeniastego raka tarczycy (patrz punkt 5.1), uzyskane podczas badań klinicznych nad lekiem, są ograniczone do 16 pacjentów w wieku od 9 do 17 lat z dziedzicznym rdzeniastym rakiem tarczycy (badanie IRUSZACT0098). Chociaż rozmiar badania jest mały ze względu na rzadkość występowania rdzeniastego raka tarczycy u dzieci, uznaje się je za reprezentatywne dla populacji docelowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa w tym badaniu są spójne z profilem bezpieczeństwa wandetanibu u dorosłych pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy. Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży nie są dostępne.

4.9 Przedawkowanie

Brak specyficznej metody leczenia w przypadku przedawkowania wandetanibu, a prawdopodobnych objawów przedawkowania nie określono. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów, którym podawano wielokrotnie dawki 300 mg i większe, obserwowano zwiększoną częstość występowania i zwiększone nasilenie niektórych działań niepożądanych, takich jak wysypka, biegunka czy nadciśnienie tętnicze. Dodatkowo, należy brać pod uwagę możliwość wydłużenia odstępu QTc oraz wystąpienia Torsades de pointes. Nie stosowano dawek wandetanibu większych niż 150 mg/m^2 pc. w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży.

Działania niepożądane związane z przedawkowaniem wandetanibu należy leczyć objawowo; szczególnie ostra biegunka musi być odpowiednio leczona. W przypadku przedawkowania, należy przerwać stosowanie kolejnych dawek i podjąć odpowiednie procedury medyczne, aby ocenić czy nie wystąpiły działania niepożądane, np. EKG w ciągu 24 godzin, aby określić wydłużenie odcinka QTc. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem mogą utrzymywać się przez dłuższy czas ze względu na długi okres półtrwania wandetanibu (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EX04

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne
Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR (ang. kinase insert domain containing receptor), receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i kinaz tyrozynowych RET (ang. rearranged during transfection). Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonka.

Wandetanib hamuje stymulowaną przez VEGF migrację, namnażanie i przeżycie komórek śródbłonka oraz tworzenie nowych naczyń krwionośnych w modelach angiogenezy *in vitro*. Dodatkowo wandetanib hamuje stymulowane przez czynnik wzrostu naskórka (EGF) kinazy tyrozynowe receptora EGF w komórkach guza i komórkach śródbłonka. Wandetanib hamuje zależne od EGFR namnażanie komórek i przeżycie komórek *in vitro*. Wandetanib hamuje także RET typu „dzikiego" oraz większość zmutowanych, aktywowanych form RET i znacznie hamuje namnażanie linii komórkowych raka rdzeniastego tarczycy (RRT) *in vitro.*

Wandetanib stosowany *in vivo* powodował ograniczenie angiogenezy wywoływanej przez komórki guza, zmniejszał przepuszczalność naczyń guza oraz gęstość mikronaczyń guza oraz hamował wzrost guza w różnych modelach guza ludzkiego ksenoprzeszczepu u myszy pozbawionych grasicy. Wandetanib hamował także wzrost guzów ksenoprzeszczepów RRT *in vivo.*

Dokładny mechanizm działania wandetanibu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT nie jest znany.

Skuteczność kliniczna stosowania u dorosłych

Dane kliniczne dotyczące raka rdzeniastego tarczycy (RRT)
Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z kontrolą placebo (Badanie 58) w celu wykazania bezpieczeństwa i skuteczności wandetanibu w dawce 300 mg w porównaniu z placebo. W badaniu uczestniczyło 331 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RRT. Do badania zostali włączeni tylko pacjenci ze stężeniem CTN ≥ 500 pg/ml (jednostki konwencjonalne) lub ≥ 146,3 pmol/l (międzynarodowe jednostki standardowe). Spośród pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu 10 osób przyjmujących wandetanib i 4 osoby przyjmujące placebo (4% wszystkich pacjentów) miało wskaźnik stanu sprawności wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) (WHO PS) wynoszący ≥ 2, a u 28 (12,1%) pacjentów przyjmujących wandetanib i 10 (10,1%) pacjentów przyjmujących placebo występowało zaburzenie czynności serca. Zaburzenie czynności serca zdefiniowano jako występujące wcześniej zaburzenia układu sercowo-naczyniowego u pacjentów.

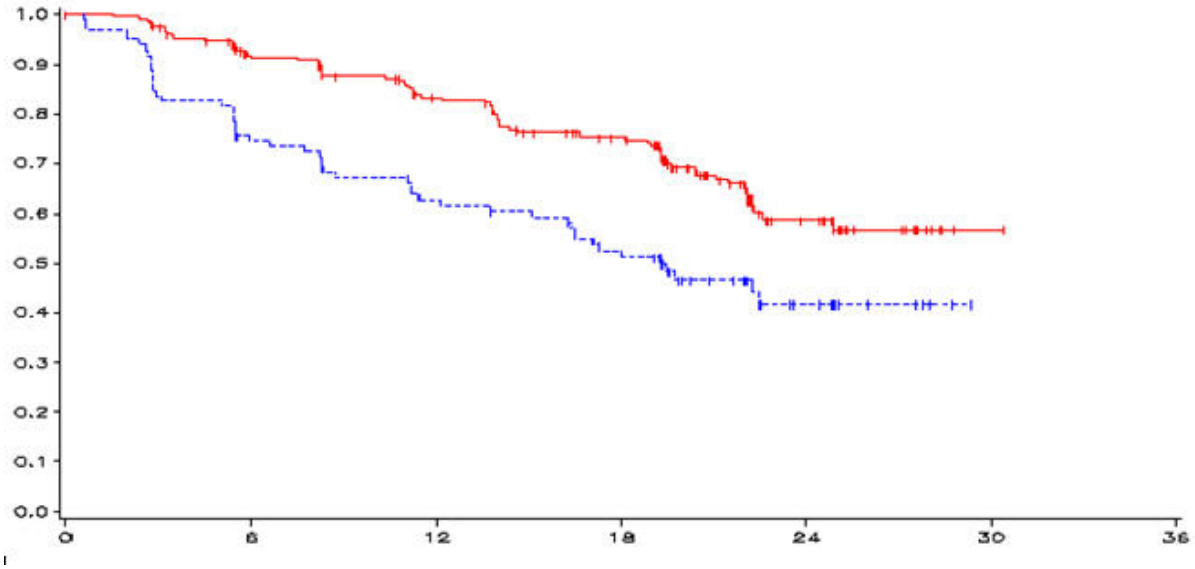
Głównym punktem końcowym tego badania była ocena poprawy w zakresie przeżycia bez progresji (*progression free survival*, PFS) po zastosowaniu wandetanibu w porównaniu z placebo. Dodatkowymi punktami końcowymi były ocena całkowitego odsetka obiektywnych odpowiedzi (*overall objective response rate*, ORR), odsetka kontroli choroby (*disease control rate*, DCR) zdefiniowanego jako odpowiedź częściowa (*partial response*, PR) lub odpowiedź całkowita (*complete response*, CR) lub stabilna choroba (*stable disease*, SD) trwająca co najmniej 24 tygodnie, czas trwania odpowiedzi (*duration of response*, DOR), czas do nasilenia bólu na podstawie skali najgorszego bólu według krótkiego inwentarza bólu (*Brief Pain Inventory*, BPI) oraz całkowite przeżycie (*overall survival*, OS). Ocenę głównego punktu końcowego badania - PFS oraz ORR i DCR oparto na scentralizowanym, niezależnym zaślepionym (bez znajomości leczenia przydzielonego pacjentom) przeglądzie danych z badań obrazowych. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano także odpowiedź biochemiczną dla wandetanibu w porównaniu z placebo mierzoną stężeniem kalcytoniny (CT) i antygenu karcynoembrionalnego (CEA).

Pacjentom podawano wandetanib lub placebo do momentu osiągnięcia przez nich obiektywnej progresji choroby. Po obiektywnej progresji choroby według oceny badacza pacjenci kończyli udział w leczeniu zaślepionym w ramach badania i mieli możliwość otrzymywania wandetanibu w leczeniu otwartym. Dwudziestu ośmiu z 231 pacjentów (12,1%) przyjmujących wandetanib i 3 z 99 (3,0%) przyjmujących placebo przerwało leczenie z uwagi na działania niepożądane. Czternastu spośród 28 pacjentów (50%), którzy przestali przyjmować wandetanib z powodu działania niepożądanego odstawiło lek bez zmniejszania dawki. U 5 z 6 pacjentów (83%) z umiarkowaną niewydolnością nerek stosujących wandetanib zmniejszono dawkę do 200 mg z powodu działania niepożądanego leku; 1 pacjent wymagał dalszego zmniejszenia dawki do 100 mg.

Wynik wstępnej analizy PFS wskazuje na istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS w przypadku pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib w porównaniu z placebo (współczynnik ryzyka (HR) = 0,46; 95%; przedział ufności (CI) = 0,31-0,69; p=0,0001).

Mediana PFS dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib nie została osiągnięta; jednak w oparciu o statystyczne modelowanie danych obserwowanych do 43. percentyla przewiduje się, że mediana PFS wynosi 30,5 miesiąca, z 95% przedziałem ufności od 25,5 do 36,5 miesięcy. Mediana PFS dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej placebo wynosiła 19,3 miesiąca. Po 12 miesiącach, proporcja pacjentów żyjących i bez progresji choroby wynosiła 192 (83%) dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej wandetanib i 63 (63%) dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej placebo. W przypadku wandetanibu progresja wystąpiła łącznie u 73 (32%) pacjentów: u 64 (28%) przez progresję w skali RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), a u 9 (4%) przez zgon przy braku progresji. Obserwacje pozostałych 158 pacjentów (68%) w zakresie analizy PFS zostały ucięte. W przypadku placebo progresja wystąpiła łącznie u 51 (51%) pacjentów: u 46 (46%) przez progresję w skali RECIST, a u 5 (5%) przez zgon przy braku progresji. Obserwacje pozostałych 49 pacjentów (49%) w zakresie analizy PFS zostały ucięte.

Wykres 1: Krzywe czasu przeżycia bez progresji (PFS) wg metody Kaplana-Meiera



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

____ wandetanib 300 mg; ------ placebo; oś y = PFS; oś x = czas w miesiącach; n-wandetanib = liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu w grupie przyjmujących wandetanib; n-placebo = liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu w grupie przyjmujących placebo

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

Przeżycie bez progresji (PFS)	N	Mediana PFS	Wskaźnik ryzyka (HR)	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nie osiągnięta (przewidywana 30,5 miesiąca)	0,46		0,0001

Placebo	51/100 (51%)	19,3 miesiąca		0,31, 0,69	

Wskaźnik przeżywalności i mediana całkowitego przeżycia (81,6 miesiąca w grupie przyjmującej wandetanib i 80,4 miesiąca w grupie przyjmującej placebo) były zbliżone w obydwu grupach. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w końcowym całkowitym przeżyciu (HR 0,99, 95,002% CI 0,72, 1,38, p=0,9750). Wyniki należy interpretować z ostrożnością ze względu na wysoki odsetek pacjentów w grupie przyjmującej placebo włączonych do otwartego badania z wandetanibem (79,0 % [79/100] pacjentów).

Większość spośród pacjentów (95%) miała chorobę przerzutową. Czternastu pacjentów leczonych wandetanibem i 3 przyjmujących placebo miało tylko nieoperacyjną miejscowo zaawansowaną postać choroby. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu wandetanibu u pacjentów z nieoperacyjną miejscowo zawansowaną chorobą i bez przerzutów.

Zaobserwowano istotne statystycznie korzyści ze stosowania wandetanibu pod względem dodatkowych punktów końcowych dotyczących odsetka odpowiedzi, stopnia kontroli choroby oraz odpowiedzi biochemicznej.

Tabela 3: Podsumowanie innych wyników dotyczących skuteczności w badaniu 58

CAŁKOWITY ODSETEK OBIEKTYWNYCH ODPOWIEDZI[a]	**N**	**Odsetek odpowiedzi**	**OR[b]**	**95% CI**	**Wartość p**
Wandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
STOPIEŃ KONTROLI CHOROBY[a]	**N**	**Odsetek odpowiedzi**	**OR[b]**	**95% CI**	**Wartość p**
Wandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
STĘŻENIE CT (Kalcytonina)	**N**	**Odsetek odpowiedzi**	**OR[b]**	**95% CI**	**Wartość p**
Wandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
STĘŻENIE CEA (antygen karcynoembrionalny)	**N**	**Odsetek odpowiedzi**	**OR[b]**	**95% CI**	**Wartość p**
Wandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			
CAŁKOWITE PRZEŻYCIE	**N**	**Mediana całkowitego przeżycia**	**HR[c]**	**95% CI**	**Wartość p**
Wandetanib 300 mg	116/231	81,6 miesięcy	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 miesięcy			

[a] Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + częściowa. Stopień kontroli choroby = odsetek odpowiedzi + stabilna choroba po 24 tygodniach. Analiza ITT (ang. *Intent-to-treat*) uwzględnia pacjentów, którzy otrzymali wandetanib metodą otwartej próby przed progresją według centralnego odczytu.

[b] OR=Iloraz szans. Wartość > 1 przemawia na korzyść wandetanibu. Analizę przeprowadzono przy użyciu modelu regresji logistycznej, w którym jedynym czynnikiem było leczenie.

[c] HR=Wskaźnik ryzyka. Wartość < 1 przemawia na korzyść wandetanibu. Analizę przeprowadzono przy użyciu testu log-rank, w którym jedynym czynnikiem było leczenie.

N = Liczba zdarzeń/liczba zrandomizowanych pacjentów

Statystycznie istotną przewagę wandetanibu zaobserwowano w odniesieniu do dodatkowego punktu końcowego jakim był czas do pogorszenia bólu (wyprowadzony jako punkt końcowy, złożony, na który składał się najgorszy wynik punktacji bólu w skróconym formularzu oceny bólu (BPI) oraz raportowane przez pacjenta wykorzystanie opioidowych leków przeciwbólowych) (wandetanib 49%, placebo 57%; HR = 0,61, 97,5% CI 0,43-0,87; p < 0,006; 8 miesięcy *vs.* 3 miesiące). Nie było statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego dotyczącego biegunki (zgłaszanej w postaci parametru częstości oddawania stolca).

Status mutacji RET

Ponowna analiza statusu mutacji RET w badaniu 58

W badaniu 58, badanie mutacji RET było początkowo prowadzone z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w oparciu o system amplifikacji mutacji (ang. ARMS - *Amplification Refractory Mutation System*) testu do wykrycia mutacji M918T i bezpośredniego sekwencjonowania łańcucha DNA do wykrycia mutacji w sekwencjach 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (pozycja mutacji M918T) u wszystkich pacjentów, których materiał DNA był dostępny (297/298). Do ponownej analizy próbek pozbawionych mutacji M918T, sekwencje RET zostały wzbogacone przy użyciu niestandardowego odczynnika *Agilent SureSelect* i sekwencjonowane na sekwenatorze Illumina. Przetwarzanie danych oraz automatyczne wywoływanie wariantów RET przeprowadzono przy użyciu narzędzia *Broad Genome Analysis ToolKit* (GATK) z manualną selekcją trudnych przypadków przy użyciu *Broad Integrative Genomics Viewer* (IGV).

Początkowo u 79 pacjentów nie zidentyfikowano mutacji M918T. Spośród tych 79 pacjentów, u 69 występowała wystarczająca ilość próbki tkanki, umożliwiająca przeprowadzenie ponownej analizy post-hoc statusu mutacji RET w oparciu o nowe dostępne testy. Większość pacjentów została przeklasyfikowana na posiadających mutację RET (52/69), a u 17/69 pacjentów nie wykryto mutacji RET (M918T lub innej) (11 przyjmujących wandetanib i 6 przyjmujących placebo). Pacjentów przeklasyfikowanych jako posiadających mutację RET (N=52) zgrupowano z tymi 187 pacjentami, których początkowo zidentyfikowano jako posiadających mutację RET, co dało całkowitą liczbę 239 pacjentów z mutacją RET (172 leczonych wandetanibem oraz 67 leczonych placebo).Wyniki oparto na zaślepionym centralnym przeglądzie badań obrazowych.

Tabela 4: Punkty końcowe skuteczności u pacjentów z mutacją RET

Punkt końcowy skuteczności (wandetanib vs placebo)	**Pacjenci z mutacją RET (n=239)**
Odsetek odpowiedzi obiektywnych	51,7% vs 14,9%
Punkty końcowe skuteczności PFS HR (95%) przedział ufności	0,46 (0,29, 0,74)
2-letni odsetek PFS	55,7% vs 40,1%

Skuteczność kliniczna u dzieci i młodzieży:
W fazie I/II jednoośrodkowego, jednoramiennego badania klinicznego (badanie IRUSZACT0098) oceniono aktywność wandetanibu u 16 pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawanasowanym lub dziedzicznym rdzeniastym rakiem tarczycy z przerzutami. Na początku badania pacjenci wykazywali następujące cechy: średnia wieku 14,2 lata (przedział wieku 9-17 lat), 50% płci żeńskiej, 50% płci męskiej, 93,8% rasa biała, 26,7% pochodzenia hiszpańskiego i 6,3% rasy czarnej. Większości pacjentów (81,3%) przed włączeniem do badania częściowo lub całkowicie usunięto tarczycę. Początkowa dawka wandetanibu wynosiła 100 mg/m^2 pc./dobę dla wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego pacjenta, którego dawka początkowa wynosiła 150 mg/m^2 pc./dobę. Po dobrze tolerowanym 1 lub 2 cyklach terapii (1 cykl = 28 dni), pozostali pacjenci kontynuowali leczenie dawką 100 mg/m^2 pc./dobę. Pierwszorzędowym punktem był obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR-*Objective Response Rate*) według zaleceń RECIST wersji 1.0. Zaobserwowany obiektywny odsetek odpowiedzi wyniósł 43,8%, z których wszystkie stanowiły odpowiedzi częściowe. U 31,3% pacjentów wykazano stabilny stan choroby przez okres co najmniej 8 tygodni. Wskaźnik kontroli choroby, uwzględniający najlepszą odpowiedź lub stabilny stan choroby przez okres > 24 tygodni wyniósł 75,0%. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Caprelsa u dzieci w wieku 5-8 lat w tym badaniu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym wandetanib wchłania się powoli, przy czym maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest zwykle w okresie od 4 do 10 godzin po przyjęciu, a mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosi 6 godzin. Wandetanib kumuluje się w organizmie osiągając 8-krotność tego stężenia po zastosowaniu dawek powtarzanych, a stan stacjonarny osiągany jest po około 2 miesiącach.

Dystrybucja
Wandetanib wiąże się z albuminami ludzkiej surowicy i kwaśną glikoproteiną alfa-1, przy czym w warunkach *in vitro* wiązanie z białkami wynosi około 90%. W próbkach osocza *ex vivo* od pacjentów z rakiem jelita grubego (okrężnicy i odbytnicy) podczas stałego przyjmowania dawki 300 mg raz na dobę, średni odsetek wiązania z białkami wynosił 93,7% (w zakresie od 92,2 do 95,7%). Farmakokinetyka wandetanibu podczas stosowania dawki 300 mg u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy charakteryzowała się objętością dystrybucji wynoszącą około 7450 litrów.

Metabolizm
Po podaniu doustnym znakowanego węglem ^{14}C wandetanibu, lek ten w postaci niezmienionej oraz jego metabolity, N-tlenek wandetanibu i N-demetylowandetanib, wykrywano w osoczu, moczu i kale. Koniugat glukuronidu stanowił jedynie poboczny metabolit znajdowany w wydalinach. N-demetylowandetanib jest głównie produkowany przez CYP3A4, a N-tlenek wandetanibu przez enzymy monooksygenazy zawierające flawinę (FMO1 i FMO3). N-demetylowandetanib i N-tlenek wandetanibu krążą w ustroju w stężeniach wynoszących odpowiednio 11% oraz 1,4% stężenia wandetanibu.

Wydalanie
Farmakokinetyka wandetanibu po stosowaniu dawki 300 mg u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy charakteryzuje się klirensem wynoszącym około 13,2 l/h oraz okresem półtrwania w osoczu wynoszącym w przybliżeniu 19 dni. W ciągu 21-dniowego okresu zbiórki po zastosowaniu pojedynczej dawki znakowanego węglem ^{14}C wandetanibu, wykryto około jej 69%, w tym 44% w kale i 25% w moczu. Wydalanie przyjętej dawki było powolne, a na podstawie okresu półtrwania leku należy spodziewać się dalszego wydalania leku także po 21 dniach.

Specjalne grupy pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki u ochotników wykazało, że ekspozycja na wandetanib jest zwiększona u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (odpowiednio: 1,5-krotnie, 1,6-krotnie i 2-krotnie większa) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2, 4.4 oraz 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby
Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem pojedynczej dawki u ochotników wykazało, że zaburzenie czynności wątroby nie wpływa na ekspozycję na wandetanib. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,5-krotnie większe od górnej granicy normy) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Spożywanie pokarmów
Pożywienie nie wpływa na ekspozycję na wandetanib.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży
Parametry farmakokinetyczne wandetanibu u dzieci i młodzieży w wieku 9-17 lat z rdzeniastym rakiem tarczycy były zbliżone do wyników dorosłych pacjentów. Ekspozycja na wandetanib u dzieci w wieku 5-8 lat ze wskazaniem glejaka była porównywalna do pacjentów w wieku 9-18 lat z rdzeniastym rakiem tarczycy. Zastosowanie dawki 100 mg/m^2 pc./dobę we wskazanym dawkowaniu (w funkcji wskaźnika pc.) u dzieci i młodzieży zapewnia osiągnięcie podobnej ekspozycji jak u dorosłych pacjentów przyjmujących dawkę dobową wynoszącą 300 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wandetanib nie wykazuje właściwości mutagennych ani klastogennych.

W badaniach toksyczności dawek powtarzanych, trwającym do 9 miesięcy obserwowano wymioty, utratę masy ciała i biegunkę u psów, dysplazję nasad kostnych u młodych psów i szczurów z otwartymi płytkami wzrostu. U szczurów obserwowano wpływ na zęby, nerki i skórę. Objawy te wystąpiły przy klinicznie istotnym stężeniu w osoczu, były w znacznym stopniu odwracalne w ciągu 4 tygodni po zakończeniu leczenia i były związane z hamowaniem receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR) lub EGFR.

W innych badaniach obserwowano blokowanie kanałów potasowych przez gen hERG (ang. human Ether-à-go-go Related Gene) i wydłużenie odstępu QTc u psów. U szczurów i psów obserwowano zwiększenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. U myszy wandetanib opóźniał, ale nie zapobiegał gojeniu się ran. Wandetanib wykazuje również wpływ fototoksyczny w badaniach cytotoksyczności *in vitro*. W modelu zwierzęcym gojenia się ran, u myszy przyjmujących wandetanib zaobserwowano pękanie skóry pod wpływem mniejszej siły nacisku w porównaniu z osobnikami z grupy kontrolnej. Sugeruje to, iż wandetanib spowalnia, ale nie zapobiega gojeniu się ran. Czas między odstawieniem wandetanibu a planowym zabiegiem operacyjnym, jaki jest konieczny dla uniknięcia ryzyka zaburzeń gojenia się ran nie został określony. W badaniach klinicznych, niewielka liczba pacjentów poddana była zabiegom chirurgicznym w okresie przyjmowania wandetanibu i nie obserwowano u tych pacjentów żadnych powikłań związanych z gojeniem ran.

Toksyczność reprodukcyjna
W badaniu dotyczącym płodności u osobników męskich, nie obserwowano wpływu na kopulację oraz płodność u szczurów, gdy nieleczone samice sparowano z samcami leczonymi wandetanibem; jednak w tym samum badaniu zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie liczby żywych embrionów oraz zwiększenie liczby przedimplantacyjnych poronień. W badaniu dotyczącym płodności u osobników żeńskich obserwowano tendencję w kierunku zwiększonej nieregularności cyklu rujowego, niewielkie zmniejszenie liczby ciąż i zwiększenie liczby przypadków utraty zagnieżdżeń. W badaniu dotyczącym

toksyczności dawek powtarzanych w jajnikach samic szczurów otrzymujących wandetanib przez 1 miesiąc obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych.

U szczurów toksyczny wpływ na zarodek i płód przejawiał się poronieniem, opóźnieniem rozwoju płodu, zaburzeniami naczyń sercowych i przedwczesnym kostnieniem niektórych kości czaszki. W badaniu dotyczącym rozwoju pre- i postnatalnego, podczas stosowania dawek mających toksyczny wpływ na matkę podczas ciąży i (lub) karmienia piersią, wandetanib powodował zwiększenie liczby poronień i zmniejszenie wzrostu noworodków szczurów. Wandetanib przenikał do mleka samic szczurów, a jego obecność stwierdzono w osoczu noworodków szczurów po podaniu leku karmiącym samicom.

Wpływ na powstawanie nowotworów
Wandetanib nie wykazywał działania rakotwórczego w 6-miesięcznym badaniu rakotwórczości u transgenicznych myszy rasH2. Dwuletnie badanie rakotwórczości u szczurów było zaburzone przez małe przeżycie w grupie samic, u których zastosowano duże dawki i ograniczoną ekspozycję zwierząt na wandetanib; jednakże u pozostałych zwierząt nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Wodorofosforan wapnia dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon (typ A)
Powidon (K 29-32)
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza
Makrogol (300)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/ PVDC/Aluminium, pokryte folią aluminiową, każdy zawierający po 30 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 lutego 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 listopada 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego CAPRELSA, w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić zawartość i format materiałów edukacyjnych, w tym sposób komunikacji, metody dystrybucji i wszystkie inne aspekty programu, z Krajowym Organem Właściwym.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy CAPRELSA jest dostępny, fachowy personel medyczny oraz pacjenci i (lub) ich opiekunowie, którzy mają przepisywać, wydawać i używać produkt leczniczy CAPRELSA mają dostęp do/otrzymają **pakiet edukacyjny** zawierający:

Fachowy personel medyczny
- Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL);
- Materiały edukacyjne, zawierające:
    - Informacje dotyczące zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego CAPRELSA:
        - Wydłużenie odstępu QTc i Torsades de pointes
        - Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)
        - Rozwój nieprawidłowości dotyczących zębów i kości u dzieci oraz młodzieży
        - Błędy w leczeniu dzieci i młodzieży
    - Instrukcję dawkowania i monitorowania leczenia u dzieci i młodzieży dla lekarza;
- Instrukcję dawkowania i monitorowania leczenia dla dzieci i młodzieży oraz ich opiekunów;
- Ulotkę dla pacjenta;
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

Pacjenci i (lub) opiekunowie
- Instrukcję dawkowania i monitorowania leczenia dla dzieci i młodzieży oraz ich opiekunów;
- Ulotkę dla pacjenta;
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta.

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać następujące istotne elementy:

<u>Wydłużenie odcinka QTc i Torsades de pointes</u>
- Produkt leczniczy CAPRELSA powoduje wydłużenie odstępu QTc i może spowodować Torsades de pointes oraz nagły zgon
- Leczenie produktem leczniczym CAPRELSA nie może być prowadzone u pacjentów:
    - u których w zapisie EKG odstęp QTc jest większy niż 480 ms;
    - u których zespół wydłużonego odstępu QTc jest genetycznie uwarunkowany;
    - z Torsades de Pointes w wywiadzie, dopóki wszystkie czynniki ryzyka nie zostaną usunięte;
- Konieczność wykonania badania EKG, określenia stężenia potasu, wapnia i magnezu w osoczu oraz poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) oraz określenia czasu i sytuacji, w której należy je przeprowdzić;
- U pacjentów, u których wystąpi pojedyncza wartość co najmniej 500 ms skorygowanego odstępu QTc w zapisie EKG, należy przerwać stosowanie produktu CAPRELSA. Przyjmowanie leku można wznowić od zmniejszonej dawki po potwierdzonym powrocie odstępu QTc do wartości sprzed leczenia i skorygowaniu ewentualnych zaburzeń równowagi elektrolitowej;
- Jeśli odstęp QTc ulega znacznemu zwiększeniu, ale utrzymuje się poniżej 500 ms, trzeba zasięgnąć porady kardiologa;
- Szczegóły dotyczące jednoczesnego stosowania produktu CAPRELSA i innych produktów leczniczych oraz informacje, czy jest przeciwwskazane czy niezalecane
- Rola i zastosowanie Karty ostrzegawczej dla pacjenta.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) znany również jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)

- PRES powinien być brany pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, bólem głowy, zaburzeniami widzenia, splątaniem lub zaburzeniem stanu psychicznego. Obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego powinno być brane pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, splątaniem lub zaburzeniami stanu psychicznego;
- Należy uprzedzić pacjentów o ryzyku wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia PRES, poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych, aby byli przygotowani i potrafili odpowiednio reagować;
- Rola i zastosowanie Karty ostrzegawczej dla pacjenta.

Rozwój nieprawidłowości dotyczących zębów i kości u dzieci i młodzieży

- W badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży wandetanib nie osłabiał liniowego wzrostu;
- W badaniach nieklinicznych wandetanib wykazywał niekorzystne działanie na rosnące tkanki, takie jak zęby i płytki wzrostowe poprzez wpływ na ich unaczynienie;
- Należy ściśle monitorować nieprawidłowości dotyczące zębów i kości u dzieci i młodzieży.

Błędy w leczeniu dzieci i młodzieży

Instrukcja dawkowania i monitorowania leczenia u dzieci i młodzieży dla lekarza powinna zawierać następujące, istotne elementy:

- Jak obliczana jest dawka produktu CAPRELSA dla dzieci i młodzieży;
- Schemat dawkowania w odniesieniu do powierzchni ciała pacjenta (pc.), zawierający wizualizację dwutygodniowego schematu dawkowania w przeliczeniu na powierzchnię ciała (pc.);
- Jak stosować/podawać produkt CAPRELSA;
- Objaśnienia jak używać instrukcji dawkowania i monitorowania leczenia oraz tabeli dziennego monitorowania leczenia dla dzieci i młodzieży oraz ich opiekunów.

Instrukcja dawkowania i monitorowania leczenia dla dzieci i młodzieży oraz ich opiekunów powinna zawierać następujące, istotne elementy:

- Co to jest lek CAPRELSA, w jakim celu się go stosuje i jak należy go przyjmować;
- Jak obliczana jest dawka leku CAPRELSA;
- Jakie działania niepożądane są związane z lekiem CAPRELSA i co należy monitorować w czasie leczenia;
- Jak korzystać z tabeli dziennego monitorowania leczenia (w tym wypełnione, przykładowe tabele dziennego monitorowania leczenia);
- Ogólna tabela dziennego monitorowania leczenia obejmująca 14 dni oraz czyste kopie tabel dziennego monitorowania leczenia.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta powinna zawierać następujące, istotne elementy:

- Informacje o ryzyku wydłużenia odstępu QTc i wystąpieniu Torsades de pointes oraz zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES);
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z bezpieczeństwem stosowania oraz informacje kiedy należy zwrócić się do fachowego personelu medycznego;
- Informację, aby nie zmieniać dawki lub przerywać przyjmowanie leku CAPRELSA bez konsultacji z lekarzem, który go przepisał;
- Dane kontaktowe do lekarza, który przepisał lek CAPRELSA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 100 mg tabletki powlekane
wandetanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 100 mg wandetanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/749/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH I MAŁYCH OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 100 mg tabletki
wandetanib

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 300 mg tabletki powlekane
wandetanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg wandetanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/749/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH I MAŁYCH OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 300 mg tabletki
wandetanib

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Esteve Pharmaceuticals S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Caprelsa 100 mg tabletki powlekane
Caprelsa 300 mg tabletki powlekane
wandetanib

Dodatkowo, do tej ulotki pacjent otrzyma Kartę ostrzegawczą dla pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania, niezbędne przed rozpoczęciem terapii lekiem Caprelsa oraz podczas jej trwania.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę i Kartę ostrzegawczą dla pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby pacjent miał przy sobie Kartę ostrzegawczą podczas trwania terapii.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Caprelsa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caprelsa
3. Jak stosować lek Caprelsa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Caprelsa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Caprelsa i w jakim celu się go stosuje

Lek Caprelsa jest stosowany u dorosłych i dzieci w wieku od 5 lat w leczeniu:

Raka rdzeniastego tarczycy z mutacją RET (*ang. Rearranged during Transfection*), którego nie można usunąć chirurgicznie lub który rozprzestrzenił się na inne części ciała.

Działanie leku Caprelsa polega na spowalnianiu wzrostu nowych naczyń krwionośnych w guzie (w nowotworze). Przez to odcięty zostaje dowóz substancji odżywczych i tlenu do tkanek guza. Lek Caprelsa może również działać bezpośrednio na komórki nowotworowe, niszcząc je lub spowalniając ich wzrost.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caprelsa

Kiedy nie należy stosować leku Caprelsa:
- jeżeli u pacjenta stwierdzono alergię na wandetanib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeżeli u pacjenta występuje wrodzone zaburzenie czynności serca zwane „wrodzonym zespołem wydłużonego QTc". Takie zaburzenie jest widoczne w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).
- jeżeli pacjentka karmi piersią.
- jeżeli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków: arszenik, cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi), dożylną erytromycynę i moksyfloksacynę (stosowane w leczeniu zakażeń),

toremifen (stosowany w leczeniu raka piersi), mizolastynę (stosowaną w leczeniu alergii), leki przeciwarytmiczne klas IA i III (stosowane w kontroli rytmu serca).

Jeżeli którykolwiek z powyższych warunków dotyczy pacjenta, któremu przepisano lek Caprelsa, lek ten nie może być u niego zastosowany. W przypadku wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Caprelsa należy omówić z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na słońce. U niektórych osób przyjmujących lek Caprelsa może wystąpić zwiększona wrażliwość na światło słoneczne. Może to powodować oparzenia słoneczne. Podczas przyjmowania leku Caprelsa, wychodząc na zewnątrz należy zabezpieczać się zawsze stosując filtry ochronne oraz odpowiednią odzież, w celu uniknięcia ekspozycji na działanie słońca
- u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze
- pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.
- pacjent będzie miał przeprowadzony zabieg chirurgiczny. Lekarz może rozważyć przerwanie stosowania leku Caprelsa, jeśli pacjent będzie miał przeprowadzony duży zabieg chirurgiczny, ponieważ lek Caprelsa może wpływać na gojenie ran. Stosowanie leku Caprelsa można wznowić po potwierdzeniu właściwego gojenia rany.
- pacjent przyjmuje leki zapobiegające powikłaniom kostnym w raku tarczycy lub na osteoporozę.
- pacjent ma jakiekolwiek problemy z nerkami.

W związku z leczeniem wandetanibem zgłaszane były ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Należy przerwać stosowanie leku Caprelsa i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek objaw tych ciężkich reakcji skórnych opisany w punkcie 4.
Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Caprelsa konieczne jest zbadanie statusu mutacji RET.

Kontrola krwi i pracy serca:
Lekarz lub pielęgniarka powinni przeprowadzić badania, aby sprawdzić stężenie potasu, wapnia, magnezu oraz hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, jak również czynność serca za pomocą badania EKG. Badania te należy wykonywać:

- Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Caprelsa
- Regularnie podczas leczenia lekiem Caprelsa
- 1, 3 oraz 6 tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku Caprelsa
- 12 tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku Caprelsa
- Następnie co 3 miesiące
- Jeżeli lekarz lub farmaceuta zmieni dawkę leku Caprelsa
- Jeśli pacjent zacznie przyjmować lek wpływający na czynność serca
- Jeśli zostaną zalecone przez lekarza lub farmaceutę

Dzieci
Lek Caprelsa nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

Lek Caprelsa a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o stosowanych lekach ziołowych. Jest to istotne, ponieważ lek Caprelsa może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wywierać wpływ na działanie leku Caprelsa.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna, ryfampicyna i moksyfloksacyna (leki stosowane w zakażeniach)
- karbamazepina i fenobarbital (leki stosowane w celu kontrolowania drgawek)
- ondansetron (lek stosowany w leczeniu nudności i wymiotów)
- cyzapryd (lek stosowany w leczeniu zgagi), pimozyd (lek stosowany w leczeniu niekontrolowanych, powtarzających się ruchów ciała i wybuchów słownych) i halofantryna (lek stosowany w leczeniu malarii)
- metadon (stosowany w leczeniu uzależnień), haloperydol, chloropromazyna, sulpiryd, amisulpryd i cyklopentyksol (stosowany w leczeniu chorób psychicznych)
- pentamidyna (stosowana w leczeniu zakażeń)
- leki z grupy antagonistów witaminy K, często określane jako leki przeciwzakrzepowe
- cyklosporyna i takrolimus (leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu), digoksyna (lek stosowany w leczeniu niemiarowości rytmu serca) oraz metformina (lek stosowany do utrzymywania właściwej zawartości cukru we krwi)
- inhibitory pompy protonowej (stosowane w leczeniu zgagi)

Informacje te umieszczone są również w Karcie ostrzegawczej dla pacjenta, którą pacjent otrzymał od lekarza. Ważne jest, aby pacjent miał Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przy sobie i pokazał ją swojemu współmałżonkowi, partnerowi lub opiekunom.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jest to ważne, ponieważ stosowanie leku Caprelsa może spowodować uszkodzenie płodu. Lekarz przedyskutuje z pacjentką korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku Caprelsa w czasie ciąży.

- Jeżeli pacjentka jest zdolna do zajścia w ciążę, powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w okresie przyjmowania leku Caprelsa oraz przez minimum cztery miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Caprelsa. Jeżeli pacjent jest płodnym mężczyzną, powinien stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży podczas leczenia lekiem Caprelsa oraz przez minimum cztery miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Caprelsa.

Ze względu na bezpieczeństwo dziecka nie wolno karmić piersią podczas stosowania leku Caprelsa.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy pamiętać, że lek Caprelsa może powodować uczucie zmęczenia, osłabienie lub niewyraźne widzenie.

3. Jak stosować lek Caprelsa

Stosowanie u dorosłych
Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

- Zalecana dawka to jedna tabletka 300 mg każdego dnia.
- Lek Caprelsa należy stosować każdego dnia o tej samej porze.
- Lek Caprelsa można przyjmować w trakcie lub między posiłkami.

Stosowanie u dzieci i młodzieży
Lekarz określi ile tabletek leku Caprelsa należy podać dziecku. Ilość tabletek, którą zaleci lekarz będzie zależała od masy ciała i wzrostu dziecka. Maksymalna dobowa dawka u dzieci nie może przekroczyć 300 mg. Leczenie lekiem Caprelsa może być zastosowane w formie dawki jednorazowej, dawkowania co drugi dzień lub powtarzającego się 7-dniowego schematu, wskazanego w instrukcji dawkowania przekazanej przez lekarza. Bardzo ważne jest zachowanie schematu dawkowania i pokazanie go swojemu opiekunowi.

W przypadku trudności z połknięciem tabletki
Jeżeli pacjent ma problem z połknięciem tabletki, może ją rozpuścić w wodzie, postępując zgodnie z poniższymi wskazówkami:
- Należy wziąć pół szklanki wody stołowej (niegazowanej). Można użyć jedynie wody, nie stosować innych napojów.
- Tabletkę wrzucić do szklanki z wodą.
- Mieszać tak długo, aż tabletka rozpuści się w wodzie. Może to trwać około 10 minut.
- Po rozpuszczeniu wypić natychmiast.

Aby mieć pewność, że lek nie pozostał w szklance, należy ponownie napełnić ją do połowy wodą i wypić.

Jeżeli wystąpią działania niepożądane
Jeżeli wystąpią działania niepożądane zawsze należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może zalecić zmniejszenie lub zwiększenie dawki leku Caprelsa (np. dwie tabletki po 100 mg lub jedna tabletka 100 mg). Lekarz może również zalecić stosowanie innych leków w celu opanowania i wyeliminowania zaistniałych działań niepożądanych. Działania niepożądane leku Caprelsa opisano w punkcie 4.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Caprelsa
W przypadku przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Caprelsa należy natychmiast skonsultować się z lekarzem lub udać się do szpitala.

W przypadku pominięcia dawki leku Caprelsa
Sposób postępowania w przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć tabletkę zależy od czasu pozostałego do przyjęcia następnej dawki leku.
- **Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej**: należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o właściwej porze.
- **Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin**: należy opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o właściwej porze.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwie tabletki o tej samej porze) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań lub wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, jednak nie u każdego pacjenta one wystąpią. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku Caprelsa. Lekarz może również przepisać pacjentowi inne leki w celu ułatwienia opanowania zaistniałych działań niepożądanych.

W przypadku wystąpienia któregokolwiek spośród poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem – ponieważ może być konieczne pilne zastosowanie leczenia:
- Omdlenie, zawroty głowy lub zaburzenia rytmu serca. Mogą być to zaburzenia czynności serca. Objawy takie są obserwowane u 8% pacjentów przyjmujących lek Caprelsa w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. Lekarz może zalecić stosowanie leku Caprelsa w mniejszej dawce lub całkowite zaprzestanie jego stosowania. Ze stosowaniem leku Caprelsa rzadko związane jest występowanie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.
- Należy przerwać stosowanie leku Caprelsa i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów: zaczerwienione płaskie, w kształcie tarczy lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia

jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i okolic oczu. Występowanie takich poważnych wysypek skórnych może być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- Nasilona biegunka.
- Poważne duszności lub nagłe zaostrzenie duszności, z możliwym kaszlem lub podwyższoną ciepłotą ciała (gorączką). Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiło zapalenie płuc zwane „śródmiąższową chorobą płuc". Choroba ta obserwowana jest niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów), ale może zagrażać życiu.
- Drgawki, ból głowy, splątanie lub problemy z koncentracją. Mogą być to objawy zaburzenia zwanego RPLS (Zespół Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii). Objawy te przemijają zwykle po przerwaniu stosowania leku Caprelsa. RPLS występuje niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z powyższych działań niepożądanych, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane:
Bardzo częste (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- Biegunka. Lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbiegunkowego. Jeżeli biegunka się nasili, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ból brzucha.
- Wysypka skórna lub trądzik.
- Depresja.
- Uczucie zmęczenia.
- Nudności.
- Niestrawność.
- Zmiany w obrębie paznokci.
- Wymioty.
- Utrata apetytu (jadłowstręt).
- Osłabienie (astenia).
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Lekarz może zalecić stosowanie leku obniżającego ciśnienie krwi.
- Ból głowy.
- Znużenie.
- Problemy ze snem (bezsenność).
- Stan zapalny przewodów nosowych.
- Zapalenie górnych dróg oddechowych.
- Infekcja górnych dróg oddechowych.
- Zakażenie układu moczowego.
- Drętwienie lub mrowienie skóry.
- Zaburzenie czucia skórnego.
- Zawroty głowy.
- Ból.
- Obrzmienie spowodowane nadmiarem wody w organizmie (obrzęk).
- Kamienie lub odkładanie się złogów wapnia w drogach moczowych (kamica nerkowa).
- Niewyraźne widzenie, w tym łagodne zmiany w oku, które mogą prowadzić do niewyraźnego widzenia (zmętnienie rogówki).
- Wrażliwość skóry na światło słoneczne. Podczas przyjmowania leku Caprelsa, należy zabezpieczać się przed wyjściem na zewnątrz stosując filtry przeciwsłoneczne oraz odpowiednio się ubierając, aby unikać ekspozycji na działanie słońca.

Częste (występują u mniej niż 1 na 10 pacjentów)
- Odwodnienie.
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi.
- Utrata masy ciała.

- Udar mózgu lub inne zaburzenia polegające na tym, że do mózgu nie dociera odpowiednia ilość krwi.
- Rodzaj wysypki pojawiającej się na dłoniach i stopach (zespół dłoniowo-podeszwowy).
- Ból w jamie ustnej (zapalenie jamy ustnej).
- Suchość w ustach.
- Zapalenie płuc.
- Toksyny we krwi, jako powikłanie infekcji.
- Grypa.
- Zapalenie pęcherza moczowego.
- Zapalenie zatok.
- Zapalenie krtani.
- Zapalenie mieszków, szczególnie mieszków włosowych.
- Czyraki.
- Zakażenia grzybicze.
- Zakażenie w obrębie nerek.
- Utrata wody z organizmu (odwodnienie).
- Niepokój, lęk.
- Drżenia.
- Senność.
- Omdlenia.
- Uczucie chwiania się na nogach.
- Zwiększone ciśnienie w oku (jaskra).
- Odksztuszanie z krwią (krwioplucie).
- Zapalenie tkanek płuc.
- Zaburzenia połykania.
- Zaparcie.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Kamienie żółciowe (kamica żółciowa).
- Bolesne oddawanie moczu.
- Niewydolność nerek.
- Częste oddawanie moczu.
- Parcie na mocz.
- Gorączka.
- Krwawienie z nosa.
- Suchość oka.
- Podrażnienie oka (zapalenie spojówek).
- Zaburzenia widzenia.
- Widzenie z efektem “halo”.
- Widzenie błysków światła (fotopsja).
- Zaburzenia rogówki (ubytki rogówki).
- Biegunka (zapalenie jelita grubego).
- Utrata włosów z głowy i ciała (łysienie).
- Zmienione odczuwanie smaku (zaburzenia smaku).

Niezbyt częste (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)
- Niewydolność serca.
- Zapalenie wyrostka robaczkowego.
- Zakażenia bakteryjne.
- Zapalenia uchyłka (uchyłki to małe uwypuklenia mogące formować się w ścianie przewodu pokarmowego).
- Zakażenia bakteryjne skóry.
- Ropień ściany brzucha.

- Niedożywienie.
- Mimowolne skurcze mięśni (konwulsje).
- Szybko następujące po sobie skurcze i rozluźnienie mięśni (klonus).
- Obrzęk mózgu.
- Zmętnienie soczewki oka.
- Zaburzenia częstości i rytmu serca.
- Zatrzymanie akcji serca.
- Niewydolność płuc.
- Zapalenie płuc spowodowane dostaniem się ciała obcego do płuc.
- Niedrożność jelit.
- Perforacja jelit (przedziurawienie jelita).
- Niezdolność do kontrolowania wypróżnień.
- Nieprawidłowe zabarwienie moczu.
- Bezmocz.
- Zaburzenia prawidłowego gojenia się ran.
- Zapalenie trzustki.
- Tworzenie się pęcherzy na skórze (pęcherzowe zapalenie skóry).

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- Powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy).
- Obumarcie tkanki kostnej z powodu zmniejszonego dopływu krwi (martwica kości, martwica kości szczęki).
- Zaczerwienione płaskie, w kształcie tarczy lub okrągłe plamy na tułowiu, często z pęcherzami pośrodku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i okolic oczu. Te ciężkie reakcje skórne mogą potencjalnie zagrażać życiu (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- Reakcja skórna powodująca czerwone plamy lub łaty na skórze, które mogą przypominać tarczę lub „oko byka” z ciemnoczerwonym środkiem otoczonym jaśniejszymi czerwonymi pierścieniami (rumień wielopostaciowy).

Poniższe działania niepożądane mogą zostać wykazane za pomocą badań laboratoryjnych, które mogą być przeprowadzane przez lekarza:
- Białko lub krew w moczu (widoczne w badaniach moczu).
- Zaburzenia rytmu serca (widoczne w badaniu EKG). Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Caprelsa lub zalecić przyjmowanie go w zmniejszonej dawce.
- Zaburzenia czynności wątroby lub trzustki (widoczne w badaniach krwi). Zmiany te zwykle nie powodują występowania jakichkolwiek objawów, ale lekarz może chcieć monitorować te odchylenia od normy.
- Obniżone stężenie wapnia we krwi. Lekarz może przepisać lub zmienić stosowane przez pacjenta leczenie hormonami tarczycy.
- Zmniejszenie stężenia potasu we krwi.
- Wzrost stężenia wapnia we krwi.
- Zwiększenie stężenia glukozy we krwi.
- Zmniejszenie stężenia sodu we krwi.
- Zaburzenie czynności tarczycy.
- Zwiększenie liczby krwinek czerwonych.

Jeżeli jakiekolwiek działanie niepożądane nasili się, lub pojawią się inne działania niepożądane, które nie zostały wyszczególnione w tej ulotce, należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Appendix V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Caprelsa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i na opakowaniu kartonowym po: Termin ważności (EXP). Data ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Caprelsa
- Substancją czynną leku jest wandetanib. Każda tabletka zawiera 100 mg lub 300 mg wandetanibu.
- Pozostałe składniki to: wapnia wodorofosforan dwuwodny, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon (typ A), powidon (K29-32), magnezu stearynian, hypromeloza, makrogol oraz tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Caprelsa i co zawiera opakowanie
Lek Caprelsa 100 mg to biała, okrągła tabletka powlekana z nadrukiem "Z100" na jednej stronie.
Lek Caprelsa 300 mg to biała, owalna tabletka powlekana z nadrukiem "Z300" na jednej stronie.

Lek Caprelsa zapakowany jest w blistry zawierające po 30 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Passeig de la Zona Franca 109 Planta 4
08038 Barcelona
Hiszpania

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

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

W celu uzyskania wszelkich informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Esteve Pharmaceuticals BV/SRL

Lietuva
Esteve Pharmaceuticals S.A.

adgadegroote@external.esteve.com

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

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

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

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

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

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

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

France
Esteve Pharmaceuticals S.A.S
Tél: +33 1 42 31 07 10

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

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

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

Italia
Esteve Pharmaceuticals SRL
Tel: +39 345 9214959

Tel: +34 93 446 60 00

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

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

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

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

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

Österreich
Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel.: 0800560044

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

Portugal
Esteve Pharmaceuticals – Laboratório Farmacêutico Lda.
Tel: +351 91 422 4766

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

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

Slovenská republika
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Tlf: +34 93 446 60 00

Suomi/Finland
Esteve Pharmaceuticals S.A.
Puh/Tel: +34 93 446 60 00

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu