

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Caprelsa 100 mg filmovertukne tabletter

Caprelsa 300 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Caprelsa 100 mg tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 100 mg vandetanib.

Caprelsa 300 mg tabletter

Hver filmovertukket tablet indeholder 300 mg vandetanib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Caprelsa 100 mg tabletter

Caprelsa 100 mg tabletten er en rund, bikonveks, hvid filmovertukket tablet mærket med "Z100" på den ene side.

Caprelsa 300 mg tabletter

Caprelsa 300 mg tabletten er en oval, bikonveks, hvid filmovertukket tablet mærket med "Z300" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Caprelsa er indiceret til behandling af aggressiv og symptomatisk omlejet under transfektion (RET) mutant medullær thyreoideacancer (MTC) hos patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom.

Caprelsa er indiceret til voksne, børn og unge fra 5 år og derover.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal iværksættes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af MTC og anvendelse af cancermedicin og erfaring med vurdering af elektrokardiogram (EKG).

RET-status (status for omlejet under transfektion)

Eftersom aktiviteten af Caprelsa, baseret på tilgængelig data, er vurderet til at være utilstrækkelig i patienter, som ikke har bekræftet RET-mutation, bør tilstedeværelsen af en RET-mutation bekræftes med en valideret test inden behandling med Caprelsa. Til bestemmelse af status for RET-mutation vil det være at foretrække, at vævsprøver udtages på tidspunktet for indledning af behandlingen snarere end på diagnosetidspunktet.

Dosering ved MTC hos voksne patienter

Den anbefalede dosis er 300 mg én gang dagligt, taget med eller uden føde på nogenlunde samme tidspunkt hver dag.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart patienten kommer i tanke om det. Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis, skal patienten ikke tage den glemte dosis. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for en glemt dosis.

Dosisjusteringer ved MTC hos voksne patienter

QTc-intervallet bør vurderes nøje før indledning af behandlingen. I tilfælde af grad 3 bivirkning, vurderet ud fra *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE) eller højere toksicitet eller forlænget QTc-interval i EKG skal behandling med vandetanib som minimum afbrydes midlertidigt og genoptages med en reduceret dosis, når toksiciteten er forsvundet eller bedret til CTCAE-grad 1 (se pkt. 4.4). Den daglige dosis på 300 mg kan reduceres til 200 mg (to 100 mg tabletter) og derefter til 100 mg, hvis det er nødvendigt. Patienten skal overvåges på passende vis. Som følge af den 19 dages halveringstid vil bivirkninger, herunder et forlænget QTc-interval, muligvis ikke forsvinde hurtigt (se pkt. 4.4).

Dosering ved MTC hos pædiatriske patienter

Dosering til pædiatriske patienter bør baseres på mg/m² legemsoverfladeareal (BSA). Pædiatriske patienter, der behandles med Caprelsa, og deres omsorgspersoner skal have udleveret en doseringsvejledning og oplyses om den korrekte startdosis og alle efterfølgende dosisjusteringer. Anbefalet dosisregime og dosisjusteringer er vist i tabel 1.

Tabel 1: Doseringsskema til pædiatriske patienter med MTC

BSA (m ²)	Startdosis (mg) ^a	Dosisøgning (mg) ^b ved god tolerans efter 8 uger med startdosis	Dosisreduktion (mg) ^c
0,7 – < 0,9	100 hver anden dag	100 dagligt	-
0,9 – < 1,2	100 dagligt	7 dages doseringsskema: 100-200-100-200-100-200-100	100 hver anden dag
1,2 – < 1,6	7 dages doseringsskema: 100-200-100-200-100-200-100	200 dagligt	100 dagligt
≥ 1,6	200 dagligt	300 dagligt	7 dages doseringsskema: 100-200-100-200-100-200-100

^a Startdosis er den dosis, som behandlingen bør indledes med.

^b I kliniske studier med pædiatriske patienter er der ikke anvendt vandetanib-doser over 150 mg/m².

^c Patienter med bivirkninger, som kræver dosisreduktion, bør stoppe med at tage vandetanib i minimum en uge. Behandlingen kan genoptages med en lavere dosis, når patienten er kommet sig fuldstændigt over bivirkningerne.

Dosisjusteringer ved MTC hos pædiatriske patienter

- I tilfælde af CTCAE-grad 3 eller højere toksicitet eller forlænget QTc-interval i EKG skal behandling med vandetanib som minimum afbrydes midlertidigt og genoptages med en reduceret dosis, når toksiciteten er forsvundet eller bedret til CTCAE-grad 1.
- Patienter, som tager startdosis (^a i tabel 1), bør genoptage behandlingen med den reducerede dosis (^c i tabel 1).
- Patienter, som tager den øgede dosis (^b i tabel 1), bør genoptage behandlingen med startdosis (^a i tabel 1). I tilfælde af yderligere CTCAE-grad 3 eller højere toksicitet eller forlænget QTc-interval i EKG skal behandling med Caprelsa som minimum afbrydes midlertidigt og genoptages med en reduceret dosis (^c i tabel 1), når toksiciteten er forsvundet eller bedret til CTCAE-grad 1.
- Hvis der forekommer et yderligere tilfælde af CTCAE-grad 3 eller højere toksicitet eller forlænget QTc-interval i EKG, skal vandetanib seponeres permanent.

Patienten skal overvåges på passende vis. Som følge af halveringstiden på 19 dage vil bivirkninger, herunder et forlænget QTc-interval, muligvis ikke forsvinde hurtigt (se pkt. 4.4).

Varighed

Vandetanib kan administreres indtil sygdomsprogression eller indtil fordelene ved behandlingen ikke længere opvejer risiciene, idet der tages hensyn til bivirkningernes sværhedsgrad (se pkt. 4.8) i forhold til den kliniske stabilisering af tumorstatus.

Særlige patientpopulationer

Pædiatrisk population

Caprelsa må ikke anvendes til børn under 5 år. Caprelsas sikkerhed og virkning hos børn under 5 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der er ingen erfaring med pædiatriske patienter under 9 år med hereditær MTC (se pkt. 5.1). Patienter i alderen 5 – 18 år bør doseres ifølge nomogrammet i tabel 1. I kliniske studier med pædiatriske patienter er der ikke anvendt vandetanib-doser over 150 mg/m².

Ældre

Der kræves ingen justering i startdosis til ældre patienter. Der er begrænsede kliniske data for vandetanib fra patienter over 75 år med MTC.

Nedsat nyrefunktion hos voksne patienter med MTC

Et farmakokinetisk studie med frivillige forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion viser, at eksponering for en enkelt dosis vandetanib øges med op til faktor 1,5, 1,6 og 2 af niveauet hos patienter med let, moderat (kreatinin *clearance* ≥ 30 til < 50 ml/min) eller svært (*clearance* < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion ved *baseline* (se pkt. 5.2). Kliniske data tyder på, at en ændring af startdosis til patienter med let nedsat nyrefunktion ikke er nødvendig. Der foreligger begrænsede data med 300 mg hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion: Dosis skulle reduceres til 200 mg hos 5 ud af 6 patienter på grund af bivirkningen QT-forlængelse. Startdosis bør reduceres til 200 mg hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Sikkerhed og virkning er dog ikke klarlagt for styrken på 200 mg (se pkt. 4.4). Vandetanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, da der er begrænsede data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion, og sikkerhed og effekt er ikke blevet klarlagt.

Nedsat nyrefunktion hos pædiatriske patienter med MTC

Der er ingen erfaring med brug af vandetanib til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion.

Ud fra de foreliggende data for voksne patienter med nedsat nyrefunktion:

- Ændring af startdosis er ikke nødvendig hos pædiatriske patienter med let nedsat nyrefunktion
- Den reducerede dosis, som er specificeret i tabel 1, bør anvendes til pædiatriske patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Lægen skal vurdere behandling individuelt, især hos pædiatriske patienter med lavt BSA
- Vandetanib anbefales ikke til pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion

Nedsat leverfunktion

Vandetanib anbefales ikke til voksne og pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin $> 1,5$ gange den øverste grænse for referenceområdet (ULRR)). Dette kriterium gælder ikke for patienter med Gilberts sygdom og alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) eller alkalisk fosfatase (ALP) $> 2,5$ gange ULRR eller $> 5,0$ gange ULRR, hvis det af lægen skønnes at være relateret til levermetastaser, eftersom der kun foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion, og sikkerhed og virkning ikke er blevet klarlagt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data fra frivillige personer tyder på, at der ikke kræves nogen ændring i startdosis til patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

Caprelsa er beregnet til oral administration. For patienter med synkebesvær kan vandetanib-tabletterne opløses i et halvt glas ikke-kulsyreholdigt drikkevand. Der må ikke anvendes andre væsker. Tabletten skal lægges i vandet uden at knuse den, omrøres indtil den er opløst (ca. 10 minutter), hvorefter

opløsningen indtages straks. Eventuelle rester i glasset skal blandes med et halvt glas vand og indtages. Væsken kan også indgives gennem en nasogastrisk sonde eller en gastrostomisonde.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Medfødt langt QTc-syndrom.
- Patienter med QTc-interval over 480 ms.
- Samtidig brug af vandetanib og følgende lægemidler, der ligeledes er kendt for at forlænge QTc-intervallet og/eller inducere torsades de pointes: arsenik, cisaprid, erythromycin intravenøst (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, klasse IA- og III-antiarytmika (se pkt. 4.5).
- Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

På grund af de associerede risici er det vigtigt at begrænse behandling med vandetanib til de patienter, som har et reelt behov for behandlingen, dvs. som har et symptomatisk og aggressivt sygdomsforløb. Symptomatisk sygdom eller progredierende sygdom alene er ikke nok til at foranledige behandling med vandetanib. Hastigheden for ændringer i niveauet af biomarkører såsom calcitonin (CTN) og/eller karcinoembryonalt antigen (CEA) samt hastigheden for forandringer i tumorvolumen under observation (*watchful waiting*) kan hjælpe med til at identificere ikke blot patienter med behov for behandlingen, men også det optimale tidspunkt for indledning af behandling med vandetanib.

QTc-forlængelse og torsades de pointes

Vandetanib i en dosis på 300 mg associeres med en væsentlig og koncentrationsafhængig forlængelse af QTc-intervallet (middelværdi 28 ms, median 35 ms). Den første QTc-forlængelse indtraf sædvanligvis i løbet af de første 3 måneder af behandlingen, men forekom også første gang efter dette tidspunkt. Halveringstiden for vandetanib (19 dage) gør forlængelsen af QTc-intervallet særligt problematisk (se pkt. 4.8). Ved en dosis på 300 mg pr. dag ved MTC blev der observeret bekræftet EKG QTc-forlængelse til over 500 ms. hos 11 % af patienterne i et fase III-studie. EKG QTc-forlængelse synes at være dosisafhængig. Torsades de pointes og ventrikulær takykardi er rapporteret som ikke almindelige bivirkninger hos patienter, der fik indgivet vandetanib 300 mg dagligt. Risikoen for torsades kan være øget hos patienter med elektrolytubalance (se pkt. 4.8).

Behandling med vandetanib må ikke startes hos patienter, hvis EKG QTc-interval er større end 480 ms. Vandetanib bør ikke gives til patienter, som har en anamnese med torsades de pointes. Vandetanib er ikke blevet undersøgt hos patienter med ventrikulær arytmie eller nyligt myokardieinfarkt.

Der bør indhentes et EKG, samt værdier for serumkalium, calcium, magnesium og thyreoideastimulerende hormon (TSH) ved *baseline* og 1, 3, 6 og 12 uger efter behandlingsstart samt hver 3. måned i mindst et år derefter. Denne plan bør følges i perioden efter dosisreduktion pga. QTc-forlængelse og efter afbrydelse af behandlingen i mere end to uger. EKG'er og blodprøver bør også indhentes som klinisk indiceret i løbet af denne periode og efterfølgende. Hyppig EKG-monitorering af QTc-intervallet bør fortsættes.

Serumkalium, serummagnesium og serumcalcium bør holdes inden for normalområdet for at reducere risikoen for QTc-forlængelse i EKG. Der vil være behov for yderligere monitorering af QTc, elektrolytter og nyrefunktion især i tilfælde af diarré, tiltagende diarré/dehydrering, elektrolytubalance og/eller nedsat nyrefunktion. En kardiolog bør konsulteres, hvis QTc stiger markant, men holder sig under 500 ms.

Administration af vandetanib sammen med stoffer, der vides at forlænge QTc-interval på EKG'et, er kontraindiceret eller frarådes (se pkt. 4.3 og 4.5).

Vandetanib bør ikke anvendes samtidig med ondansetron (se pkt. 4.5).

Patienter, som udvikler en enkelt værdi for QTc-interval på ≥ 500 ms, bør holde op med at tage vandetanib. Behandlingen kan genoptages med reduceret dosis, når tilbagevenden af QTc-intervallet til status som før behandlingen, er blevet bekræftet og en eventuel elektrolytubalance er blevet korrigeret.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom, PRES (= reversibelt posteriort leukoencefalopati-syndrom, RPLS)

PRES er et syndrom med subkortikalt vasogent ødem, der diagnosticeres ved MR-skanning af hjernen, og som er blevet observeret sjældent i forbindelse med vandetanib-behandling i kombination med kemoterapi. PRES er også blevet observeret hos patienter, der fik vandetanib som monoterapi. Dette syndrom bør tages i betragtning hos enhver patient, der indfinder sig med krampeanfald, hovedpine, synsforstyrrelser, konfusion eller ændret mental status. Der bør udføres en MR-skanning af hjernen hos enhver patient, med krampeanfald, konfusion eller ændret mental status.

Svære kutane bivirkninger (SCAR) og andre hudreaktioner

SCAR, herunder toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med vandetanib. Ved ordinerings bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der er mistanke om SJS eller TEN, skal behandlingen med vandetanib pauseres, og patienten skal henvises til en specialafdeling til vurdering og behandling. Hvis mistanken om SJS eller TEN bekræftes, skal vandetanib seponeres permanent, og en alternativ behandling bør overvejes (efter behov).

Der er blevet observeret fotosensitivitetsreaktioner hos patienter, der har fået vandetanib. Der bør udvises forsigtighed ved eksponering for sollys ved at bære beskyttende beklædning og/eller solcreme på grund af den potentielle risiko for fototoksiske reaktioner forbundet med behandling med vandetanib.

Lette til moderate hudreaktioner kan behandles symptomatisk eller ved dosisreduktion eller -afbrydelse.

Diarré

Diarré er både et sygdomsrelateret symptom og en kendt bivirkning ved vandetanib. Standardmidler mod diarré anbefales til behandling af diarré. QTc og serumelektrolytter skal overvåges hyppigere. Hvis der udvikles svær diarré (CTCAE-grad 3 – 4), bør indtagelse af vandetanib ophøre, indtil diarréen forbedres. Når der er opnået bedring, kan behandlingen genoptages ved en reduceret dosis (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hæmoragi

Forsigtighed tilrådes ved administration af vandetanib til patienter med hjernemetastaser, da der er rapporteret intrakranielle blødninger.

Hjerteinsufficiens

Der er blevet observeret hjerteinsufficiens hos patienter, der fik vandetanib. Midlertidig eller permanent seponering af behandlingen kan være nødvendig hos patienter med hjerteinsufficiens. Dette er muligvis ikke reversibelt ved ophør med vandetanib. Visse tilfælde har været dødelige.

Hypertension

Hypertension, herunder hypertensiv krise, er blevet observeret hos patienter behandlet med vandetanib. Patienter skal monitoreres for hypertension og kontrolleres efter behov. Hvis højt blodtryk ikke kan kontrolleres med medicinsk behandling, bør brugen af vandetanib ikke genoptages, før blodtrykket er kontrolleret medicinsk. Det kan være nødvendigt at reducere dosis (se pkt. 4.8).

Sårhelingskomplikationer

Der er ikke udført formelle studier vedr. vandetanibs påvirkning af sårheling. Der kan forekomme forringet sårheling hos patienter, som får lægemidler, der hæmmer VEGF-signalvejen, hvilket er rapportet hos patienter, der får vandetanib. På trods af yderst begrænset evidens for en optimal periode for seponering af behandling forud for planlagt kirurgi, bør det overvejes, ud fra en individuel vurdering af fordele/risici, at seponere vandetanib midlertidigt i mindst 4 uger forud for elektiv kirurgi. Beslutningen om at genoptage behandlingen med vandetanib efter en større operation bør baseres på en klinisk vurdering af, hvorvidt sårhelingen er tilfredsstillende.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med vandetanib bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Nyresvigt

Nyresvigt er blevet rapporteret hos patienter behandlet med vandetanib (se pkt. 4.8 Bivirkninger). Dosispauseringer, dosisjusteringer eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Eksposeringen af vandetanib er øget hos patienter med nedsat nyrefunktion. Vandetanib startdosis bør reduceres til 200 mg hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin *clearance* ≥ 30 til < 50 ml/min), og QT-intervallet bør overvåges nøje.

Vandetanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion (*clearance* under 30 ml/min) (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2). Der foreligger ingen information om patienter med terminalt nyresvigt, som kræver dialyse.

Patienter med nedsat leverfunktion

Vandetanib anbefales ikke til patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin $> 1,5$ gange den øverste grænse for normalområdet), eftersom der foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion, og sikkerhed og virkning ikke er klarlagt. Farmakokinetiske data fra frivillige tyder på, at der ikke kræves nogen ændring i startdosis til patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Forhøjet alaninaminotransferase

Forhøjet alaninaminotransferase er almindeligt forekommende hos patienter behandlet med vandetanib. Størstedelen af forhøjelserne forsvinder under den fortsatte behandling, og andre forsvinder sædvanligvis efter en afbrydelse af behandlingen på 1 – 2 uger. Periodisk monitorering af alaninaminotransferase anbefales.

Interstitiel lungesygdom

Interstitiel lungesygdom (ILD) er blevet observeret hos patienter, der fik vandetanib, og visse tilfælde var dødelige. Hvis en patient udviser symptomer fra luftvejene som f.eks. dyspnø, hoste og feber, skal behandlingen med vandetanib afbrydes, og en øjeblikkelig undersøgelse initieres. Hvis ILD bekræftes, bør behandlingen med vandetanib seponeres permanent, og patienten behandles på passende vis.

CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af vandetanib med stærke CYP3A4-inducere (såsom rifampicin, perikon, carbamazepin, phenobarbital) bør undgås (se pkt. 4.5).

CTN mindre end 500 pg/ml

Fordelen ved vandetanib til patienter med CTN mindre end 500 pg/ml er ikke blevet klarlagt, derfor bør brug til patienter med CTN < 500 pg/ml omhyggeligt overvejes på grund af de behandlingsrelaterede risici ved vandetanib.

Pædiatrisk population

Baseret på måling af højde ved alle besøg blev der i pædiatriske studier påvist lineær vækst hos alle børn og unge, mens de fik vandetanib. Der foreligger imidlertid ingen langtidsdata for sikkerheden hos pædiatriske patienter.

Patientinformationskort

Alle læger, der ordinerer Caprelsa, skal være bekendt med informationen til lægen og retningslinjerne for anvendelse. Lægen skal drøfte risici ved behandling med Caprelsa med patienten. Patienten vil få udleveret et patientinformationskort ved hver medicinudlevering.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Vandetanibs virkning på andre lægemidler

Eksposeringen for midazolam (CYP3A4-substrat) hos raske forsøgspersoner blev ikke påvirket ved samtidig administration af en enkelt dosis vandetanib på 800 mg.

Vandetanib er en hæmmer af den organiske kationstransporter 2 (OCT2). Hos raske forsøgspersoner med OCT2-vildtype, blev $AUC_{(0-t)}$ og C_{max} for metformin (OCT2-substrat) øget med henholdsvis 74 % og 50 %, og renal *clearance* af metformin blev reduceret med 52 % ved administration sammen med vandetanib. Passende klinisk og/eller laboratoriemæssig monitorering anbefales hos patienter, der får metformin og vandetanib samtidig, og en lavere metformindosis kan være nødvendig hos disse patienter.

Hos raske forsøgspersoner blev $AUC_{(0-t)}$ og C_{max} for digoxin (P-gp-substrat) øget med henholdsvis 23 % og 29 % ved samtidig administration af vandetanib på grund af P-gp-hæmning af vandetanib. Derudover kan digoxins evne til at udløse bradykardi øge risikoen for vandetanib-relateret forlængelse af QTc-intervallet og torsades de pointes. Af denne grund anbefales passende klinisk (f.eks. EKG) og/eller laboratoriemæssig monitorering hos patienter, der får digoxin og vandetanib samtidig, og en lavere digoxindosis kan være nødvendig hos disse patienter (for vandetanibmonitorering, se pkt. 4.2 Dosering og administration og pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

Med hensyn til andre P-gp-substrater såsom dabigatran, anbefales klinisk monitorering ved administration sammen med vandetanib.

Andre lægemidlers virkning på vandetanib

Der blev ikke påvist nogen klinisk signifikant interaktion hos raske forsøgspersoner mellem vandetanib (en enkelt dosis på 300 mg) og den potente CYP3A4-hæmmer, itraconazol (gentagne doser på 200 mg én gang dagligt). Hos raske mandlige forsøgspersoner blev eksposeringen for vandetanib reduceret med 40 % ved administration af den potente CYP3A4-induktor rifampicin. Administration af vandetanib sammen med potente CYP3A4-induktorer bør undgås.

Ved samtidig administration af omeprazol blev C_{max} for vandetanib reduceret med 15 % hos raske forsøgspersoner, mens $AUC_{(0-t)}$ for vandetanib ikke var påvirket. Hverken C_{max} eller $AUC_{(0-t)}$ for vandetanib var påvirket ved samtidig administration af ranitidin. Justering af vandetanibdosis er ikke nødvendig ved samtidig administration af hverken omeprazol eller ranitidin.

Farmakodynamiske interaktioner

Biliær udskillelse af uomdannet vandetanib er en af udskillelsesvejene for vandetanib. Vandetanib er ikke et substrat af multidrug-resistensprotein 2 (MRP2), p-glykoprotein (Pgp) eller brystcancer-resistensprotein (BCRP).

Lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet

Det er påvist, at vandetanib kan forlænge QTc-intervallet i EKG. Der foreligger rapporter om torsades de pointes som ikke almindelig bivirkning. Samtidig anvendelse af vandetanib og lægemidler, der

vides også at forlænge QTc-intervallet og/eller inducere torsades de pointes, er derfor enten kontraindiceret eller anbefales ikke, afhængigt af eksisterende behandlingsalternativer.

- Kombinationer, som er kontraindiceret (se pkt. 4.3): Cisaprid, erythromycin intravenøst (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsenik, klasse IA- og III-antiarytmika
- Ikke anbefalede kombinationer: Methadon, haloperidol, amisulprid, chlorpromazin, sulpirid, zuclopenthixol, halofantrin, pentamidin og lumefantrin.

Hvis der ikke findes anden passende behandling, kan de ikke anbefalede kombinationer med vandetanib foretages med yderligere EKG-overvågning af QTc-intervallet, evaluering af elektrolytter og yderligere kontrol ved debut/forværring af diarré.

Resultaterne af et farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktionsstudie indikerede, at samtidig administration af ondansetron til raske patienter viste sig at have ringe virkning på farmakokinetikken af vandetanib, men havde en lille additiv effekt på forlængelsen af QTc-intervallet på ca. 10 ms. Samtidig brug af ondansetron og vandetanib anbefales derfor ikke. Hvis ondansetron administreres sammen med vandetanib, skal serumelektrolytter og EKG nøje overvåges, og vedholdende behandling af eventuelle anormaliteter er påkrævet.

K-vitamin-antagonister

På grund af den øgede tromboserisiko hos patienter med cancer er anvendelsen af antikoagulerende midler hyppig. I betragtning af den høje intraindividuelle variabilitet af responsen på antikoagulation, og muligheden for interaktion mellem K-vitamin-antagonister og kemoterapi, anbefales en øget frekvens af monitoreringen af INR (International Normaliseret Ratio), hvis det beslutes at behandle patienten med K-vitamin-antagonister.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst fire måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der foreligger begrænsede data vedrørende anvendelsen af vandetanib under graviditet. Som forventet ud fra dets farmakologiske virkninger har vandetanib udvist markante virkninger på alle stadier af reproduktionsevnen hos hunrotter (se pkt. 5.3).

Hvis vandetanib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får vandetanib, skal hun underrettes om den potentielle risiko for misdannelser af fosteret eller den potentielle risiko for abort. Behandling af gravide kvinder bør kun fortsættes, hvis den potentielle gavnlige effekt for moderen opvejer risikoen for fosteret.

Amning

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelsen af vandetanib hos ammende kvinder. Vandetanib og/eller dets metabolitter udskilles i mælken hos rotter og findes i plasma hos ungerne efter dosering af diegivende rotter (se pkt. 5.3).

Amning er kontraindiceret under behandling med vandetanib.

Fertilitet

Hos rotter havde vandetanib ingen virkning på fertiliteten hos hanner, men det nedsatte fertiliteten hos hunner (se pkt. 5.3).

Der foreligger ingen data om vandetanibs indvirkning på reproduktionen hos pædiatriske patienter.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført studier for at fastslå vandetanibs indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog rapporteret træthed og sløret syn, og patienter, som oplever sådanne symptomer, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest hyppigt indberettede bivirkninger er diarré, udslæt, kvalme, hypertension og hovedpine.

Tabuleret liste over bivirkninger

Følgende bivirkninger er blevet identificeret under kliniske studier med patienter, der fik vandetanib som behandling mod MTC, og efter markedsføring. Deres hyppighed angives i tabel 2, bivirkninger, vha. *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS III) opført efter MedDRA-systemorganklassen (SOC) og ved det foretrukne terminologiske niveau og derefter efter hyppighedsklassificeringen. Hyppighed for forekomsten af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjældnen ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger og systemorganklasse				
Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Nasopharyngitis, bronkitis, øvre luftvejsinfektioner, urinvejsinfektioner	Pneumoni, sepsis, influenza, cystitis, sinusitis, laryngitis, folliculitis, furunculus, svampeinfektion, pyelonephritis	Appendicitis, stafylokokinfektion, diverticulitis, cellulitis, absces i abdominalvæggen	
<i>Det endokrine system</i>		Hypothyroidisme		
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Nedsat appetit, hypokalcæmi	Hypokaliæmi, hyperkalcæmi, hyperglykæmi, dehydrering, hyponatriæmi	Fejlnæring	
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	Søvnløshed, depression	Angst		
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine, paræstesi, dysæstesi, svimmelhed	Tremor, apati, bevidstløshed, balanceproblemer, dysgeusi	Kramper, klonus, hjerneødem	
<i>Øjne</i>	Sløret syn, strukturelle ændringer i cornea (inklusive aflejringer i cornea og pletter i cornea)	Nedsat syn, aura, fotopsi, glaukom, conjunctivitis, tørre øjne, keratopati	Katarakt, akkomodationsforstyrrelser	
<i>Hjerte</i>	Forlængelse af EKG QTc-interval (*) (**)		Hjerteinsufficiens, akut hjerteinsufficiens, frekvens- og rytmeforstyrrelser, ledningsforstyrrelser i hjertet, ventrikulær arytmi og hjerrestop	

<i>Vaskulære sygdomme</i>	Hypertension	Hypertensiv krise, iskæmiske cerebrovaskulære tilstande		Aneurismer og arterielle dissektioner
<i>Luftveje, thorax og mediastinum</i>		Epistaxis, hæmoptyse, pneumoni	Respirationssvigt, bronkopneumoni	
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Abdominal smerter, diarré, kvalme, opkastning, dyspepsi	Colitis, tør mund, stomatitis, synkebesvær, obstipation, gastrit, gastrointestinal blødning	Pankreatitis, peritonitis, ileus, intestinal perforation, fækal inkontinens	
<i>Lever og galdeveje</i>		Cholelithiasis		
<i>Hud og subkutane væv</i>	Lysfølsomhedsreaktion, udslæt og andre hudreaktioner (inklusive acne, tør hud, dermatitis, pruritis), neglelidelser	Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom, alopeci	Bulløs dermatitis	Stevens-Johnsons syndrom/ Toksisk epidermal nekrolyse (***), erythema multiforme
<i>Nyrer og urinveje</i>	Proteinuri, nyresten	Vandladningsbesvær, hæmaturi, nyresvigt, pollakisuri, imperiøs vandladningstrang	Kromaturi, anuri	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Asteni, træthed, smerter, ødem	Pyreksi	Nedsat heling	
<i>Undersøgelser</i>	Forlænget EKG QTc-interval	Forhøjet serum-ALAT og -ASAT, væggtab, forhøjet kreatinin i blodet	Øget hæmoglobin, forhøjet serumamylase	

* 13,4 % patienter på vandetanib havde QTc (Bazetts formel) ≥ 500 ms sammenlignet med 1,0 % af patienterne på placebo. QTcF-forlængelsen var > 20 ms hos over 91 % af patienterne, > 60 ms hos 35 %, > 100 ms hos 1,7 %. 8 % af patienterne fik reduceret dosis pga. QTc-forlængelse.

** inklusive to dødsfald hos patienter med QTc > 550 ms (det ene pga. sepsis og det andet pga. hjertesvigt).

*** Se pkt. 4.4.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger såsom torsades de pointes, interstitiel lungesygdom og PRES (RPLS) er forekommet hos patienter, som blev behandlet med vandetanib som monoterapi. Disse forventes at være ikke almindelige bivirkninger hos patienter, der får vandetanib for MTC.

Okulære bivirkninger såsom sløret syn er almindelige hos patienter, som får vandetanib for MTC. Planlagte undersøgelser med spaltelampe har afsløret macula corneae (vortex-keratopater) hos behandlede patienter; rutinemæssige undersøgelser med spaltelampe er dog ikke påkrævet for patienter, der får vandetanib.

Ved forskellige eksponeringsvarigheder blev de gennemsnitlige hæmoglobinniveauer hos patienter i behandling med vandetanib forhøjet med 0,5 – 1,5 g/dl i forhold til *baseline*.

Pædiatrisk population

Pædiatriske kliniske studiedata med vandetanib ved MTC (se pkt. 5.1) fra udviklingen af lægemidlet er begrænset til 16 patienter i alderen 9 – 17 år med hereditær medullær thyreoideacancer (Studie IRUSZACT0098). Studiet er lille, fordi MTC hos børn er sjælden, men det anses som repræsentativt for målgruppen. Sikkerhedsfundene i dette studie svarer til vandetanibs sikkerhedsprofil

hos voksne patienter med MTC. Der foreligger ingen langtidsdata for sikkerheden hos pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ikke nogen specifik behandling i tilfælde af overdosering med vandetanib, og mulige symptomer på overdosering er ikke blevet fastlagt. En forøgelse af frekvensen og sværhedsgraden af visse bivirkninger som f.eks. udslæt, diarré og hypertension blev observeret ved gentagne doser på 300 mg og derover, ved studier med raske frivillige og hos patienter. Desuden bør muligheden for QTc-forlængelse og torsades de pointes tages i betragtning. I kliniske studier med pædiatriske patienter er der ikke anvendt vandetanib-doser over 150 mg/m².

Bivirkninger i forbindelse med overdosering skal behandles symptomatisk; specielt svær diarré skal behandles på behørig vis. I tilfælde af overdosering skal behandlingen afbrydes, og der skal træffes de nødvendige forholdsregler for at sikre, at der ikke er opstået en uønsket hændelse, dvs. EKG inden for 24 timer, for at fastslå QTc-forlængelse. Bivirkninger, der forbindes med overdosering, kan forekomme over længere tid på grund af vandetanibs lange halveringstid (se pkt. 5.2).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: proteinkinasehæmmere, antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01EX04

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Vandetanib er en potent hæmmer af vaskulær endotelvækstfaktor-receptor 2 (VEGFR-2 også kaldet tyrosinkinaser af typen *kinase insert domain receptor* [KDR]), epidermal vækstfaktor-receptor (EGFR) og RET-tyrosinkinaser. Vandetanib er også en sub-mikromolær hæmmer af vaskulær endotel-receptor-3 tyrosinkinase.

Vandetanib hæmmer VEGF-stimuleret endotelcellemigration, -vækst, -overlevelse og dannelse af nye blodkar i *in vitro*-modeller for angiogenese. Derudover hæmmer vandetanib epidermal vækstfaktor (EGF)-stimuleret EGF-receptor-tyrosinkinase i tumorceller og endotelceller. Vandetanib hæmmer EGFR-afhængig celledeling og celleoverlevelse *in vitro*. Vandetanib hæmmer også både vildtype og størstedelen af muterede, aktiverede former af RET, og hæmmer markant væksten af MTC-cellelinjer *in vitro*.

In vivo-indgivelse af vandetanib reducerede tumorcelle-induceret angiogenese, permeabiliteten af tumorkar, og densiteten af tumormikrokar, samt hæmmede tumurvækst i en række humane xenograft-tumormodeller i athymiske mus. Vandetanib hæmmede også væksten af MTC-xenograft-tumorer *in vivo*.

Vandetanibs nøjagtige virkningsmekanisme ved lokalt fremskreden eller metastatisk MTC kendes ikke.

Klinisk virkning hos voksne

Kliniske data fra MTC

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (Studie 58) for at påvise sikkerhed og effektivitet af vandetanib 300 mg *versus* placebo. Dette studie omfattede 331 patienter

med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk MTC. Kun patienter med CTN ≥ 500 pg/ml (konventionelle enheder) eller $\geq 146,3$ pmol/l (internationale standardenheder) blev inkluderet. Af patienterne inkluderet i studiet havde 10 patienter på vandetanib og 4 på placebo (4 % af alle patienter) en *World Health Organization Performance status* (WHO PS) score på ≥ 2 , og 28 (12,1 %) patienter på vandetanib og 10 (10,1 %) på placebo havde påvirkning af hjertet. Påvirkning af hjertet blev defineret som patienter med tidligere kardiovaskulær abnormalitet.

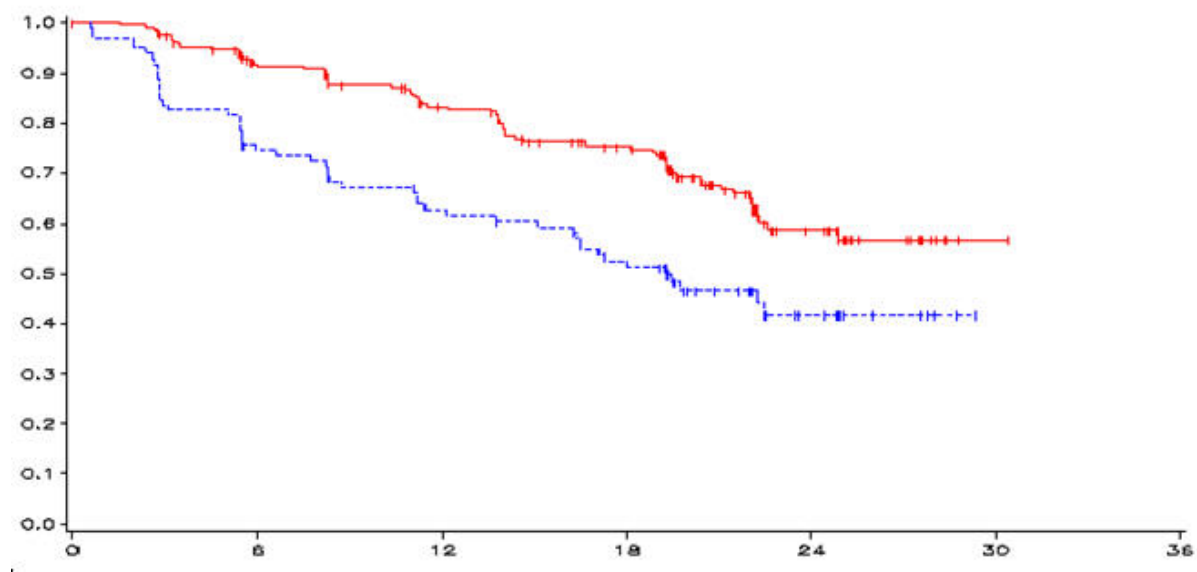
Det primære formål med dette studie var at påvise en forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS) med vandetanib sammenlignet med placebo. De sekundære endepunkt var at evaluere den samlede objektive responsrate (ORR), sygdomskontrol(raten) (DCR) defineret som partielt respons (PR) eller komplet respons (CR) eller stabil sygdom (SD), der varede mindst 24 uger, varighed af respons (DOR), tid til smerteforværring baseret på *Brief Pain Inventory* (BPI) højeste smerteskala, og samlet overlevelse (OS). Det primære PFS-endepunkt, ORR og DCR var baseret på en centraliseret, uafhængig blindet gennemgang af billeddata. Biokemisk respons med vandetanib i sammenligning med placebo målt ud fra CTN og CEA blev ligeledes vurderet som sekundære endepunkt.

Patienterne blev behandlet med vandetanib eller placebo, indtil de nåede objektiv sygdomsprogression. Ved objektiv sygdomsprogression baseret på investigatorens vurdering blev patienterne seponeret fra blindet studiebehandling og fik mulighed for at modtage åben behandling med vandetanib. 28 ud af de 231 patienter (12,1 %) på vandetanib og 3 ud af de 99 (3,0 %) på placebo seponerede behandlingen på grund af en bivirkning. 14 ud af de 28 patienter (50 %), som stoppede med vandetanib på grund af en bivirkning, blev seponeret uden en dosisreduktion. Hos 5 ud af 6 patienter (83 %) med moderat nyresvigt, som blev behandlet med vandetanib, blev dosis reduceret til 200 mg pga. bivirkning; hos 1 patient var der behov for yderligere dosisreduktion til 100 mg.

Resultatet af den primære analyse af PFS viste en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter randomiseret til vandetanib sammenlignet med placebo (*hazard ratio* (HR) = 0,46; 95 % konfidensinterval (CI) = 0,31 – 0,69; $p = 0,0001$).

Den mediane PFS for patienter randomiseret til vandetanib er ikke blevet nået; den mediane PFS prædikteres på basis af statistisk modellering af data observeret op til den 43. percentil at være 30,5 måneder med et 95 % konfidensinterval på 25,5 til 36,5 måneder. Den mediane PFS for patienter randomiseret til placebo var 19,3 måneder. Ved 12 måneder var andelen af patienter, der var i live og progressionsfri 192 (83 %) for patienter randomiseret til vandetanib, og 63 (63 %) for patienter randomiseret til placebo. I vandetanib gruppen havde i alt 73 patienter (32 %) progredieret sygdom; 64 (28 %) ved progression efter respons evaluerings kriterier i faste tumorer (RECIST) og 9 (4 %) ved dødsfald uden progression. De resterende 158 patienter (68 %) blev censureret i analysen af PFS. I placebo gruppen havde i alt 51 patienter (51 %) progredieret sygdom; 46 (46 %) ved RECIST-progression, og 5 (5 %) ved dødsfald uden progression. De resterende 49 patienter (49 %) blev censureret i analysen af PFS.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurver for PFS



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

— vandetanib 300 mg, ----- placebo, y-akse = PFS, x-akse = tid i måneder, n-vandetanib = antal patienter med risiko i vandetanibgruppen, n-placebo = antal patienter med risiko i placebogruppen

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

PFS	N	Median PFS	HR	95 % CI	p-værdi
Vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	Ikke nået (prædikeret 30,5 måneder)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51 %)	19,3 måneder			

Overlevelsesstatus og den gennemsnitlige endelige OS (81,6 måneder i vandetanib armen og 80,4 måneder i placebo armen) var ens på tværs af begge behandlingsarme. Der var ingen statistisk signifikant forskel i den endelige OS (HR 0,99; 95,002 % CI 0,72, 1,38; p = 0,9750). Resultaterne skal fortolkes med forsigtighed på grund af den høje procentdel af patienter, som skiftede fra placebo armen til open-label vandetanib (79,0 % [79/100] af patienterne).

De fleste (95 % af patienterne) havde metastatisk sygdom. 14 patienter, der blev behandlet med vandetanib, og 3 med placebo havde kun inoperabel lokalt fremskreden sygdom. Der er begrænset klinisk erfaring med vandetanib hos patienter med inoperabel lokalt fremskreden sygdom og uden metastaser.

Der sås statistisk signifikante fordele ved vandetanib, hvad angår de sekundære endepunkt responsrate, sygdomskontrol og biokemisk respons.

Tabel 3: Oversigt over centrale effektfund i Studie 58

ORR^a	N	Responsrate	OR^b	95 % CI	p-værdi
Vandetanib 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13 %			
DCR^a	N	Responsrate	OR^b	95 % CI	p-værdi
Vandetanib 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71 %			
CTN-RESPONS	N	Responsrate	OR^b	95 % CI	p-værdi
Vandetanib 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3 %			
CEA-RESPONS	N	Responsrate	OR^b	95 % CI	p-værdi
Vandetanib 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2 %			
SAMLET OVERLEVELSE	N	Median OS	HR^c	95 % CI	p-værdi
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 måneder	0.99	0,72; 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 måneder			

^a Samlet responsrate = komplette + partielle respons. Sygdomskontrol(rate) = responsrate + stabil sygdom ved 24 uger. *Intent-to-treat (ITT)*-analyse inkluderer patienter, som fik åben behandling med vandetanib før progression i henhold til den centrale aflæsning.

^b OR = Odds-ratio. En værdi > 1 begunstiger vandetanib. Analysen blev udført vha. en logistisk regressionsmodel med behandling som den eneste faktor.

^c HR = Hazard ratio. En værdi < 1 i vandetanibs favør. Analysen var udført vha. en log-rank test med behandling som den eneste faktor.

N = Antal bivirkninger/antal randomiserede patienter

Der sås en statistisk signifikant fordel med vandetanib for det sekundære endepunkt af tid til forværring af smerter (der fremkommer som et kombineret endepunkt ved hjælp af scoren for værste smerte fra BPI og patientrapporteret brug af opioidanalgetika) (vandetanib 49 %, placebo 57 % HR 0,61, 97,5 % CI 0,43 – 0,87, p< 0,006: 8 versus 3 måneder). Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikante forskelle for de eksplorative endepunkter for diarré (rapporteret som afføringshyppighed).

RET-mutationsstatus

RET-mutationsstatus reanalyse i Studie 58

I Studie 58 blev tests for RET-mutation oprindeligt udført ved hjælp af ARMS-analysen (*Amplification Refractory Mutation System*) baseret på polymerasekædereaktion (PCR) for M918T-mutationen, og direkte DNA-sekventering for mutationer i exon 10, 11, 13, 14, 15 og 16 (stedet for M918T-mutation) hos alle enkeltpatienter med tilgængeligt DNA (297/298). Ved reanalyse af prøver uden 918T-mutation blev RET-sekvensen beriget med en egnet *Agilent SureSelect* reagens og sekventeret på en *Illumina sequencer*. Databehandling og automatisk sortering af RET-varianter blev udført med en *Broad Genome Analysis Toolkit (GATK)* portefølje med manuel organisering af ethvert svært tilfælde ved brug af en *Broad Integrative Genomics Viewer (IDV)*.

Oprindeligt havde 79 patienter ikke påvist M918-mutation. Ud af disse 79 patienter, var der for 69 patienter nok vævsmateriale til at udføre en post-hoc reanalyse af RET-mutationsstatus baseret på nye tilgængelige analyser. De fleste patienter blev reklassificeret som RET-mutante (52/69) og 17/69 patienter (11 med vandetanib og 6 med placebo) havde ikke påvist RET-mutation (M918T eller anden). De patienter, som blev reklassificeret som RET-mutante (N = 52), blev sammenlagt med de 187 patienter som oprindeligt blev påvist som RET-mutante, hvilket medførte et samlet antal på 239 RET-mutante patienter (172 behandlet med vandetanib og 67 behandlet med placebo). Resultaterne var baseret på en blindet central gennemgang af billeddata.

Tabel 4: Virkningsendepunkt hos patienter med RET-mutation

Virkningsendepunkt (Vandetanib vs. placebo)	Patienter med RET- mutation (n = 239)
Objektiv responsrate	51,7 % vs. 14,9 %
Virkningsendepunkt PFS HR (95 % konfidensinterval)	0,46 (0,29; 0,74)
2 års PFS rate	55,7 % vs. 40,1 %

Klinisk virkning hos pædiatriske patienter:

Et åbent, enkeltcenter fase I/II-enkeltarmsstudie (Studie IRUSZACT0098) undersøgte vandetanibs aktivitet hos 16 patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk hereditær MTC. Patientkarakteristika ved inklusion i studiet var følgende: gennemsnitsalder 14,2 år (interval 9 – 17 år), 50 % piger, 50 % drenge, 93,8 % kaukasiere, 26,7 % latinamerikanere og 6,3 % af afrikansk afstamning. Størstedelen af patienterne (81,3 %) havde gennemgået hel eller delvis tyroidektomi inden studieinklusion. Startdosis af vandetanib var 100 mg/m²/dag for alle patienter med undtagelse af en patient, som indledte behandlingen med 150 mg/m²/dag. Efter at have tolereret de første 1 eller 2 behandlingscyklusser godt (1 cyklus = 28 dage) fortsatte de resterende patienter med 100 mg/m². Det primære virkningsendepunkt var ORR ifølge RECIST v 1.0. Den observerede objektive responsrate var 43,8 %, hvoraf alle var delvist respons. 31,3 % af patienterne oplevede stabil sygdom i mindst 8 uger. 75,0 % af patienterne opnåede sygdomskontrol, indbefattet bedst respons eller stabil sygdom ≥ 24 uger. Der er ingen erfaring med Caprelsa hos patienter i alderen 5 – 8 år i dette studie.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af vandetanib er absorptionen langsom, og maksimale plasmakoncentrationer opnås typisk mediant 6 timer efter administration (i området mellem 4 – 10 timer efter administration). Vandetanib akkumuleres ca. ottefoldigt ved multiple doser med, *steady-state* opnået fra ca. 2 måneder.

Fordeling

Vandetanib binder sig til humant serumalbumin og alfa-1-syre-glykoprotein med *in vitro*-proteinbinding på ca. 90 %. I *ex vivo*-plasmaprøver fra patienter med kolorektalcancer ved *steady-state*-eksponering efter 300 mg én gang dagligt var den gennemsnitlige procentvise proteinbinding 93,7 % (i intervallet 92,2 til 95,7 %). Farmakokinetikken af vandetanib ved en dosis på 300 mg hos MTC-patienter er karakteriseret af et fordelingsvolumen på ca. 7450 l.

Biotransformation

Efter oral administration af ¹⁴C-vandetanib blev der påvist uomdannet vandetanib, samt metabolitterne vandetanib N-oxid og N-desmetyl-vandetanib i plasma, urin og afføring. Et glukuronidkonjugat blev udelukkende observeret som en mindre væsentlig metabolit i ekskretter. N-desmetyl-vandetanib dannes primært via CYP3A4, og vandetanib-N-oxid af de flavinholdige monooxygenase-enzymet FM01 og FMO3. N-desmetyl-vandetanib og vandetanib-N-oxid cirkulerer med koncentrationer på ca. 11 % og 1,4 % af koncentrationen af vandetanib.

Elimination

Vandetanibs farmakokinetik ved en dosis på 300 mg hos MTC-patienter er karakteriseret ved en *clearance* på ca. 13,2 l/t og en plasmahalveringstid på ca. 19 dage. Inden for en 21-dages indsamlingsperiode efter en enkelt dosis af ¹⁴C-vandetanib var ca. 69 % genfundet med 44 % i

afføringen og 25 % i urinen. Udskillelse af dosis var langsom, og yderligere udskillelse efter 21 dage må forventes baseret på plasmahalveringstiden.

Specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

Et enkelt-dosis farmakokinetisk studie med frivillige forsøgspersoner indikerede, at eksponering for vandetanib forøges (op til 1,5, 1,6 og 2 gange) hos forsøgspersoner med hhv. mild, moderat og svær nyreinsufficiens i forhold til forsøgspersoner med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

Nedsat leverfunktion

Et enkelt-dosis farmakokinetisk studie med frivillige indikerede, at nedsat leverfunktion ikke påvirkede eksponering for vandetanib. Der foreligger begrænsede data for patienter med nedsat leverfunktion (serumbilirubin større end 1,5 gange den øvre grænse for normalområdet (se pkt. 4.2 og 4.4)).

Virkning af fødeindtagelse

Eksponering for vandetanib påvirkes ikke af føde.

Farmakokinetik i den pædiatriske population

Vandetanibs farmakokinetiske parametre hos pædiatriske MTC-patienter i alderen 9 – 17 år var de samme som hos voksne. Eksponeringen for vandetanib hos børn i alderen 5 – 8 år ved gliom-relaterede indikationer var sammenlignelig med vandetanib-eksponering hos MTC-patienter i alderen 9 – 18 år. En dosis på 100 mg/m²/dag ifølge den angivne dosering (som funktion af BSA) hos pædiatriske patienter resulterer i samme eksponering som 300 mg dagligt til voksne.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Vandetanib har ikke vist noget mutagent eller klastogent potentiale.

I toksicitetsstudier på op til 9 måneders varighed med gentagne doser, omfattede virkningerne opkastning, vægttab og diarré hos hunde, og epifysedysplasi hos unge hunde og rotter med åbne epifyseskiver. Hos rotter blev der bemærket påvirkning af tænder, nyrer og hud. Disse resultater viste sig ved klinisk relevante plasmakoncentrationer, var overvejende reversible inden for 4 ugers ophør med dosering og kunne henføres til hæmning af vaskulær endotelvækstfaktor-receptor (VEGFR) eller EGFR.

Påvirkninger bemærket i andre studier omfattede hæmning af *human ether-à-go-go related gene* (hERG)-strømmen og forlængelse af QTc-interval hos hunde. Der blev observeret forhøjede systoliske og diastoliske blodtryk hos rotter og hunde. Hos mus har vandetanib påvist at forsinke, men ikke forhindre sårheling. Vandetanib viste også tegn på fototoksisk potentiale i en cytotoxisk *in vitro*-analyse. I en dyremodel for sårheling havde mus, som blev behandlet med doser af vandetanib, nedsat styrke i huden over for brud sammenlignet med kontrolmus. Dette tyder på, at vandetanib forsinke sårheling, men ikke forhindrer den. Det passende nødvendige interval mellem seponering af vandetanib og efterfølgende elektiv kirurgi for at undgå risikoen for nedsat sårheling er ikke blevet fastlagt. I kliniske studier blev et lille antal patienter opereret, mens de fik vandetanib, og der blev ikke rapporteret om sårhelingskomplikationer.

Reproduktionstoksikologi

Vandetanib påvirkede ikke fertiliteten hos hanrotter. I et studie af fertiliteten hos hunrotter var der en tendens til øget uregelmæssighed af østrogen-cyklus, en let reduktion drægtighedsincidensen og et øget implantationstab. I et toksicitetsstudie med gentagne doser hos rotter var der et fald i antallet af *corpora lutea* i æggestokkene hos rotter, som fik vandetanib i 1 måned.

Hos rotter blev embryoføtal toksicitet påvist som fostertab, forsinket fosterudvikling, uregelmæssigheder i hjertekarrene, og for tidlig ossifikation af visse kranieknogler. I et præ-/postnatal udviklingsstudie hos rotter med doser, der forårsagede maternal toksicitet under drægtighed og/eller diegivning, øgede vandetanib tab før fødsel, og reducerede postnatal vækst hos ungerne. Vandetanib blev udskilt i mælken hos rotter og fundet i plasma hos unger efter dosering til diegivende rotter.

Karcinogenicitet

Vandetanib har ikke vist karcinogenicitetspotentiale i et 6 måneders karcinogenicitetsstudie med rasH2 transgene mus. Et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter var svækket af lav overlevelse i gruppen af hundyr, der fik en høj dosis, samt af dyrenes begrænsede eksponering for vandetanib. Der blev imidlertid ikke observeret karcinogene effekter hos de resterende dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Calciumhydrogenphosphatdihydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon (type A)

Povidon (K 29-32)

Magnesiumstearat

Filmovertæk

Hypromellose

Macrogol (300)

Titandioxid (E171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/ PVDC/aluminiumblisterkort, forseglet med aluminiumsfolie, hver indeholdende 30 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. februar 2012

Dato for seneste fornyelse: 15. november 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før Caprelsa lanceres i de enkelte medlemslande, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og udformningen af

uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

I alle medlemslande, hvor Caprelsa markedsføres, skal MAH sikre, at alt sundhedspersonale og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, udlevere eller anvende Caprelsa, forsynes med en **uddannelsespakke** indeholdende:

Sundhedspersoner

- Produktresumé (SmPC);
- Uddannelsesmateriale indeholdende:
 - Information om risiciene forbundet med Caprelsa:
 - QTc-forlængelse og torsades de pointes
 - Posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)
 - Abnormiteter i udviklingen af tænder og knogler hos den pædiatriske population
 - Medicineringsfejl hos den pædiatriske population
 - Lægens doserings- og overvågningsguide for pædiatriske patienter;
- Doserings- og overvågningsguide til pædiatriske patienter og deres omsorgspersoner;
- Indlægsseddel;
- Patientinformationskort.

Patienter/omsorgspersoner

- Doserings- og overvågningsguide til pædiatriske patienter og deres omsorgspersoner;
- Indlægsseddel;
- Patientinformationskort.

Uddannelses materialet til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedelementer:

QTc-forlængelse og torsades de pointes

- Caprelsa forlænger QTc-intervallet og kan forårsage torsades de pointes og pludselig død;
- Caprelsa-behandling må ikke indledes hos patienter:
 - som har QTc-interval over 480 ms på EKG;
 - som har kongenit langt QTc-syndrom;
 - som har torsades de pointes i anamnesen, med mindre alle risikofaktorer, der bidrog til torsades de pointes, er korrigeret;
- Nødvendigheden af at tage EKG og kontrollere serumværdier af kalium, calcium og magnesium samt thyroidea-stimulerende hormon (TSH), og de tider og situationer, hvor det bør udføres;
- Patienter, der i et enkelt tilfælde får korrigeret QTc-interval på EKG på mindst 500 ms, skal holde op med at tage Caprelsa. Behandlingen kan genoptages med reduceret dosis, når et EKG har bekræftet, at QTc-intervallet er vendt tilbage til niveauet før behandling, og efter afhjælpning af eventuelle forstyrrelser i elektrolytbalancen;
- En kardiolog bør konsulteres, hvis QTc forlænges markant, men holder sig under 500 ms;
- Nærmere angivelse af lægemidler, for hvilke samtidig administration af Caprelsa enten er kontraindiceret eller ikke kan anbefales;
- Formål med/brug af patientinformationskort.

Posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) – også kendt som reversibelt posterioort leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

- PRES bør tages i betragtning hos patienter, der indfinder sig med krampeanfald, hovedpine, synsforstyrrelser, konfusion eller ændret mental status. Der bør udføres en MR-skanning af hjernen hos alle patienter, der lider af krampeanfald, konfusion eller ændret mental status;
- Behovet for at rådgive patienter om risikoen for forlænget QTc-interval og PRES og oplyse dem om symptomer, som de bør være opmærksomme på, og hvad de skal gøre i så fald;
- Formål med/brug af patientinformationskort.

Abnormiteter i udviklingen af tænder og knogler hos den pædiatriske population

- Kliniske studier med børn og unge har vist, at vandetanib ikke hæmmer lineær vækst;
- Vandetanib har i non-kliniske studier vist negative virkninger på voksende væv, som er afhængig af vaskularisering, f.eks. tænder og vækstsiver;
- Nødvendigheden af tæt monitorering for tegn på tand- og knogleabnormiteter hos den pædiatriske population.

Medicineringsfejl hos den pædiatriske population

Lægens doserings- og overvågningsguide for pædiatriske patienter skal indeholde følgende hovedelementer:

- Hvordan Caprelsa-dosis beregnes hos børn og unge;
- Doseringsplan i henhold til patientens legemsoverfladeareal (BSA), som omfatter visuel visning af to ugers doseringsplanen i henhold til BSA;
- Hvordan Caprelsa anvendes/administreres;
- Vejledning til brug af doserings- og overvågningsguiden og kalenderen til afkrydsning af den daglige dosis til pædiatriske patienter og deres omsorgspersoner.

Doserings- og overvågningsguiden til patienter og deres omsorgspersoner skal indeholde følgende hovedelementer:

- Hvad Caprelsa er, hvad det anvendes til og, hvordan det administreres;
- Hvordan Caprelsa-dosis beregnes;
- Bivirkningerne ved Caprelsa og, hvilken form for overvågning der er påkrævet;
- Hvordan kalenderen til afkrydsning af den daglige dosis anvendes (herunder eksempel på en udfyldt kalender);
- Generel kalender til 14 dage og blanke eksemplarer af kalenderen.

Patientinformationskortet skal indeholde følgende hovedelementer:

- Information om risikoen for QTc-forlængelse og torsades de pointes og posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES);
- Tegn og symptomer på bivirkninger og hvornår lægen skal kontaktes;
- Ikke at stoppe behandlingen med Caprelsa og ikke ændre dosis uden først at have talt med lægen;
- Kontaktoplysninger på den behandlende læge.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 100 mg filmovertrukne tabletter
vandetanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 100 mg vandetanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/749/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Caprelsa 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 100 mg tabletter
vandetanib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 300 mg filmovertrukne tabletter
vandetanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg vandetanib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/749/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Caprelsa 300 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Caprelsa 300 mg tabletter
vandetanib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Caprelsa 100 mg filmoovertrukne tabletter

Caprelsa 300 mg filmoovertrukne tabletter

vandetanib

Ud over denne indlægsseddel vil du modtage et patientinformationskort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, du skal kende til, før du behandles med Caprelsa og under behandling med Caprelsa.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen og patientinformationskortet. Du kan få brug for at læse det igen.
- Det er vigtigt, at du har informationskortet liggende hos dig under behandlingen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Caprelsa
3. Sådan skal du tage Caprelsa
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Caprelsa er en behandling til voksne og børn på 5 år og derover med:

Type af medullær thyreodeacancer, som kaldes Omlejret under Transkription (RET) mutant, og som ikke kan fjernes med kirurgi, eller som har bredt sig til andre dele af kroppen.

Caprelsa virker ved at hæmme væksten af nye blodkar i tumorer (cancer). Det afskærer forsyningen af næring og ilt til tumoren. Caprelsa kan også virke direkte på cancercellerne ved at dræbe dem eller hæmme deres vækst.

2. Det skal du vide før du begynder at tage Caprelsa

Tag ikke Caprelsa:

- hvis du er allergisk over for vandetanib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Caprelsa (angivet i punkt 6).
- hvis du er født med et hjerteproblem kaldet ”medfødt langt QTc-syndrom”. Dette kan ses på et elektrokardiogram (EKG).
- hvis du ammer.
- hvis du tager et af følgende lægemidler: arsenik, cisaprid (mod halsbrand), erythromycin som injektion i en vene og moxifloxacin (mod infektion), toremifen (til behandling af brystkræft), mizolastin (mod allergi), klasse IA- og III-antiarytmika (midler til kontrol af hjerterytmen).

Tag ikke Caprelsa, hvis et eller flere af disse punkter gælder for dig. Spørg lægen, hvis du er i tvivl.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Caprelsa:

- Hvis du er følsom over for sollys. Nogle mennesker, som tager Caprelsa, bliver mere følsomme over for solen. Dette kan forårsage solskoldning. Mens du tager Caprelsa, skal du beskytte dig selv, når du går udendørs, ved altid at benytte solcreme og bære tøj for at undgå at udsætte dig for solen.
- Hvis du har for højt blodtryk.
- Hvis du har eller har haft et aneurisme (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.
- Hvis du skal opereres. Lægen vil muligvis afbryde behandlingen med Caprelsa, hvis du skal gennemgå en større operation, fordi Caprelsa kan påvirke sårhelingen. Behandlingen med Caprelsa kan genoptages, så snart sårhelingen vurderes at være tilfredsstillende.
- Hvis du har problemer med nyrerne.

Der er rapporteret om alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i forbindelse med behandling med vandetanib. Stop med at bruge Caprelsa og søg straks lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere symptomer på disse alvorlige hudreaktioner, der er beskrevet i punkt 4.

Det er nødvendigt at bestemme RET-status af din cancer, før behandling med Caprelsa påbegyndes.

Monitorering af blod og hjerte:

Din læge eller sygeplejerske skal undersøge dit blods indhold af kalium, calcium, magnesium og thyreoideastimulerende hormon (TSH) samt kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet med en test kaldet et elektrokardiogram (EKG). Du skal have foretaget disse test:

- Før du begynder at tage Caprelsa
- Regelmæssigt under behandlingen med Caprelsa
- 1, 3 og 6 uger efter start med Caprelsa
- 12 uger efter start med Caprelsa
- Hver 3. måned derefter
- Hvis din læge eller apotekspersonalet ændrer din dosis af Caprelsa
- Hvis du begynder at tage lægemidler, som påvirker dit hjerte
- Ifølge lægens eller apotekspersonalets instruktioner

Børn

Caprelsa må ikke anvendes til børn under 5 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Caprelsa

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler. Caprelsa kan påvirke virkningen af andre lægemidler, og/eller andre lægemidler kan påvirke virkningen af Caprelsa.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende midler:

- itraconazol, ketoconazol, ritonavir, clarithromycin, rifampicin og moxifloxacin (lægemidler til behandling af infektioner)
- carbamazepin og phenobarbital (til kontrol af epileptiske anfald)
- ondansetron (mod kvalme og opkastning)
- cisaprid (mod halsbrand), pimozid (mod gentagne, ufrivillige bevægelser og verbale udbrud) og halofantrin og lumefantrin (mod malaria)
- metadon (mod stofmisbrug), haloperidol, chlorpromazin, sulpirid, amisulprid og zuclopenthixol (mod psykiske forstyrrelser)
- pentamidin (mod infektion)
- såkaldte 'blodfortyndende midler' såsom vitamin K-antagonister og dabigatran

- ciclosporin og tacrolimus (til at forhindre afstødning af et organ efter transplantation), digoxin (mod uregelmæssig puls) og metformin (til at kontrollere blodsukkeret)
- syrepumpehæmmere (mod halsbrand)

Du kan også finde disse oplysninger på det patientinformationskort, du har fået af din læge. Det er vigtigt, at du gemmer dette patientinformationskort og viser det til din partner eller omsorgsperson.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Caprelsa. Caprelsa kan nemlig skade det ufødte barn. Din læge vil diskutere fordele og risici ved at tage Caprelsa på dette tidspunkt.

- Hvis du er i den fødedygtige alder, skal du anvende et sikkert præventionsmiddel, når du tager Caprelsa, og i mindst fire måneder efter den seneste dosis af Caprelsa.

Du må ikke amme under behandling med Caprelsa af hensyn til barnets sikkerhed.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Udvis forsigtighed ved kørsel eller arbejde med maskiner. Husk, at Caprelsa kan få dig til at føle dig træt, svag eller forårsage sløret syn.

3. Sådan skal du tage Caprelsa

Voksne

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den anbefalede dosis er 300 mg hver dag.
- Tag Caprelsa på ca. samme tidspunkt hver dag.
- Caprelsa kan tages med eller uden mad.

Brug til børn og unge

Lægen vil fortælle dig, hvor mange Caprelsa-tabletter dit barn skal have. Antallet afhænger af barnets vægt og højde. Den samlede daglige dosis til børn må ikke overstige 300 mg. Dit barn kan enten få dosis en gang dagligt, hver anden dag eller efter et gentaget 7-dages skema som vist i den doseringsguide, som du har fået af lægen. Det er vigtigt at gemme doseringsguiden og vise den til eventuelle omsorgspersoner.

Hvis du har svært ved at sluge tabletten

Hvis du har problemer med at sluge tabletten, kan du blande den med vand på følgende måde:

- Tag et halvt glas postevand (uden brus). Brug kun vand – brug ikke nogen andre væsker.
- Læg tabletten i vandet.
- Rør tabletten rundt, indtil den er jævnt fordelt i vandet. Det kan tage ca. 10 minutter.
- Drik det derpå straks.

For at sikre dig at der ikke er noget lægemiddel tilbage, skal du fylde glasset halvt op med vand igen, og drikke det.

Hvis du får bivirkninger

Hvis du får bivirkninger, skal du altid fortælle det til lægen. Din læge vil muligvis fortælle dig, at du skal tage Caprelsa i en lavere eller højere dosis (såsom to 100 mg tabletter eller én 100 mg tablet). Din læge kan også ordinere andre lægemidler for at hjælpe med at kontrollere bivirkningerne.

Bivirkningerne ved Caprelsa er angivet i punkt 4.

Hvis du har taget for meget Caprelsa

Hvis du tager mere Caprelsa, end du har fået ordineret, skal du straks tale med lægen eller tage på hospitalet.

Hvis du har glemt at tage Caprelsa

Hvad du skal gøre, hvis du glemmer at tage en tablet afhænger af, hvor lang tid der er indtil din næste dosis:

- **Hvis der er 12 timer eller mere til din næste dosis:** Tag den glemte tablet, så snart du kommer i tanke om det. Tag derpå den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- **Hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis:** Spring den glemte tablet over. Tag derpå den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, vil din læge muligvis fortælle dig, at du skal tage Caprelsa ved en lavere dosis. Din læge kan også ordinere andre lægemidler for at hjælpe med at kontrollere bivirkningerne.

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever en af følgende bivirkninger – det kan være, du behøver akut medicinsk behandling:

- Besvimelsesanfald, svimmelhed eller ændringer i hjerterytmen. Dette kan være tegn på en ændring i dit hjertes elektriske aktivitet. Det ses hos 8 % af personer, som tager Caprelsa mod medullær thyreoideacancer. Din læge vil muligvis anbefale, at du tager Caprelsa i en lavere dosis eller holder op med at tage Caprelsa. Caprelsa er i sjældne tilfælde forbundet med livstruende ændringer i hjerterytmen.
- Stop med at bruge Caprelsa, og søg straks lægehjælp, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer: rødlig, ikke-hævede, målskivelignende eller cirkulære pletter på kroppen, ofte med vabler i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, kønsorganerne og øjnene. Før disse alvorlige hududslæt ses, kan der forekomme feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- Svær diarré.
- Svær åndenød eller pludselig forværring af åndenød, muligvis med hoste eller høj temperatur (feber). Dette kan betyde, at du har en form for betændelse i lungerne, som kaldes 'interstitiel lungesygdom'. Dette er ikke almindeligt (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer), men kan være livstruende.
- Anfald, hovedpine, forvirring eller koncentrationsbesvær. Dette kan være tegn på en tilstand kaldet RPLS (reversibelt posterior leukoencefalopati-syndrom). Disse tegn forsvinder sædvanligvis, når der ophøres med Caprelsa. RPLS er ikke almindeligt (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer).

Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever en eller flere af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (ses hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Diarré. Din læge kan ordinere et lægemiddel til at behandle dette. Hvis det bliver alvorligt, skal du straks fortælle lægen det.
- Mavesmerter.
- Hududslæt eller akne.
- Depression.
- Træthed.
- Sygdomsfornemmelse (kvalme).
- Sure opstød/halsbrand.
- Negleforandringer.
- Opkastning.
- Appetitløshed (anoreksi).
- Svaghed (asteni).
- Højt blodtryk. Din læge kan ordinere et lægemiddel til at behandle dette.

- Hovedpine.
- Udmattelse.
- Søvnbesvær (søvnmangel).
- Betændelse i næsen.
- Betændelse i hovedluftvejene til lungerne.
- Øvre luftvejsinfektioner.
- Urinvejsinfektioner.
- Følelsesløshed eller prikkende fornemmelse i huden.
- Unormal fornemmelse i huden.
- Svimmelhed.
- Smerte.
- Hævelser, som skyldes overskydende væske (ødem).
- Sten eller calciumaflejringer i urinrøret (nyresten).
- Sløret syn, inklusive lette forandringer i øjnene, som kan føre til sløret syn (uklarhed af hornhinden).
- Hudfølsomhed over for sollys. Mens du tager Caprelsa, skal du beskytte dig selv, når du går udenfor, ved altid at benytte solcreme og bære tøj for at undgå eksponering for solen.

Almindelig (ses hos mindre end 1 ud af 10 personer):

- Dehydrering.
- Svært forhøjet blodtryk.
- Vægttab.
- Slagtilfælde eller andre tilstande, hvor hjernen måske ikke får tilstrækkeligt med blod.
- En type udslæt, som påvirker hænder og fødder (hånd- og fodsyndrom).
- Mundbetændelse (stomatitis).
- Mundtørhed.
- Lungebetændelse.
- Giftstoffer i blodet som en komplikation til infektion.
- Influenza.
- Blærebetændelse.
- Bihulebetændelse.
- Strubehovedbetændelse.
- Betændelse i en follikel, især en hårsæk.
- Bylder.
- Svampeinfektion.
- Nyreinfektion.
- Tab af kropsvæske (dehydrering).
- Angst.
- Rystelser.
- Døsighed.
- Besvimelse.
- Usikker fornemmelse.
- Øget tryk i øjet (grøn stær).
- Hoste med blodigt opspyt.
- Betændelse i lungevævet.
- Synkebesvær.
- Forstoppelse.
- Betændelse i maveslimhinden (gastrit).
- Blødning i mave-tarmkanalen.
- Galdesten.
- Smerter ved vandladning.
- Nyresvigt.
- Hyppig vandladningstrang.
- Kraftig vandladningstrang.

- Feber.
- Næseblod.
- Tørre øjne.
- En irritation af øjnene (øjenkatar).
- Nedsat syn.
- Synsforstyrrelser (aura).
- Lysglimt for øjnene (fotopsi).
- Forandring af øjets hornhinde (keratopati).
- En bestemt type diarré (colitis).
- Hårtab på hovedet eller kroppen.
- Smagsforstyrrelser.

Ikke almindelig (ses hos mindre end 1 ud af 100 personer):

- Hjertesvigt.
- Blindtarmsbetændelse.
- Bakterieinfektion.
- Betændelse i divertikler (små udposninger, der kan dannes i fordøjelsessystemet).
- Bakterieinfektion i huden.
- Bylder i bughulen.
- Fejlnæring.
- Ufrivillige muskelsammentrækninger (kramper).
- Hurtigt skiftevis sammentrækning og afslapning af muskler (klonus).
- Hævelser i hjernen.
- Uklarheder i linsen i øjet.
- Forstyrrelser af hjertets hastighed og rytme.
- Nedsat hjertefunktion.
- Nedsat lungefunktion.
- Lungebetændelse grundet indånding af fremmedlegemer.
- Forstoppelse.
- Hul i tarmene.
- Manglende evne til at styre tarmfunktionen.
- Unormalt farvet urin.
- Manglende urindannelse.
- Manglende evne til sårheling.
- Betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).
- Betændelse i huden med blærer (bulløs dermatitis).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data)

- En udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner).
- Rødlige, ikke-hævede, målskivelignende eller cirkulære pletter på kroppen, ofte med vabler i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, kønsorganerne og øjnene, hvilket kan forekomme efter feber og influenzalignende symptomer. Disse alvorlige hududslæt kan potentielt være livstruende (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- En hudreaktion, der forårsager røde prikker eller pletter på huden, der kan ligne en skydeskive med en mørkerød midte omgivet af svagere røde ringe (erythema multiforme).

Følgende bivirkninger kan påvises i test, som din læge kan udføre:

- Protein eller blod i urinen (ses ved en urinprøve).
- Ændringer i hjerterytmen (ses ved et EKG). Din læge vil muligvis fortælle dig, at du skal holde op med at tage Caprelsa eller tage Caprelsa ved en lavere dosis.
- Abnormiteter i lever eller bugspytkirtel (ses i blodprøver). Disse forårsager sædvanligvis ikke symptomer, men lægen vil måske ønske at overvåge dem.
- Nedsat niveau af calcium i blodet. Lægen får måske brug for at ordinere behandling med thyreoideahormon eller ændre din behandling.

- Nedsat niveau af kalium i blodet.
- Øget niveau af calcium i blodet.
- Øget blodsukkerniveau (glucose).
- Nedsat niveau af natrium i blodet.
- Nedsat funktion af skjoldbruskkirtlen.
- Forøget antal røde blodlegemer i blodet.

Kontakt **straks** lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Caprelsa indeholder

- Aktivt stof: vandetanib. Hver tablet indeholder 100 mg eller 300 mg vandetanib.
- De øvrige indholdsstoffer er calciumhydrogenphosphatdihydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon (type A), povidon (K29-32), magnesiumstearat, hypromellose, macrogol og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Caprelsa 100 mg er en rund, hvid filmovertrukket tablet mærket med "Z100" på den ene side.

Caprelsa 300 mg er en oval, hvid filmovertrukket tablet mærket med "Z300" på den ene side.

Caprelsa leveres i blisterpakninger med 30 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelse

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Fremstiller

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Polska
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Caprelsa på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.