

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprelsa 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Caprelsa 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Caprelsa 100 mg δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βανδετανίμης.

Caprelsa 300 mg δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg βανδετανίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Caprelsa 100 mg δισκία
Το δισκίο Caprelsa 100 mg είναι στρογγυλό, αμφίκυρτο, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένη τη σήμανση "Z100" στη μια πλευρά.

Caprelsa 300 mg δισκία
Το δισκίο Caprelsa 300 mg είναι οβάλ σχήματος, αμφίκυρτο, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένη τη σήμανση "Z300" στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Caprelsa ενδείκνυται για τη θεραπεία του επιθετικού και συμπτωματικού μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς (ΜΚΘ) σε ασθενείς με ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Το Caprelsa ενδείκνυται σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 ετών και άνω.

Για ασθενείς στους οποίους η παρουσία της μετάλλαξης του ογκογονιδίου Rearranged during Transfection (RET) δεν είναι γνωστή ή είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι το όφελος μπορεί να είναι μικρότερο, προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία (βλέπε σημαντικές πληροφορίες στις παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του ΜΚΘ και στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων και έμπειρο στην αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ).

Επιτρέπεται μόνο μια χορήγηση ανά συνταγή. Για περαιτέρω χορήγηση, απαιτείται νέα συνταγή.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Σε περίπτωση που απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που ξέχασε. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

Στους ασθενείς που χορηγείται Carprelsa πρέπει να δίνεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και να ενημερώνονται για τους κινδύνους του Carprelsa (βλέπε επίσης φύλλο οδηγιών χρήσης).

Δοσολογία για ΜΚΘ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg μια φορά ημερησίως, λαμβανόμενη με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα περίπου κάθε ημέρα.

Προσαρμογές της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με ΜΚΘ

Θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το διάστημα QTc πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση βανδετανίμπης θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξή της να γίνεται με μειωμένη δόση όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ημερήσια δόση των 300 mg μπορεί να μειωθεί σε 200 mg (δύο δισκία των 100 mg), και στη συνέχεια σε 100 mg εφόσον κριθεί απαραίτητο. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα. Λόγω του χρόνου ημίσειας ζωής των 19 ημερών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc μπορεί να μην παρέλθουν ταχέως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

Η χορήγηση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) σε mg/m². Στους παιδιατρικούς ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Carprelsa καθώς και στους φροντιστές των ασθενών πρέπει να χορηγείται ο οδηγός δοσολογίας καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη σωστή δόση που πρέπει να ληφθεί με την αρχική συνταγή και κάθε μεταγενέστερη προσαρμογή της δόσης. Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα και οι τροποποιήσεις της δόσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Νομογράφημα εύρεσης της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

BSA (m ²)	Αρχική δόση (mg) ^α	Αύξηση της δόσης (mg) ^β όταν είναι καλά ανεκτή μετά από 8 εβδομάδες με την αρχική δόση	Μείωση της δόσης (mg) ^γ
0,7 - <0,9	100 κάθε δεύτερη ημέρα	100 ημερησίως	-
0,9 - <1,2	100 ημερησίως	Πρόγραμμα 7 ημερών: 100-200-100-200-100- 200-100	100 mg κάθε δεύτερη ημέρα
1,2 - <1,6	Πρόγραμμα 7 ημερών: 100-200-100-200-100- 200-100	200 ημερησίως	100 ημερησίως
≥ 1,6	200 ημερησίως	300 ημερησίως	Πρόγραμμα 7 ημερών: 100-200-100-200-100- 200-100

^α Η αρχική δόση είναι η δόση με την οποία θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία

^β Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις βανδετανίμπης άνω των 150 mg/m²

^γ Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητη ενέργεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται μείωση της δόσης, θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη της βανδετανίμπης για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Η χορήγηση της δόσης μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα με μειωμένη δόση μετά την πλήρη αποδρομή των ανεπιθύμητων ενεργειών

Προσαρμογές της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

- Σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα CTCAE ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση βανδετανίμπης θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξή της να γίνεται με μειωμένη δόση όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με την αρχική δόση (^α στον Πίνακα 1), συνιστάται να συνεχίσουν τη θεραπεία με μειωμένη δόση (^γ στον Πίνακα 1).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με την αυξημένη δόση (^β στον Πίνακα 1), συνιστάται να συνεχίσουν τη θεραπεία με την αρχική δόση (^α στον Πίνακα 1). Σε περίπτωση εμφάνισης άλλου συμβάντος τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση του Caprelsa θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξή του να γίνεται με μειωμένη δόση (^γ στον Πίνακα 1) όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE.
- Σε περίπτωση εμφάνισης ενός επιπλέον συμβάντος τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα CTCAE ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση της βανδετανίμπης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα. Λόγω του χρόνου ημίσειας ζωής των 19 ημερών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc ενδέχεται να μην παρέλθουν γρήγορα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διάρκεια

Η βανδετανίμπη μπορεί να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή έως ότου τα οφέλη από τη συνέχιση της θεραπείας δεν υπερτερούν πλέον του κινδύνου, λαμβάνοντας έτσι υπόψη τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.8) σε σχέση με το βαθμό της κλινικής σταθεροποίησης της κατάστασης του όγκου.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Caprelsa δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Caprelsa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 9 ετών με κληρονομικό ΜΚΘ (βλέπε παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς ηλικίας 5-18 ετών, η δόση θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το νομογράφημα του Πίνακα 1. Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις βανδετανίμπης άνω των 150 mg/m².

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη βανδετανίμπη σε ασθενείς με ΜΚΘ ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς με ΜΚΘ

Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε εθελοντές με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δείχνει ότι η έκθεση στη βανδετανίμπη μετά από εφάπαξ δόση αυξάνεται έως και κατά 1,5, 1,6 και 2 φορές αντίστοιχα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση χαμηλότερη από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα για τα 300 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα: απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε 200 mg για 5 από τους 6 ασθενείς. Η αρχική δόση θα μπορούσε να μειωθεί σε 200 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 200 mg δεν έχουν ωστόσο τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4). Η βανδετανίμπη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένου ότι τα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν

τεκμηριωθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία σε παιδιατρικούς ασθενείς με MKΘ

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της βανδετανίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

- Δεν συνιστάται μεταβολή της αρχικής δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.
- Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η μειωμένη δόση, όπως ορίζεται στον Πίνακα 1. Από τον ιατρό απαιτείται εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών, ιδιαίτερα των παιδιατρικών ασθενών με χαμηλή BSA.
- Η βανδετανίμη δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βανδετανίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο όριο του εύρους αναφοράς (ULRR)). Το κριτήριο αυτό δεν ισχύει για ασθενείς με νόσο Gilbert και τιμή αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) υψηλότερη κατά 2,5 φορές το ULRR, ή υψηλότερη κατά 5,0 φορές το ULRR αν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού σχετίζεται με ηπατικές μεταστάσεις), εφόσον τα δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται μεταβολή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Στην περίπτωση ασθενών με δυσκολία κατάποσης, τα δισκία βανδετανίμης μπορούν να διασπαρούν σε μισό ποτήρι μη ανθρακούχου πόσιμου νερού. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα υγρά. Το δισκίο πρέπει να τοποθετηθεί σε νερό, χωρίς να συνθλιβεί, αναδευόμενο μέχρι να διασπαρεί (περίπου 10 λεπτά), ενώ η προκύπτουσα διασπορά πρέπει να καταπίνεται αμέσως. Τυχόν υπολείμματα στο ποτήρι πρέπει να αναμιγνύονται με μισό ποτήρι νερό και να καταπίνονται. Το υγρό μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QTc.
- Ασθενείς με διάστημα QTc υψηλότερο των 480 msec.
- Ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι γνωστό ότι παρατείνουν επίσης το διάστημα QTc και/ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes): Αρσενικό, σιζαπρίδη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (IV), τορεμιφαίνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένων των σχετικών κινδύνων, είναι σημαντικός ο περιορισμός της θεραπείας με βανδετανίμη σε ασθενείς που έχουν αντικειμενική ανάγκη θεραπείας, δηλαδή με συμπτωματική-επιθετική πορεία της νόσου. Η συμπτωματική νόσος ή η εξελισσόμενη νόσος από μόνες τους δεν είναι αρκετές για να αιτιολογήσουν την ανάγκη θεραπείας με βανδετανίμη. Ο ρυθμός της μεταβολής των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών όπως της καλσιτονίνης (CTN) και/ή του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου

(CEA) καθώς και ο ρυθμός μεταβολής του μεγέθους του όγκου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (watchful waiting), μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή όχι μόνο των ασθενών που χρήζουν θεραπείας, αλλά και του βέλτιστου χρόνου έναρξης της θεραπείας με βανδετανίμη.

Παράταση διαστήματος QTc και Κοιλιακή Ταχυκαρδία Δίκην Ριπιδίου (Torsades de Pointes)

Η βανδετανίμη σε δόση 300 mg συσχετίζεται με σημαντική και δοσοεξαρτώμενη παράταση του QTc (μέση τιμή 28 msec, διάμεση τιμή 35 msec). Οι πρώτες παρατάσεις του QTc προέκυψαν συχνότερα στους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, αλλά συνέχισαν να προκύπτουν για πρώτη φορά και μετά από αυτόν το χρόνο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βανδετανίμης (19 ημέρες) καθιστά την παράταση αυτή του QTc ιδιαίτερα προβληματική (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε μια μελέτη φάσης III, παρατηρήθηκε παράταση του QTc άνω των 500 msec στο 11% των ασθενών με ΜΚΘ, που έλαβαν βανδετανίμη σε δόση των 300 mg ημερησίως. Η παράταση του QTc στο ΗΚΓ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) και κοιλιακή ταχυκαρδία έχουν αναφερθεί όχι συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βανδετανίμη 300 mg ημερησίως. Ο κίνδυνος της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με βανδετανίμη σε ασθενείς των οποίων το διάστημα QTc του ΗΚΓ είναι άνω των 480 msec. Η βανδετανίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Η βανδετανίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θα πρέπει να διενεργούνται ΗΚΓ και μετρήσεις στα επίπεδα ορού καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) πριν την έναρξη της θεραπείας, και σε διάστημα 1, 3, 6 και 12 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες για τουλάχιστον ένα έτος. Το πρόγραμμα αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται κατά την περίοδο, που ακολουθεί τη μείωση της δόσης λόγω παράτασης του διαστήματος QTc και κατόπιν διακοπής της δόσης για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων. Θα πρέπει επίσης να διενεργούνται ΗΚΓ και αιματολογικές εξετάσεις, όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια καθώς και ακολούθως αυτής της περιόδου. Η συχνή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του διαστήματος QTc θα πρέπει να συνεχισθεί.

Το κάλιο ορού, το μαγνήσιο ορού και το ασβέστιο ορού θα πρέπει να διατηρούνται εντός του φυσιολογικού εύρους προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ. Απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση του QTc, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε περίπτωση διάρροιας, αύξησης της διάρροιας/αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικής διαταραχής και/ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Εάν το QTc αυξηθεί σημαντικά αλλά παραμένει κάτω από 500 msec, θα πρέπει να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου.

Η συγχορήγηση της βανδετανίμης με ουσίες που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc του ΗΚΓ αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με την ονδανσετρόνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς που εμφανίζουν μια μόνο τιμή διορθωμένου διαστήματος QTc ≥ 500 msec θα πρέπει να διακόπτουν τη λήψη βανδετανίμης. Η δοσολογία μπορεί να ξαναρχίσει σε χαμηλότερη δόση αφού επιβεβαιωθεί η επαναφορά του διαστήματος QTc στα προ της θεραπείας επίπεδα και έχει πραγματοποιηθεί διόρθωση πιθανής διαταραχής των ηλεκτρολυτών.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome ή Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome-RPLS)

Το PRES αποτελεί σύνδρομο υποφλοιώδους αγγειογενούς οιδήματος, που διαγιγνώσκεται μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI) του εγκεφάλου και έχει παρατηρηθεί όχι συχνά με τη θεραπεία βανδετανίμης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το PRES έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη ως μονοθεραπεία. Το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να εξετάζεται για κάθε

ασθενή που εμφανίζει σπασμούς, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή διαταραγμένη ψυχική κατάσταση. Θα πρέπει να πραγματοποιείται μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει σπασμούς, σύγχυση ή διαταραγμένη ψυχική κατάσταση.

Κατάσταση ογκογονιδίου Rearranged during transfection (RET)

Ασθενείς χωρίς μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET μπορεί να έχουν μειωμένο όφελος από τη θεραπεία με βανδετανίμη και ο λόγος οφέλους/κινδύνου για την ομάδα αυτή των ασθενών μπορεί κατά συνέπεια να διαφέρει από εκείνον της ομάδας των ασθενών με μεταλλάξεις RET. Για ασθενείς στους οποίους η κατάσταση της μετάλλαξης RET θα μπορούσε να είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι το όφελος μπορεί να είναι μικρότερο, προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία και η επιλογή χρήσης της βανδετανίμης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά λόγω των κινδύνων, που σχετίζονται με τη θεραπεία. Επομένως, συνιστάται η διενέργεια εξέτασης για τη μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET. Κατά την εξακρίβωση του καθεστώτος της μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα ιστού κατά το διάστημα έναρξης της θεραπείας, εφόσον είναι εφικτό, παρά κατά την περίοδο της διάγνωσης (βλέπε παραγράφους 4.1 και 5.1).

Δερματικές αντιδράσεις

Εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις, περιλαμβανομένων αντιδράσεων φωτοευαισθησίας και συνδρόμου παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη.

Οι ήπιες έως μέτριες δερματικές αντιδράσεις μπορούν να αντιμετωπισθούν με συμπτωματική θεραπεία, ή με μείωση ή διακοπή της δόσης. Για τις πιο σοβαρές δερματικές αντιδράσεις (όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson), συνιστάται να παραπέμπεται ο ασθενής προς αναζήτηση επείγουσας ιατρικής συμβουλής.

Συνιστάται προσοχή κατά την έκθεση στον ήλιο με χρήση προστατευτικής ενδυμασίας και/ή αντηλιακής προστασίας λόγω του πιθανού κινδύνου αντιδράσεων φωτοευαισθησίας, που σχετίζονται με τη θεραπεία με βανδετανίμη.

Διάρροια

Η διάρροια αποτελεί σύμπτωμα σχετιζόμενο με τη νόσο καθώς και γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βανδετανίμης. Για την αντιμετώπιση της διάρροιας συνιστώνται οι συνήθεις αντιδιαρροϊκοί παράγοντες. Το QTc και οι ηλεκτρολύτες του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα. Εάν εκδηλωθεί σοβαρού βαθμού διάρροια (βαθμού 3-4 κατά CTCAE), η βανδετανίμη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να βελτιωθεί η διάρροια. Μόλις υπάρξει βελτίωση, η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει σε μειωμένη δόση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αιμορραγία

Η χορήγηση βανδετανίμης σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια. Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της βανδετανίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες.

Υπέρταση

Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη έχει παρατηρηθεί υπέρταση, περιλαμβανομένης υπερτασικής κρίσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εκδήλωση υπέρτασης και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Εφόσον δεν μπορεί να ελεγχθεί η υψηλή αρτηριακή πίεση με ιατρική αντιμετώπιση, η βανδετανίμη δεν θα πρέπει να επαναχορηγηθεί μέχρι να ελεγχθεί ιατρικά η αρτηριακή πίεση. Μπορεί να κριθεί απαραίτητη η μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η βανδετανίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεδομένου ότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η βανδετανίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο), εφόσον τα δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται μεταβολή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης

Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη. Η πλειονότητα των αυξήσεων αποκαθίσταται κατά τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ άλλες παρέρχονται μετά από διακοπή της θεραπείας διάρκειας 1-2 εβδομάδων. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη έχει παρατηρηθεί Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από το αναπνευστικό όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, η θεραπεία με βανδετανίμη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεση διερεύνηση. Εφόσον επιβεβαιωθεί ILD, η βανδετανίμη θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπεία.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμικίνη, βαλσαμόχορτο, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

CTN χαμηλότερη των 500 pg/ml

Το όφελος της βανδετανίμης σε ασθενείς με επίπεδα CTN χαμηλότερα των 500 pg/ml δεν έχει καθοριστεί, επομένως η χρήση σε ασθενείς με CTN < 500 pg/ml θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά λόγω των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση της βανδετανίμης.

Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Όσοι συνταγογραφούν το Caprelsa πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα Έγγραφα Πληροφόρησης των Ιατρών και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης της θεραπείας. Οι συνταγογράφοι πρέπει να συζητούν τους κινδύνους της θεραπείας με Caprelsa με τον ασθενή. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα δίνεται στον ασθενή με κάθε συνταγή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τις μετρήσεις του ύψους σε όλες τις επισκέψεις, όλα τα παιδιά και οι έφηβοι σε μία παιδιατρική μελέτη επέδειξαν γραμμική ανάπτυξη ενόσω λάμβαναν βανδετανίμη. Ωστόσο, δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση της βανδετανίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε υγιή άτομα, η έκθεση για τη μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρεάστηκε όταν χορηγήθηκε μαζί με εφάπαξ δόση βανδετανίμης των 800 mg.

Η βανδετανίμη είναι αναστολέας του οργανικού κατιονικού 2 (OCT2) μεταφορέα. Σε υγιή άτομα με φυσικό τύπο (wild type) για OCT2 η AUC₍₀₋₁₎ και C_{max} για τη μετοφορμίνη (υπόστρωμα) αυξήθηκαν

κατά 74% και 50% αντίστοιχα και η CL_R για τη μετορμίνη μειώθηκε κατά 52% όταν συγχωρηγήθηκε με βανδετανίμη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μετορμίνη και βανδετανίμη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση μετορμίνης.

Σε υγιή άτομα η $AUC_{(0-t)}$ και C_{max} για τη διγοξίνη (υπόστρωμα P-gr) αυξήθηκαν κατά 23% και 29% αντίστοιχα, όταν συγχωρηγήθηκαν λόγω της αναστολής του P-gr από την βανδετανίμη. Επιπλέον, η επίδραση βραδυκαρδίας της διγοξίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes). Κατά συνέπεια, συνιστάται η απαραίτητη κλινική (π.χ. ΗΚΓ) και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και βανδετανίμη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση διγοξίνης. (Για την παρακολούθηση της βανδετανίμης, βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Αναφορικά με άλλα υποστρώματα P-gr όπως η δαβιγατράνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση συνδυασμού με βανδετανίμη.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βανδετανίμη

Σε υγιή άτομα δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της βανδετανίμης (εφάπαξ δόση των 300 mg) και του ισχυρού αναστολέα CYP3A4, ιτρακοναζόλη (επαναλαμβανόμενες δόσεις των 200 mg, μία φορά ημερησίως). Σε υγιείς άρρενες συμμετέχοντες, η έκθεση στη βανδετανίμη μειώθηκε κατά 40% όταν συγχωρηγήθηκε με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, ριφαμπικίνη. Η χορήγηση της βανδετανίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται.

Σε υγιή άτομα η C_{max} της βανδετανίμης μειώθηκε κατά 15% ενώ η $AUC_{(0-t)}$ για τη βανδετανίμη δεν επηρεάστηκε όταν συγχωρηγήθηκε με ομεπραζόλη. Ούτε η C_{max} αλλά ούτε και η $AUC_{(0-t)}$ για τη βανδετανίμη επηρεάστηκαν όταν συγχωρηγήθηκαν με ρανιτιδίνη. Κατά συνέπεια δεν απαιτείται αλλαγή στη δόση της βανδετανίμης όταν η βανδετανίμη συγχωρηγείται είτε με ομεπραζόλη είτε με ρανιτιδίνη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η χολική απέκκριση της αμετάβλητης βανδετανίμης αποτελεί μια από τις οδούς απέκκρισης της βανδετανίμης. Η βανδετανίμη δεν αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης διασταυρούμενης αντοχής 2 (multidrug resistance protein, MRP2), της p-γλυκοπρωτεΐνης (p-glycoprotein, P-gr) ή της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP).

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc

Έχει καταδειχθεί ότι η βανδετανίμη παρατείνει το διάστημα QTc του ΗΚΓ. Έχει αναφερθεί όχι συχνά κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes). Κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επίσης παρατείνουν το διάστημα QTc και/ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) είτε αντενδείκνυται είτε δεν συνιστάται, ανάλογα με τις διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες.

- Συνδυασμοί που αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3): Σιζαπρίδη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (IV), τορεμφαΐνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, αρσενικό, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III
- Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται: Μεθαδόνη, αλοπεριδόλη, αμισουλπρίδη, χλωροπρομαζίνη, σουλπριδία, ζουκλοπενθιζόλη, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη και λουμεφαντρίνη.

Εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να γίνουν μη συνιστώμενοι συνδυασμοί με βανδετανίμη με επιπλέον παρακολούθηση του διαστήματος QTc του ΗΚΓ, εκτίμηση των ηλεκτρολυτών και περαιτέρω έλεγχο κατά την έναρξη ή την επιδείνωση της διάρροιας.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων

υπέδειξαν ότι η συγχορήγηση με ονδανσετρόνη σε υγιείς ασθενείς φάνηκε να έχει μικρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της βανδετανίμπης, ωστόσο είχε μια μικρή αθροιστική επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc της τάξης των 10 ms. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ονδανσετρόνης με τη βανδετανίμπη. Σε περίπτωση συγχορήγησης της ονδανσετρόνης με τη βανδετανίμπη, απαιτείται προσεκτικότερη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών του ορού και του ΗΚΓ και επιθετική αντιμετώπιση των τυχόν μη φυσιολογικών εξετάσεων.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, η χρήση αντιπηκτικών είναι συχνή. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ενδοατομική μεταβλητότητα της ανταπόκρισης στην αντιπηκτική αγωγή και την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και της χημειοθεραπείας, συνιστάται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), εφόσον αποφασισθεί η θεραπεία του ασθενούς με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών μετά από την τελευταία δόση.

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βανδετανίμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένα. Όπως αναμένεται από τις φαρμακολογικές της δράσεις, η βανδετανίμπη έχει δείξει σημαντικές επιδράσεις σε όλα τα στάδια της αναπαραγωγής θηλυκών επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η βανδετανίμπη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει βανδετανίμπη, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο εμβρυικών ανωμαλιών, ή αποβολής. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί σε έγκυες γυναίκες μόνον εφόσον το πιθανό όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βανδετανίμπης σε γυναίκες που θηλάζουν. Η βανδετανίμπη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα επίμυων και ανιχνεύονται στο πλάσμα κουταβιών μετά από χορήγηση σε επίμυες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βανδετανίμπη.

Γονιμότητα

Η βανδετανίμπη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων επίμυων, ωστόσο επηρέασε τη γονιμότητα των θηλυκών επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή σε παιδιατρικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βανδετανίμπη δεν είναι γνωστές.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να καταδειχθούν οι επιδράσεις της βανδετανίμπης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κόπωση και θαμπή όραση και οι ασθενείς που εκδηλώνουν τα συγκεκριμένα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, εξάνθημα, ναυτία, υπέρταση και κεφαλαλγία.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη ως θεραπεία για ΜΚΘ. Η συχνότητά τους παρουσιάζεται στον Πίνακα 2, ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς των Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III), όπου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) κατά MedDRA στο επίπεδο προτιμώμενου όρου και στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Η παράγραφος αυτή περιλαμβάνει μόνο δεδομένα που προέκυψαν από ολοκληρωμένες μελέτες, όπου είναι γνωστή η έκθεση του ασθενούς.

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες και κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοιμώξεις	Πνευμονία, σηψαιμία, γρίπη, κυστίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, λαρυγγίτιδα, θυλακίτιδα, δοθιήνας, μυκητιασική λοίμωξη, πνευμονοφρίτιδα	Σκωληκοειδίτιδα, σταφυλοκοκκική λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, κυτταρίτιδα, απόστημα του κοιλιακού τοιχώματος
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη, Υπασβεστιαμία	Υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, αφυδάτωση, υπονατρίαμία	Πλημμελής θρέψη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία, Κατάθλιψη	Άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσαισθησία, ζάλη	Τρόμος, λήθαργος, απώλεια της συνείδησης, διαταραχές της ισορροπίας, δυσγευσία	Σπασμός, κλόνος, εγκεφαλικό οίδημα
Οφθαλμικές διαταραχές	Θαμπή όραση, δομική μεταβολή του κερατοειδούς (περιλαμβανομένων εναποθέσεων του κερατοειδούς και θολερότητας του κερατοειδούς)	Διαταραχή όρασης, όραση δίκην φωτοστεφάνου, φωτοψία, γλαύκωμα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, κερατινοπάθεια	Καταρράκτης, διαταραχές της προσαρμογής

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	Παράταση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ(*) (**)		Καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού, κοιλιακή αρρυθμία και καρδιακή ανακοπή
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Υπέρταση	Υπερτασική κρίση, ισχαιμικά αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια	
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		Επίσταξη, αιμόπτυση, πνευμονίτιδα	Αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονία από εισρόφηση
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσπεψία	Κολίτιδα, ξηροστομία, στοματίτιδα, δυσφαγία, δυσκοιλιότητα, γαστρίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα, ειλεός, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, ακράτεια κοπράνων
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		Χολολιθίαση	
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων ακμής, ξηροδερμίας, δερματίτιδας, κνησμού), διαταραχή ούχων	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, αλωπεκία	Πομφολυγώ-δης δερματίτιδα
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Πρωτεϊνουρία, νεφρολιθίαση	Δυσουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση	Χρωματουρία, ανουρία
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Εξασθένιση, κόπωση, πόνος, οίδημα	Πυρεξία	Καθυστερη-μένη επούλωση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Παράταση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ	Αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ορού, σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Αυξημένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αμυλάση ορού

* 13,4% των ασθενών της βανδετανίμπης είχαν QTc (Bazett's) ≥ 500 ms σε σύγκριση με 1,0% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Η παράταση QTcF ήταν > 20 ms σε άνω του 91% των ασθενών, > 60 ms σε 35%, > 100 ms σε 1,7%. Σε οκτώ επί τοις εκατό των ασθενών η δόση μειώθηκε λόγω παράτασης του QTc.

** περιλαμβανομένων δύο θανάτων ασθενών με QTc > 550 ms (ένας λόγω σηψαιμίας και ένας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Συμβάματα όπως κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes), σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, διάμεση πνευμονοπάθεια (μερικές φορές θανατηφόρα) και PRES (RPLS) έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία βανδετανίμπης. Αναμένεται ότι τα συγκεκριμένα θα ήταν όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμπη για MKΘ.

Οφθαλμικά συμβάματα όπως θαμπή όραση είναι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη για MKΘ. Προγραμματισμένες εξετάσεις με σχισμοειδή λυχνία αποκάλυψαν θολερότητα του κερατοειδούς (σπειροειδείς κερατοπάθειες) σε ασθενείς υπό αγωγή. Ωστόσο, δεν απαιτείται η τακτική διενέργεια εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία για τους ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμπη.

Σε διαφορετικές διάρκειες έκθεσης, τα διάμεσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ασθενών που έλαβαν βανδετανίμπη αυξήθηκαν κατά 0,5-1, 5 g/dl σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες με βανδετανίμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς με MKΘ (βλέπε παράγραφο 5.1) που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της φάσης ανάπτυξης του φαρμάκου περιορίζονται σε 16 ασθενείς ηλικίας 9 έως 17 ετών με κληρονομικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (Μελέτη IRUSZACT0098). Παρά το γεγονός ότι το μέγεθος της μελέτης είναι μικρό λόγω της σπανιότητας του MKΘ σε παιδιά, θεωρείται αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού-στόχου. Τα ευρήματα για την ασφάλεια σε αυτή τη μελέτη είναι σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας της βανδετανίμπης σε ενήλικες ασθενείς με MKΘ. Δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με βανδετανίμπη και τα ενδεχόμενα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα και τη βαρύτητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εξανθήματος, διάρροιας και υπέρτασης, σε πολλαπλές δόσεις των 300 mg και άνω, από μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα της παράτασης του QTc και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Στις κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις βανδετανίμπης άνω των 150 mg/m².

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Ιδίως η σοβαρού βαθμού διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι επόμενες δόσεις πρέπει να διακόπτονται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να διασφαλιστεί η μη εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας, δηλ. διενέργεια ΗΚΓ εντός 24ώρου για να εκτιμηθεί η παράταση του QTc. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερδοσολογία μπορεί να παραταθούν λόγω της μεγάλης διάρκειας ζωής της

βανδετανίμπης (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική Κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, Κωδικός ATC: L01XE12

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βανδετανίμπη αποτελεί ισχυρό αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα-2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor [VEGFR-2], επίσης γνωστού ως kinase insert domain containing receptor [KDR]), του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor [EGFR]) και του ογκογονιδίου RET. Η βανδετανίμπη είναι επίσης υπο-μικρομοριακός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του αγγειακού ενδοθηλιακού υποδοχέα-3.

Η βανδετανίμπη αναστέλλει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, που διεγείρονται από το VEGF, σε *in vitro* μοντέλα αγγειογένεσης. Επιπλέον, η βανδετανίμπη αναστέλλει την επαγόμενη από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα EGF σε καρκινικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η βανδετανίμπη αναστέλλει τον εξαρτώμενο από τον υποδοχέα EGF πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την επιβίωση των κυττάρων *in vitro*. Η βανδετανίμπη αναστέλλει επίσης τόσο το φυσικό τύπο (wild type) όσο και την πλειοψηφία των μεταλλαγμένων, ενεργοποιημένων μορφών του RET και αναστέλλει *in vitro* σε σημαντικό βαθμό τον πολλαπλασιασμό των κυτταρικών σειρών ΜΚΘ.

Η *in vivo* χορήγηση βανδετανίμπης μείωσε την επαγόμενη από τον όγκο αγγειογένεση, τη διαπερατότητα των αγγείων του όγκου και την πυκνότητα των μικροαγγείων του όγκου, ενώ ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου σε αριθμό ανθρώπινων μοντέλων αλλομοσχευμάτων καρκίνου του πνεύμονα σε ποντικούς χωρίς θύμο αδένες. Η βανδετανίμπη επίσης ανέστειλε *in vivo* την ανάπτυξη αλλομοσχευμάτων όγκων ΜΚΘ.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της βανδετανίμπης στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ είναι άγνωστος.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ενήλικες

Κλινικά δεδομένα για το ΜΚΘ

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη 58) προκειμένου να καταδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 300 mg βανδετανίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 331 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ. Εντάχθηκαν μόνο ασθενείς με CTN ≥ 500 pg/mL (συμβατικές μονάδες) ή ≥ 146.3 pmol/L (διεθνείς πρότυπες μονάδες). Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 10 ασθενείς υπό βανδετανίμπη και 4 υπό εικονικό φάρμακο (4% του συνόλου των ασθενών) είχαν κατάσταση λειτουργικής ικανότητας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO PS) ≥ 2 , ενώ 28 (12,1%) των ασθενών υπό βανδετανίμπη και 10 (10,1%) υπό εικονικό φάρμακο είχαν καρδιακή δυσλειτουργία. Η καρδιακή δυσλειτουργία ορίστηκε ως ασθενείς με προηγούμενη καρδιαγγειακή ανωμαλία.

Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να καταδειχθεί βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS) με τη βανδετανίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αξιολόγηση του συνολικού ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate, ORR), του ποσοστού ελέγχου της νόσου (disease control rate, DCR) οριζόμενου ως μερική ανταπόκριση (partial response, PR) ή πλήρης ανταπόκριση (complete

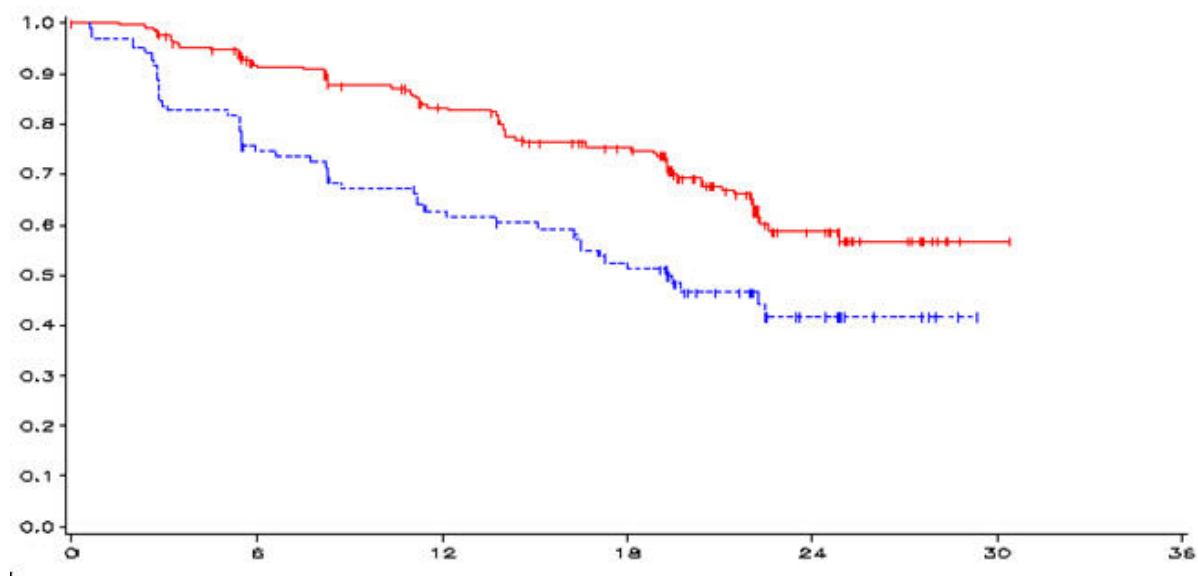
response, CR) ή σταθερή νόσος (stable disease, SD) που διαρκεί για τουλάχιστον 24 εβδομάδες, της διάρκειας της ανταπόκρισης (duration of response, DOR), του χρόνου έως την επιδείνωση του πόνου με βάση τη βαθμολογία του χειρότερου πόνου της συνοπτικής κλίμακας εκτίμησης πόνου (brief pain inventory, BPI), και της συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS). Το κύριο καταληκτικό σημείο που αφορούσε στην PFS, καθώς και τα ORR και DCR βασίστηκαν σε κεντρική, ανεξάρτητη τυφλοποιημένη ανασκόπηση των απεικονιστικών δεδομένων. Επίσης, ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο εκτιμήθηκε η βιοχημική ανταπόκριση με τη βανδετανίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου, μέσω μέτρησης της CTN και του CEA.

Οι ασθενείς έλαβαν βανδετανίμη ή εικονικό φάρμακο μέχρι την εμφάνιση αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου. Με την εμφάνιση αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου βάσει της εκτίμησης του ερευνητή, οι ασθενείς αποσύρθηκαν από την τυφλοποιημένη θεραπεία της μελέτης και τους δόθηκε η επιλογή λήψης βανδετανίμης ανοιχτής επισήμανσης. Εικοσιοκτώ από τους 231 ασθενείς (12,1%) υπό βανδετανίμη και 3 από τους 99 (3,0%) υπό εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος. Σε δεκατέσσερις από τους 28 ασθενείς (50%) που διέκοψαν τη λήψη βανδετανίμης λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος δεν προηγήθηκε μείωση της δόσης. Σε πέντε από τους 6 ασθενείς (83%) με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που έλαβαν βανδετανίμη η δόση μειώθηκε σε 200 mg λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε 1 ασθενή απαιτήθηκε περαιτέρω μείωση της δόσης στα 100 mg.

Το αποτέλεσμα της κύριας ανάλυσης της PFS έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βανδετανίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Λόγος Κινδύνου (HR) = 0,46, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) = 0,31-0,69, p=0,0001).

Η διάμεση PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βανδετανίμη δεν επιτεύχθηκε. Ωστόσο, με βάση το στατιστικό μοντέλο των δεδομένων που παρατηρήθηκαν έως και το 43^ο εκατοστημόριο, η διάμεση PFS προβλέπεται ότι είναι 30,5 μήνες με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 25,5 έως 36,5 μηνών. Η διάμεση PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ήταν 19,3 μήνες. Στους 12 μήνες, η αναλογία των εν ζωή ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 192 (83%) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βανδετανίμη και 63 (63%) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της βανδετανίμης, συνολικά 73 (32%) ασθενείς επιδεινώθηκαν, εκ των οποίων οι 64 (28%) εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου βάσει των κριτηρίων εκτίμησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) και οι 9 (4%) απεβίωσαν απουσία επιδείνωσης. Οι εναπομείναντες 158 ασθενείς (68%) «περικόπηκαν» στην ανάλυση της PFS. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συνολικά 51 (51%) ασθενείς παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου, εκ των οποίων οι 46 (46%) εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου βάσει των κριτηρίων RECIST και οι 5 (5%) απεβίωσαν χωρίς να προηγηθεί εξέλιξη της νόσου. Οι εναπομείναντες 49 ασθενείς (49%) «περικόπηκαν» στην ανάλυση της PFS.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan Meier της PFS



μήνες	0	6	12	18	24	30	36
n-βανδετανίμπη	231	196	169	140	40	1	0
n-εικονικό φάρμακο	100	71	57	45	13	0	0

— βανδετανίμπη 300 mg, ---- εικονικό φάρμακο, άξονας ψ=PFS, άξονας χ=διάρκεια σε μήνες, n-βανδετανίμπη=αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-βανδετανίμπη, n-εικονικό φάρμακο=αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-εικονικό φάρμακο

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

PFS	N	Διάμεση PFS	HR	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμπη 300 mg	73/231 (32%)	Δεν επιτεύχθηκε (προβλεπόμενη 30,5 μήνες)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Εικονικό φάρμακο	51/100 (51%)	19,3 μήνες			

Η κατάσταση επιβίωσης και η διάμεση τελική ολική επιβίωση (81,6 μήνες στο σκέλος της βανδετανίμπης και 80,4 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τελική ολική επιβίωση (OS) (HR 0,99, 95,002% CI 0,72, 1,38, $p=0,9750$). Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του υψηλού ποσοστού των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου που μετέβησαν στο ανοιχτής-επισήμανσης σκέλος της βανδετανίμπης (79,0% [79/100] των ασθενών).

Οι περισσότεροι (95% των ασθενών) είχαν μεταστατική νόσο. Δεκατέσσερις ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη και 3 που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν μόνο ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη νόσο. Η κλινική εμπειρία με τη βανδετανίμπη σε ασθενείς με ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη νόσο χωρίς μετάσταση είναι περιορισμένη.

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα για τη βανδετανίμπη στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν στο ποσοστό ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου και τη βιοχημική ανταπόκριση.

Πίνακας 3: Σύνοψη των άλλων ευρημάτων αποτελεσματικότητας της μελέτης 58

ORR^a	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR^b	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Εικονικό φάρμακο	13/100	13%			
DCR^a	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR^b	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Εικονικό φάρμακο	71/100	71%			
Ανταπόκριση βάσει CTN	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR^b	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Εικονικό φάρμακο	3/100	3%			
Ανταπόκριση βάσει CEA	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR^b	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Εικονικό φάρμακο	2/100	2%			
ΟΔΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	N	Διάμεση OR	HR^γ	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	116/231	81,6 μήνες	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Εικονικό φάρμακο	52/100	80,4 μήνες			

^a Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης = πλήρεις + μερικές ανταποκρίσεις. Ποσοστό ελέγχου της νόσου = ποσοστό ανταπόκρισης + σταθερή νόσος στις 24 εβδομάδες. Η ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ITT) περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη ανοιχτής επισήμανσης πριν την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την κεντρική επιτροπή.

^b OR=Λόγος Πιθανοτήτων. Τιμή > 1 είναι υπέρ της βανδετανίμης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με τη θεραπεία ως μόνο παράγοντα.

^γ HR= Λόγος Κινδύνου (Hazard Ratio). Τιμή <1 είναι υπέρ της βανδετανίμης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας δοκιμασία log rank με τη θεραπεία ως μόνο παράγοντα.

N=Αριθμός συμβάντων/αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών,

Στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα παρατηρήθηκε για τη βανδετανίμη για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του χρόνου έως την επιδείνωση του πόνου (που προκύπτει ως σύνθετο καταληκτικό σημείο χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία χειρότερου πόνου κατά BPI και την αναφερόμενη από τον ασθενή χρήση αναλγητικών οπιοειδών) (βανδετανίμη 49%, εικονικό φάρμακο 57% HR 0,61, CI 0,43-0,87, p <0,006: 8 έναντι 3 μηνών). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές που παρατηρήθηκαν για το διερευνητικό καταληκτικό σημείο της διάρροιας (καταγραφόμενης ως συχνότητα κενώσεων).

Κατάσταση μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET στη Μελέτη 58

Στη Μελέτη 58, ο έλεγχος της μετάλλαξης RET πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον προσδιορισμό Συστήματος Ανίχνευσης Μεταλλάξεων Ανθεκτικών στην Ενίσχυση (Amplification Refractory Mutation System, ARMS), που βασίζεται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για τη μετάλλαξη M918T και άμεση αλληλούχηση DNA για μεταλλάξεις στα εξόνια 10, 11, 13, 14, 15 και 16 (θέση της μετάλλαξης M918T) για όλους τους σποραδικούς ασθενείς, των οποίων το DNA ήταν διαθέσιμο (297/298).

Ωστόσο, η κατάσταση RET δεν μπορούσε να ελεγχθεί σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών (κυρίως λόγω μη διαθέσιμων αποτελεσμάτων αλληλούχησης του DNA) και το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν κάπως χαμηλότερο στους ασθενείς με άγνωστη κατάσταση RET σε σύγκριση με τη θετική κατάσταση μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET: 51,8% έναντι 35,9% αντίστοιχα. Στην τυφλοποιημένη σύγκριση της βανδετανίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου, μόνο 2 ασθενείς επιβεβαιωμένα RET-αρνητικοί και στα 6 εξόνια έλαβαν βανδετανίμη και κανένας δεν παρουσίασε ανταπόκριση.

Πραγματοποιήθηκε μια εκ των υστέρων (post-hoc) ανάλυση υποομάδων του ογκογονιδίου RET-αρνητικού καθεστώτος με βάση την απουσία μετάλλαξης M918T της βασικής μελέτης 58.

Θεωρήθηκε ότι ένας ασθενής έχει μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET, εφόσον στον όγκο ήταν παρούσα είτε μετάλλαξη M918T με βάση τον προσδιορισμό ARMS, ή μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET σε κάποιο από τα εξώνια, που αλληλουχίστηκαν. Στην πραγματικότητα αναγνωρίστηκαν 79 ασθενείς με απουσία μετάλλαξης M918T και χωρίς να διαπιστωθεί μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET σε κάποιο από τα άλλα 6 εξώνια που ελέγχθηκαν, ωστόσο στους 71 από αυτούς τους ασθενείς η αλληλούχηση των 6 εξωνίων ήταν ατελής. Η μετάλλαξη M918T είναι η πιο συχνή μετάλλαξη, που παρατηρείται σε ασθενείς με σποραδικό MKΘ. Δεν μπορεί ωστόσο να αποκλεισθεί η περίπτωση, ότι ορισμένοι από τους ασθενείς που ελέγχθηκαν ως RET-αρνητικοί για τη μετάλλαξη M918T, θα μπορούσαν να είναι θετικοί για τη μετάλλαξη σε άλλα εξώνια.

Τα αποτελέσματα σύμφωνα με την κατάσταση RET (θετικό, άγνωστο και αρνητικό ως προς τον ορισμό της μετάλλαξης RET M918T) παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Περίληψη των ευρημάτων αποτελεσματικότητας σε τμήμα των ασθενών σύμφωνα με την κατάσταση της μετάλλαξης RET

	Ασθενείς με καταγεγραμμένη μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET (n=187)	Ασθενείς χωρίς μετάλλαξη M918T και δεν εξετάστηκαν ή ήταν αρνητικοί σε άλλες μεταλλάξεις (n=79)*
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (σκέλος βανδετανίμπης)	52%	35%
Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, διάστημα εμπιστοσύνης PFS HR (95%)	0,45 (0,26, 0,78)	0,57 (0,29, 1,13)

*Η κατάσταση μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET ελήφθη κατά την περίοδο της διάγνωσης στην πλειοψηφία των ασθενών και θα μπορούσε έκτοτε να έχει μεταβληθεί.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς:

Σε μία Φάσης I/II μονοκεντρική, ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη (Μελέτη IRUSZACT0098) αξιολογήθηκε η δράση της βανδετανίμπης σε 16 ασθενείς με μη εξαιρέσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό κληρονομικό MKΘ. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης ήταν τα εξής: μέση ηλικία 14,2 έτη (εύρος 9-17 έτη), 50% θήλεις, 50% άρρενες, 93,8% λευκοί, 26,7% ισπανικής καταγωγής και 6,3% μαύροι. Οι περισσότεροι ασθενείς (81,3%) είχαν υποβληθεί σε μερική ή ολική θυρεοειδεκτομή πριν από την έναρξη στη μελέτη. Η αρχική δόση βανδετανίμπης ήταν 100 mg/m²/ημέρα για όλους τους ασθενείς εκτός από έναν που ξεκίνησε θεραπεία με 150 mg/m²/ημέρα. Αφότου διαπιστώθηκε καλή ανοχή στους πρώτους 1 ή 2 κύκλους θεραπείας (1 κύκλος = 28 ημέρες), οι υπόλοιποι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με 100 mg/m². Η κύρια έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v 1.0. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε ήταν 43,8%, το σύνολο του οποίου συνίστατο σε μερικές ανταποκρίσεις. Το 31,3% των ασθενών είχαν σταθερή νόσο για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Το Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βέλτιστης ανταπόκρισης ή της Σταθερής Νόσου για διάστημα ≥ 24 εβδομάδων ήταν 75,0%. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπάρχει εμπειρία με το Caprelsa σε ασθενείς ηλικίας 5-8 ετών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση βανδετανίμης, η απορρόφηση είναι βραδεία με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να επιτυγχάνονται συνήθως σε διάμεσο χρόνο 6 ωρών, με εύρος 4-10 ώρες, μετά τη χορήγηση. Η βανδετανίμη συσσωρεύεται περίπου κατά το οκταπλάσιο μετά από πολλαπλή χορήγηση, ενώ η σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) επιτυγχάνεται μετά από περίπου 2 μήνες.

Κατανομή

Η βανδετανίμη συνδέεται με την ανθρώπινη λευκωματίνη ορού και την άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη με την πρωτεϊνική σύνδεση *in vitro* να είναι περίπου 90%. Σε *ex vivo* δείγματα πλάσματος από ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο σε έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης μετά από 300 mg μια φορά ημερησίως, η μέση πρωτεϊνική σύνδεση ήταν 93,7% (εύρος 92,2 έως 95,7%). Η φαρμακοκινητική της βανδετανίμης στη δόση των 300 mg σε ασθενείς με ΜΚΘ χαρακτηρίζεται από όγκο κατανομής περίπου 7450 l.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση ¹⁴C-βανδετανίμης, η αναλλοίωτη βανδετανίμη και οι μεταβολίτες N-οξείδιο βανδετανίμης και N-απομεθυλιωμένη βανδετανίμη ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα. Ένα συζευγμένο γλυκουρονίδιο ανιχνεύθηκε ως ήσσονος σημασίας μεταβολίτης μόνο στα απεκκρίματα. Η N-απομεθυλιωμένη βανδετανίμη σχηματίζεται κυρίως από το CYP3A4 και το N-οξείδιο της βανδετανίμης από τα ένζυμα της μονο-οξυγενάσης (FMO1 και FMO3), που περιέχουν φλαβίνη. Η N-απομεθυλιωμένη βανδετανίμη και το N-οξείδιο βανδετανίμης ανιχνεύονται στην κυκλοφορία σε συγκεντρώσεις περίπου 11% και 1,4% εκείνων της βανδετανίμης.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της βανδετανίμης στη δόση των 300 mg σε ασθενείς με ΜΚΘ χαρακτηρίζεται από κάθαρση περίπου 13,2 L/h και χρόνο ημίσειας ζωής πλάσματος περίπου 19 ημερών. Εντός περιόδου 21 ημερών μετά από εφάπαξ δόση ¹⁴C-βανδετανίμης, ανακτήθηκε περίπου 69% από την οποία 44% στα κόπρανα και 25% στα ούρα. Η απέκκριση της δόσης ήταν βραδεία και περαιτέρω έκκριση μετά τις 21 ημέρες θα αναμενόταν με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής πλάσματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε εθελοντές υπέδειξε ότι η έκθεση στη βανδετανίμη είναι ενισχυμένη (έως 1,5, 1,6 και 2 φορές) σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε εθελοντές υπέδειξε ότι η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε την έκθεση στη βανδετανίμη. Τα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο) είναι περιορισμένα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίδραση της τροφής

Η έκθεση στη βανδετανίμη δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της βανδετανίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ ηλικίας 9-17 ετών ήταν παρόμοιες με τις παραμέτρους σε ενήλικες. Η έκθεση στη βανδετανίμη σε παιδιά ηλικίας 5-8 ετών με σχετιζόμενες με γλοιώμα ενδείξεις ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση σε ασθενείς με ΜΚΘ ηλικίας 9-18 ετών. Η χορήγηση 100 mg/m²/ημέρα στο πλαίσιο της υποδεικνυόμενης δοσολογίας (συνάρτηση της BSA) σε παιδιατρικούς ασθενείς οδηγεί σε παρόμοια έκθεση με εκείνην

που επιτυγχάνεται σε ενήλικες με 300 mg ημερησίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βανδετανίμη δεν έχει παρουσιάσει ενδεχόμενη μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο δράση.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως 9 μηνών, οι επιδράσεις συμπεριέλαβαν έμετο, απώλεια σωματικού βάρους και διάρροια σε σκύλους και επιφυσιακή δυσπλασία σε νεαρούς σκύλους και επίμυες με ανοιχτούς αυξητικούς χόνδρους. Στους επίμυες σημειώθηκαν επιδράσεις στα δόντια, τους νεφρούς και το δέρμα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμες εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της δοσολογίας και αποδόθηκαν στην αναστολή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ή του EGFR.

Οι επιδράσεις που σημειώθηκαν σε άλλες μελέτες συμπεριέλαβαν αναστολή του γονιδίου human ether-à-go-go related gene (hERG) και παράταση του διαστήματος QTc σε σκύλους. Σε επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκαν αυξήσεις της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε ποντικούς, η βανδετανίμη έδειξε να επιβραδύνει αλλά όχι να αναστέλλει την επούλωση τραυμάτων. Η βανδετανίμη εμφάνισε επίσης ενδείξεις δυνητικής φωτοτοξικής δράσης σε μια *in vitro* ανάλυση κυτταροτοξικότητας. Σε ένα ζωικό μοντέλο επούλωσης τραυμάτων, ποντικοί υπό χορήγηση βανδετανίμης είχαν μειωμένο όριο θραύσης του δέρματος σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτό υποδεικνύει ότι η βανδετανίμη επιβραδύνει αλλά δεν αναστέλλει την επούλωση τραυμάτων. Δεν έχει προσδιοριστεί το κατάλληλο μεσοδιάστημα μεταξύ της διακοπής της βανδετανίμης και μιας επικείμενης προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, που απαιτείται για να αποφευχθούν οι κίνδυνοι της καθυστερημένης επούλωσης τραυμάτων. Σε κλινικές μελέτες, ένας μικρός αριθμός ασθενών υπέστη χειρουργική επέμβαση κατά τη λήψη βανδετανίμης και δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραυμάτων.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Η βανδετανίμη δεν είχε καμία επίδραση σε άρρενες επίμυες. Σε μια μελέτη αναπαραγωγικής ικανότητας θηλέων, παρατηρήθηκε τάση ακανόνιστου κύκλου εμμήνου ρύσεως, μικρή μείωση στη συχνότητα των κήσεων και αύξηση της απώλειας εμφυτεύσεων. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, υπήρξε μείωση του αριθμού των ωχρών σωματίων στις ωοθήκες επίμυων που έλαβαν βανδετανίμη για 1 μήνα.

Στους επίμυες, η εμβρυϊκή τοξικότητα εκδηλώθηκε ως απώλεια του εμβρύου, καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, ανωμαλίες των αγγείων της καρδιάς και πρόωρη οστεοποίηση ορισμένων οστών του κρανίου. Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης επίμυων, σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και/ή της γαλουχίας, η βανδετανίμη αύξησε την προγεννητική απώλεια και μείωσε τη μεταγεννητική ανάπτυξη των κουταβιών. Η βανδετανίμη απεκκρίθηκε στο γάλα επίμυων και ανιχνεύτηκε στο πλάσμα κουταβιών μετά από χορήγηση σε επίμυες που θηλάζουν.

Καρκινογένεση

Η βανδετανίμη δεν έδειξε δυνητική καρκινογόνο δράση σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών σε *gasH2* διαγονιδιακά ποντίκια. Μια διετής μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους επηρεάστηκε από τη χαμηλή επιβίωση στην ομάδα θηλέων που λάμβαναν υψηλές δόσεις και από την περιορισμένη έκθεση των ζώων στη βανδετανίμη. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καρκινογόνος δράση στα υπόλοιπα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, διϋδρικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη (τύπου Α)
Ποβιδόνη (Κ 29-32)
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη (300)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC/Alu, σφραγισμένες με κάλυμμα αλουμινίου, που κάθε μια περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Φεβρουαρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιανουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Ηνωμένο Βασίλειο

ή

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill
Suffolk, CB9 8PU
Ηνωμένο Βασίλειο

ή

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλέπε Παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν την κυκλοφορία του CAPRELSA σε κάθε Κράτος-Μέλος, ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και κάθε άλλης πλευράς του προγράμματος με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος που κυκλοφορεί το CAPRELSA, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) και οι ασθενείς/φροντιστές ασθενών που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να παρέχουν και να χρησιμοποιήσουν το CAPRELSA έχουν πρόσβαση/τους διατίθεται ένας εκπαιδευτικός φάκελος που περιέχει:

Επαγγελματίες υγείας (ΕΥ)

- την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)
- το εκπαιδευτικό υλικό που περιλαμβάνει:
 - ο πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με το Caprelsa:
 - Παράταση του QTc και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου
 - Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
 - Ανωμαλίες στην ανάπτυξη των οδόντων και των οστών σε παιδιατρικούς ασθενείς
 - Σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή στον παιδιατρικό πληθυσμό
 - ο τον οδηγό χορήγησης δόσης και παρακολούθησης των παιδιατρικών ασθενών για ιατρούς
- τον οδηγό χορήγησης δόσης και παρακολούθησης για παιδιατρικούς ασθενείς και φροντιστές ασθενών
- το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Ασθενείς/φροντιστές ασθενών

- τον οδηγό χορήγησης δόσης και παρακολούθησης για παιδιατρικούς ασθενείς και φροντιστές ασθενών
- το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους ΕΥ θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

Παράταση του QTc και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου

- Το CAPRELSA παρατείνει το διάστημα QTc και μπορεί να προκαλέσει κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) και αιφνίδιο θάνατο
- Δεν πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη θεραπείας με CAPRELSA σε ασθενείς:
 - ο Των οποίων το διάστημα QTc στο ΗΚΓ είναι μεγαλύτερο από 480 msec
 - ο Που έχουν συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QTc
 - ο Που έχουν ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου, εκτός εάν έχουν διορθωθεί όλοι οι παράγοντες κινδύνου που συνεισέφεραν στην κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.
- Την ανάγκη για ΗΚΓ και επίπεδα ορού καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) καθώς και τους χρόνους και περιπτώσεις διενέργειάς τους
- Ασθενείς που αναπτύσσουν μια μόνο διορθωμένη τιμή διαστήματος QTc του ΗΚΓ τουλάχιστον 500 msec θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη CAPRELSA. Η δοσολογία μπορεί να ξαναρχίσει σε χαμηλότερη δόση αφού επιβεβαιωθεί η επαναφορά του διαστήματος QTc του

ΗΚΓ στα προ της θεραπείας επίπεδα και έχει πραγματοποιηθεί διόρθωση πιθανής διαταραχής των ηλεκτρολυτών.

- Εφόσον το QTc αυξηθεί σημαντικά αλλά παραμένει κάτω από 500 msec, θα πρέπει να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου.
- Στοιχεία για τα φαρμακευτικά προϊόντα όπου η συγχορήγηση CAPRELSA είτε αντενδείκνυται είτε δεν συνιστάται.
- Ο σκοπός και η χρήση της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενούς

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), επίσης γνωστό ως Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)

- Η περίπτωση του PRES θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει σπασμούς, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή μεταβολή της ψυχικής κατάστασης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται μία μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει σπασμούς, σύγχυση ή μεταβολή της ψυχικής κατάστασης.
- Η ανάγκη συζήτησης με τους ασθενείς για τον κίνδυνο παρατεταμένου QTc και PRES και ενημέρωσής τους για τα συμπτώματα και σημεία, που πρέπει να προσέχουν και τις ενέργειες, που πρέπει να κάνουν
- Ο σκοπός και η χρήση της Κάρτας Προειδοποίησης Ασθενούς

Ανωμαλίες στην ανάπτυξη των οδόντων και των οστών σε παιδιατρικούς ασθενείς

- Η βανδετανίμη διαπιστώθηκε ότι δεν θέτει σε κίνδυνο τη γραμμική ανάπτυξη σε κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά και εφήβους.
- Η βανδετανίμη έδειξε αρνητική επίδραση στην ανάπτυξη των ιστών που στηρίζεται στην αγγείωση, όπως τα δόντια οι αυξητικοί χόνδροι σε μη-κλινικές μελέτες.
- Η ανάγκη να παρακολουθεί στενά τις ανωμαλίες στα δόντια και τα οστά στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Σφάλματα στη φαρμακευτική αγωγή στον παιδιατρικό πληθυσμό

Ο οδηγός χορήγησης δόσης και παρακολούθησης των παιδιατρικών ασθενών για ιατρούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Πώς υπολογίζεται η δόση του CAPRELSA για βρέφη και παιδιά;
- Δοσολογικά σχήματα σύμφωνα με την επιφάνεια του σώματος του ασθενούς (BSA), συμπεριλαμβανομένης της οπτικής αναπαράστασης των δύο εβδομαδιαίων δοσολογικών σχημάτων ανά BSA
- Πώς χρησιμοποιείται/χορηγείται το CAPRELSA;
- Οδηγίες χρήσης του οδηγού χορήγησης δόσης και παρακολούθησης και του εργαλείου παρακολούθησης της ημερήσιας δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς και φροντιστές.

Ο οδηγός χορήγησης της δόσης και παρακολούθησης για τους ασθενείς και τους φροντιστές των ασθενών θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Τι είναι το CAPRELSA, για ποια θεραπεία προορίζεται, πως χορηγείται;
- Πώς υπολογίζεται η δόση του CAPRELSA;
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το CAPRELSA και τι είδους παρακολούθηση απαιτείται;
- Πως χρησιμοποιείται ο πίνακας παρακολούθησης της ημερήσιας δόσης (συμπεριλαμβανομένων παραδειγμάτων συμπλήρωσης του εργαλείου παρακολούθησης της ημερήσιας δόσης);
- Γενικό εργαλείο παρακολούθησης της ημερήσιας δόσης για 14 ημέρες και κενά αντίγραφα του εργαλείου παρακολούθησης της ημερήσιας δόσης

Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους παράτασης του QTc και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκηνη ριπιδίου και συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

- Σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με θέματα της ασφάλειας και τότε πρέπει να αναζητήσει την προσοχή από τον ΕΥ
- Να μην σταματήσει να παίρνει CAPRELSA, ή να αλλάξει τη δόση, χωρίς να συμβουλευτεί τον ιατρό του
- Στοιχεία επικοινωνίας του συνταγογράφου του CAPRELSA.

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 (7) του Κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Caprelsa σε ασθενείς που είναι RET-αρνητικοί, ο ΚΑΚ πρέπει να υποβάλει:</p> <ul style="list-style-type: none"> - την έκθεση κλινικής μελέτης της μελέτης D4200C00104, μιας μελέτη παρατήρησης που περιλαμβάνει αναδρομικό σκέλος για την αξιολόγηση του Οφέλους/Κινδύνου της βανδετανίμπης (Caprelsa) 300 mg σε RET αρνητικούς για μετάλλαξη και RET θετικούς για μετάλλαξη ασθενείς με συμπτωματικό, επιθετικό, σποραδικό, ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο/Μεταστατικό Καρκίνο του Θυρεοειδούς (ΜΚΘ). - Την επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας σε RET-αρνητικούς ασθενείς με βάση την εκ νέου ανάλυση των αρχειοθετημένων δειγμάτων όγκων από την πιλοτική μελέτη D4200C00058. 	3 ^ο τρίμηνο 2020

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΤΟΥ CAPRELSA 100 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprelsa 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βανδετανίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg βανδετανίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/749/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Caprelsa 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ ΤΟΥ CAPRELSA 100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprelsa 100 mg δισκία
vandetanib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΤΟΥ CAPRELSA 300 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprelsa 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βανδετανίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg βανδετανίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ

ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/749/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Caprelsa 300 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ ΤΟΥ CAPRELSA 300 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprelsa 300 mg δισκία
vandetanib

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή
Caprelsa 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Caprelsa 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βανδετανίμπη**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιπλέον αυτού του φύλλου οδηγιών θα σας δοθεί η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, που περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε προτού σας χορηγηθεί το Caprelsa καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caprelsa.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης και την κάρτα προειδοποίησης ασθενούς. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Είναι σημαντικό να έχετε την Κάρτα Προειδοποίησης μαζί σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Caprelsa και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Caprelsa
3. Πώς να πάρετε το Caprelsa
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Caprelsa
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Caprelsa και ποια είναι η χρήση του

Το Caprelsa είναι μία θεραπεία για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 5 ετών και άνω με:

Μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς, ο οποίος δεν μπορεί να αφαιρεθεί με χειρουργική επέμβαση ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Το Caprelsa δρα επιβραδύνοντας την ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων σε όγκους (καρκίνους). Έτσι διακόπτεται η παροχή θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου στον όγκο. Το Caprelsa μπορεί επίσης να δρα άμεσα στα καρκινικά κύτταρα για να τα θανατώσει ή να επιβραδύνει την ανάπτυξή τους.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Caprelsa

Μην πάρετε το Caprelsa:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βανδετανίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- σε περίπτωση που έχετε γεννηθεί με ένα καρδιολογικό πρόβλημα που ονομάζεται "συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QTc". Αυτό φαίνεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).
- σε περίπτωση θηλασμού.
- σε περίπτωση που παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα: αρσενικό, σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αισθήματος καύσου στο στομάχι), ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη και μοξιφλοξασίνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων), τορεμιφαίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρκίνου του μαστού), μιζολαστίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αλλεργιών), αντιαρρυθμικά Κλάσης IA και III (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού).

Μην πάρετε το Caprelsa εάν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς. Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή το φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Caprelsa εάν έχετε ευαισθησία στον ήλιο.

Ορισμένα άτομα που παίρνουν Caprelsa γίνονται πιο ευαίσθητα στον ήλιο. Αυτό μπορεί να προκαλέσει εγκαύματα. Ενώ παίρνετε το Caprelsa, προστατεύστε τον εαυτό σας όταν πηγαίνετε σε εξωτερικούς χώρους, χρησιμοποιώντας πάντοτε αντηλιακή κρέμα και φορώντας ρούχα για να αποφύγετε την έκθεση στον ήλιο.

Παρακολούθηση του αίματος και της καρδιάς σας

Ο γιατρός ή η νοσοκόμα σας θα πρέπει να σας υποβάλλουν σε εξετάσεις για να ελέγξουν τα επίπεδα καλίου, ασβεστίου, μαγνησίου και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) στο αίμα σας καθώς και την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας, με μια εξέταση που ονομάζεται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Θα πρέπει να κάνετε τις εξετάσεις αυτές:

- Πριν από την έναρξη του Caprelsa
- Τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caprelsa
- 1, 3 και 6 εβδομάδες μετά την έναρξη του Caprelsa
- 12 εβδομάδες μετά την έναρξη του Caprelsa
- Κάθε 3 μήνες στη συνέχεια
- Σε περίπτωση που ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας αλλάξει τη δόση του Caprelsa
- Σε περίπτωση που αρχίσετε να παίρνετε φάρμακα που επηρεάζουν την καρδιά σας
- Σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας

Παιδιά

Το Caprelsa δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών.

Άλλα φάρμακα και Caprelsa

Ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή και τα φυτικά φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Caprelsa μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο λειτουργίας ορισμένων φαρμάκων και ορισμένα φάρμακα μπορεί να έχουν επίδραση στο Caprelsa.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας σε περίπτωση που λαμβάνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη, ριφαμικίνη και μοξιφλοξασίνη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων)
- καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη (χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο κρίσεων σπασμών)
- ονδανσετρόνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ναυτίας και εμετού)
- σιζαπρίδη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση αισθήματος καύσου στο στομάχι), πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο ανεξέλεγκτων επαναλαμβανόμενων κινήσεων του σώματος και λεκτικών εξάρσεων) και αλοφαντρίνη και λουμεφαντρίνη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ελονοσίας)
- μεθαδόνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση εξάρτησης), αλοπεριδόλη,

χλωροπρομαζίνη, σουλπιρίδη, αμισουλπρίδη και ζουκλοπενθιζόλη (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ψυχικής νόσου)

- πενταμιδίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων)
- ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ και δαβιγατράνη, που αναφέρονται συχνά ως "αραιωτικά του αίματος"
- κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της απόρριψης μοσχεύματος), διγοξίνη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ακανόνιστου καρδιακού ρυθμού) και μετορμίνη (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του σακχάρου στο αίμα σας)
- αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση αισθήματος καύσου στο στομάχι)

Θα βρείτε επίσης αυτές τις πληροφορίες στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς που σας δόθηκε από το γιατρό σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτήν την Κάρτα Προειδοποίησης και να τη δείχνετε στο/στη σύντροφό σας ή στα άτομα που σας φροντίζουν.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει επειδή το Caprelsa μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους κινδύνους από τη λήψη του Caprelsa κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

- Εάν υπάρχει περίπτωση να μείνετε έγκυος πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης όταν λαμβάνετε Caprelsa και για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών μετά την τελευταία δόση του Caprelsa.

Δεν πρέπει να θηλάσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Caprelsa για την ασφάλεια του μωρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Να είστε προσεκτικοί πριν την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων. Λάβετε υπόψη σας ότι το Caprelsa μπορεί να σας προκαλέσει αίσθημα κόπωσης, αδυναμίας ή θαμπή όραση.

3. Πώς να πάρετε το Caprelsa

Χρήση σε ενήλικες

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg ημερησίως.
- Να παίρνετε το Caprelsa περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.
- Το Caprelsa μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Χρήση σε παιδιά

Ο γιατρός θα σας πει πόσα δισκία Caprelsa να δώσετε στο παιδί σας. Η ποσότητα του Caprelsa που χορηγείται εξαρτάται από το σωματικό βάρος και το ύψος του παιδιού σας. Η συνολική ημερήσια δόση στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300 mg. Η θεραπεία μπορεί να χορηγείται στο παιδί σας είτε ως άπαξ ημερήσια δόση, ή ως δόση χορηγούμενη κάθε δεύτερη ημέρα ή ως επαναλαμβανόμενο πρόγραμμα 7 ημερών, όπως υποδεικνύεται στο δοσολογικό οδηγό που σας έχει δώσει ο γιατρός σας. Είναι σημαντικό να φυλάξετε αυτόν το δοσολογικό οδηγό και να τον δείξετε στο φροντιστή σας.

Εάν έχετε πρόβλημα με την κατάποση του δισκίου

Εάν έχετε πρόβλημα με την κατάποση του δισκίου, μπορείτε να το αναμίξετε με νερό ως ακολούθως:

- Πάρτε μισό ποτήρι φυσικού (μη ανθρακούχου) νερού. Χρησιμοποιήστε μόνο νερό, μη χρησιμοποιήσετε κανένα άλλο υγρό.
- Βάλτε το δισκίο μέσα στο νερό.
- Ανακατέψτε το δισκίο μέχρι να διασπαρεί στο νερό. Αυτό μπορεί να διαρκέσει περίπου 10

λεπτά.

- Στη συνέχεια πιείτε το αμέσως.

Για να βεβαιωθείτε ότι δεν έχει μείνει φάρμακο, ξαναγεμίστε το μισό ποτήρι με νερό και πιείτε το.

Εάν εμφανίζετε ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίζετε ανεπιθύμητες ενέργειες να ενημερώνετε πάντοτε το γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πάρετε το Caprelsa σε χαμηλότερη ή αυξημένη δόση (όπως δύο δισκία των 100 mg ή ένα δισκίο των 100 mg). Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα για να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών που πιθανόν παρουσιάσετε. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Caprelsa παρατίθενται στην Παράγραφο 4.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Caprelsa από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Caprelsa από την κανονική, μιλήστε με έναν γιατρό ή πηγαίνατε αμέσως σε ένα νοσοκομείο.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Caprelsa

Οι ενέργειες που πρέπει να κάνετε σε περίπτωση που ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτώνται από το χρόνο που έχει απομείνει μέχρι την επόμενη δόση σας.

- **Εάν απομένουν 12 ή περισσότερες ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας:** Πάρτε το δισκίο που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.
- **Εάν απομένουν λιγότερο από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση σας:** Παραλείψτε τη χαμένη δόση. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δισκία στον ίδιο χρόνο) για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Σε περίπτωση που εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πάρετε το Caprelsa σε χαμηλότερη δόση. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να συνταγογραφήσει άλλα φάρμακα που θα βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειασθείτε επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση:

- Λιποθυμία, ζάλη ή αλλαγές του καρδιακού ρυθμού. Μπορεί να είναι ενδείξεις μιας αλλαγής στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας. Εμφανίζονται στο 8% των ανθρώπων που παίρνουν Caprelsa για μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να πάρετε το Caprelsa σε χαμηλότερη δόση ή να σταματήσετε να παίρνετε Caprelsa. Το Caprelsa έχει συσχετισθεί όχι συχνά με απειλητικές για τη ζωή αλλαγές του καρδιακού ρυθμού.
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που επηρεάζουν μεγάλες περιοχές του σώματός σας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν ερυθρότητα, πόνο, έλκη, φλύκταινες και απολέπιση (ξεφλούδισμα) του δέρματος. Τα χείλη, η μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα μπορεί επίσης να επηρεαστούν. Οι συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι συχνές (επηρεάζουν λιγότερα από 1 στα 10 άτομα) ή όχι συχνές (επηρεάζουν λιγότερο από 1 στους 100 ανθρώπους), ανάλογα με το είδος της δερματικής αντίδρασης.
- Σοβαρού βαθμού διάρροια.
- Σοβαρή δύσπνοια ή δύσπνοια που ξαφνικά επιδεινώνεται, πιθανόν με βήχα ή υψηλή θερμοκρασία σώματος (πυρετό). Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι έχετε μια φλεγμονή των πνευμόνων που ονομάζεται "διάμεση πνευμονοπάθεια". Δεν είναι συχνή (επηρεάζει λιγότερα

από 1 στα 100 άτομα) αλλά μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

- Κρίσεις σπασμών, πονοκέφαλος, σύγχυση ή δυσκολία συγκέντρωσης. Μπορεί να είναι σημεία μιας πάθησης που ονομάζεται RPLS (Σύνδρομο Αναστρέψιμης Οπίσθιας Λευκοεγκεφαλοπάθειας). Συνήθως υποχωρούν όταν διακοπεί το Caprelsa. Το RPLS δεν είναι συχνό (επηρεάζει λιγότερο από 1 στα 100 άτομα).

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερο από 1 στα 10 άτομα):

- Διάρροια. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπισή της. Εάν επιδεινωθεί, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.
- Πόνος στην κοιλιακή χώρα.
- Δερματικό εξάνθημα ή ακμή.
- Κατάθλιψη.
- Αίσθημα κούρασης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Στομαχική διαταραχή (δυσπεψία).
- Διαταραχές των νυχιών.
- Αδιαθεσία (εμετός).
- Απώλεια όρεξης (ανορεξία).
- Αδυναμία (εξασθένιση).
- Υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπισή της.
- Πονοκέφαλος.
- Κόπωση.
- Πρόβλημα στον ύπνο (αϋπνία).
- Φλεγμονή των ρινικών οδών.
- Φλεγμονή των κύριων αεροφόρων οδών των πνευμόνων.
- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.
- Ουρολοιμώξεις.
- Μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στο δέρμα.
- Μη φυσιολογικό αίσθημα στο δέρμα.
- Ζάλη.
- Πόνος.
- Διόγκωση οφειλόμενη σε περίσσεια υγρών (οίδημα).
- Πέτρες ή εναποθέσεις ασβεστίου στις ουροφόρες οδούς (νεφρολιθίαση).
- Θαμπή όραση, περιλαμβανομένων ήπιων αλλαγών στο μάτι που μπορεί να επιφέρουν θαμπή όραση (θολερότητα του κερατοειδούς).
- Ευαισθησία του δέρματος στο φως του ήλιου. Ενώ παίρνετε Caprelsa, προστατέψτε τον εαυτό σας όταν πηγαίνετε σε εξωτερικούς χώρους χρησιμοποιώντας πάντοτε αντηλιακή κρέμα και φορώντας ρούχα για να αποφύγετε την έκθεση στον ήλιο.

Συχνές (επηρεάζουν λιγότερο από 1 στα 10 άτομα):

- Αφυδάτωση.
- Σοβαρή υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Απώλεια σωματικού βάρους.
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες καταστάσεις όπου ο εγκέφαλος μπορεί να μην αιματώνεται επαρκώς.
- Ένα είδος εξανθήματος που επηρεάζει τα χέρια και τα πόδια (σύνδρομο παλαμών-πελμάτων).
- Πόνο στο στόμα (στοματίτιδα).
- Ξηροστομία.
- Πνευμονία.
- Τοξίνες στο αίμα ως επιπλοκή λοίμωξης.

- Γρίπη.
- Λοίμωξη της ουροδόχου κύστης.
- Λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων.
- Λοίμωξη του λάρυγγα (λαρυγγίτιδα).
- Λοίμωξη θύλακα, ιδιαίτερα θύλακα τριχών.
- Δοθιήνας.
- Μυκητιασική λοίμωξη.
- Λοίμωξη των νεφρών.
- Απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση).
- Άγχος.
- Τρόμος.
- Υπνηλία.
- Λιποθυμία.
- Αίσθημα αστάθειας.
- Αυξημένη πίεση στο μάτι (γλαύκωμα).
- Βήχας με αίμα.
- Φλεγμονή των ιστών των πνευμόνων.
- Δυσκολία κατάποσης.
- Δυσκοιλιότητα.
- Φλεγμονή των τοιχωμάτων του στομάχου (γαστρίτιδα).
- Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα.
- Πέτρες στη χολή (χολολιθίαση).
- Επώδυνη ούρηση.
- Νεφρική ανεπάρκεια.
- Συχνή ούρηση.
- Επείγουσα ανάγκη ούρησης.
- Πυρετός.
- Ρινορραγία (επίσταξη).
- Ξηροφθαλμία.
- Ερεθισμός των ματιών (επιπεφυκίτιδα).
- Προβλήματα όρασης.
- Όραση δίκην φωτοστεφάνου.
- Όραση λάμψεων φωτός (φωτοψία).
- Διαταραχή του κερατοειδούς χιτώνα του οφθαλμού (κερατοειδοπάθεια).
- Ένα είδος διάρροιας (κολίτιδα).
- Απώλεια μαλλιών από το κεφάλι ή το σώμα (αλωπεκία).
- Μεταβολές στη γεύση των τροφών (δυσγευσία).

Όχι συχνές (επηρεάζουν λιγότερο από 1 στα 100 άτομα):

- Καρδιακή ανεπάρκεια.
- Φλεγμονή της σκωληκοειδούς απόφυσης (σκωληκοειδίτιδα).
- Βακτηριακή λοίμωξη.
- Φλεγμονή των εκκολπωμάτων (μικρές φουσκωμένες προεξοχές που μπορεί να σχηματιστούν στο πεπτικό σας σύστημα).
- Βακτηριακή λοίμωξη του δέρματος.
- Απόστημα του κοιλιακού τοιχώματος.
- Πλημμελής θρέψη.
- Ακούσια σύσπαση των μυών (σπασμοί).
- Ταχέως εναλλασσόμενη σύσπαση και χάλαση (κλόνος).
- Φλεγμονή του εγκεφάλου.
- Θολερότητα των φακών του ματιού.
- Διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του καρδιακού ρυθμού.
- Απώλεια της καρδιακής λειτουργίας.

- Ανεπαρκής λειτουργία των πνευμόνων.
- Πνευμονία που προκύπτει όταν εισπνέονται στους πνεύμονες ξένα σωματίδια.
- Απόφραξη του εντέρου.
- Διάτρηση του εντέρου σας.
- Αδυναμία ελέγχου των κενώσεων του εντέρου.
- Μη φυσιολογικό χρώμα των ούρων.
- Έλλειψη ούρων.
- Αδυναμία πλήρους επούλωσης.
- Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).
- Φυσαλίδες στο δέρμα (πομφολυγώδης δερματίτιδα).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν σε εξετάσεις που ενδέχεται να διεξαχθούν από το γιατρό σας:

- Πρωτεΐνες η αίμα στα ούρα σας (φαίνονται σε εξέταση ούρων).
- Μεταβολές του καρδιακού ρυθμού (φαίνονται στο ΗΚΓ). Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να σταματήσετε να παίρνετε Caprelsa ή να παίρνετε το Caprelsa σε χαμηλότερη δόση.
- Ανωμαλίες στο συκώτι ή το πάγκρεας (φαίνονται στις αιματολογικές εξετάσεις). Συνήθως δεν προκαλούν συμπτώματα, αλλά ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να τις παρακολουθήσει.
- Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειασθεί να συνταγογραφήσει ή να αλλάξει τη θυρεοειδική ορμονική θεραπεία.
- Μειωμένα επίπεδα καλίου στο αίμα σας.
- Αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.
- Αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα σας.
- Μειωμένα επίπεδα νατρίου στο αίμα σας.
- Μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς
- Αυξημένα επίπεδα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή, ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας **αμέσως**.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Caprelsa

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Caprelsa

- Η δραστική ουσία είναι η βανδετανίμπη. Κάθε δισκίο περιέχει 100 ή 300 mg βανδετανίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι όξινο φωσφορικό διϋδρικό ασβέστιο, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη (τύπου Α), ποβιδόνη (Κ29-32), στεατικό μαγνήσιο, υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη και διοξείδιο τιτανίου (E171).

Εμφάνιση του Caprelsa και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Caprelsa 100 mg είναι λευκό στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένη τη σήμανση "Z100" στη μια πλευρά.

Το Caprelsa 300 mg είναι λευκό οβάλ σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένη τη σήμανση "Z300" στη μια πλευρά.

Το Caprelsa διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης των 30 δισκίων.

Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Ηνωμένο Βασίλειο

ή

Genzyme Ltd., 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU, Ηνωμένο Βασίλειο

ή

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Τέλ/Τel: + 32 (0)2 710 54 00

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

България
SANOFI Bulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

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

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Deutschland

Österreich

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

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

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

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

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

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

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 3 4 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

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
Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 2755224

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το φάρμακο αυτό και θα επικαιροποιεί το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.