

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 100 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg wandetanibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Okrągłe, dwuwypukłe, białe tabletki powlekane z wytłoczeniem "Z100" na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy.

U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, jest możliwe uzyskanie mniejszej skuteczności leku należy to rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta (patrz ważne informacje w punktach 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dozwolone jest wyłącznie przepisanie ilości leku wystarczającej na jeden cykl leczenia. W celu zapewnienia pacjentowi kolejnej porcji leku konieczne jest wystawienie nowej recepty.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 300 mg raz na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.

Jeśli dawka zostanie pominięta, należy ją przyjąć, kiedy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli do pory przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek o tej samej porze) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci stosujący produkt Caprelsa muszą otrzymać „Kartę ostrzegawczą pacjenta” oraz muszą być poinformowani o możliwych zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu Caprelsa (patrz również: Ulotka dla pacjenta).

Czas trwania leczenia

Wandetanib może być stosowany tak długo, jak u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy widoczne są korzyści z leczenia.

Dostosowanie dawkowania

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest wnikliwa ocena odstępu QTc w zapisie EKG.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu u dzieci nie zostały określone. Z tego względu wandetanib nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy), ponieważ istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone (patrz punkt 4.4).

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

Sposób podawania

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z polykaniem, tabletkę zawierającą wandetanib można rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę wrzucić do wody, nie kruszyć, mieszać do rozpuszczenia (około 10 minut) a uzyskaną mieszaninę

natychmiast wypić. Jakikolwiek pozostałości w szklance należy wymieszać z połową szklanki wody i wypić. Płyn może być również podawany poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Wydłużenie odstępu QTc i Torsades de pointes

Ze stosowaniem wandetanibu w dawce 300 mg związane jest znaczne i zależne od stężenia leku wydłużenie odstępu QTc (średnio o 28 ms, mediana 35 ms). Występowanie pierwszych zdarzeń wydłużenia odstępu QTc stwierdzano najczęściej w pierwszych trzech miesiącach leczenia, ale i po tym czasie stwierdzano je po raz pierwszy. Okres półtrwania wandetanibu (wynoszący 19 dni) sprawia, że ocena momentu wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest szczególnie problematyczna (patrz punkt 4.8). Po zastosowaniu dawki dobowej 300 mg w terapii raka rdzeniastego tarczycy w badaniu klinicznym fazy III wydłużenie odstępu QTc w EKG powyżej 500 ms było obserwowane u 11% pacjentów. Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG wydaje się zależne od dawki.

U pacjentów otrzymujących wandetanib w dawce dobowej 300 mg niezbyt często obserwowano występowanie Torsades de pointes i tachykardii komorowej. Ryzyko wystąpienia Torsades może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.8).

Nie wolno rozpoczynać stosowania wandetanibu u pacjentów, u których czas trwania odstępu QTc w zapisie EKG jest dłuższy niż 480 ms. Wandetanibu nie należy stosować u pacjentów z Torsades de pointes w wywiadzie, chyba że wszystkie czynniki ryzyka prowadzące do Torsades de pointes zostały skorygowane. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania wandetanibu u pacjentów z arytmia komorową lub po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego.

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

Stężenie potasu w surowicy powinno być utrzymywane na poziomie 4 mEq/l lub wyższym. Stężenie magnezu i wapnia w surowicy powinno być utrzymywane w prawidłowym zakresie, aby zmniejszyć ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG. Dodatkowe monitorowanie QTc, stężeń elektrolitów oraz czynności nerek są wymagane szczególnie w przypadku wystąpienia biegunki i (lub) nasilenia biegunki/odwodnienia, w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej, zaburzeń czynności nerek. W przypadku utrzymywania się wydłużenia odstępu QTc do 500 ms lub więcej zalecane jest zasięgnięcie porady kardiologa. Jeśli odstęp QTc ulega znacznemu wzrostowi, ale utrzymuje się poniżej 500 ms, trzeba zasięgnąć porady kardiologa.

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

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

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

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

Status mutacji RET

W przypadku pacjentów z guzem bez mutacji RET skuteczność leczenia wandetanibem może być zmniejszona, a stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów może być różny niż w grupie z guzem z mutacją RET. U pacjentów, u których status mutacji może być negatywny, decyzję o leczeniu wandetanibem danego pacjenta należy starannie rozważyć z powodu ryzyka związanego z mniej skutecznym leczeniem. Z tego powodu zaleca się badanie mutacji RET. Przy ustalaniu statusu mutacji RET próbki tkanki powinny być pobrane w miarę możliwości w czasie raczej rozpoczynania leczenia niż diagnozy (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Reakcje skórne

U pacjentów stosujących wandetanib obserwowano występowanie wysypki i innych reakcji skórnych (w tym reakcje nadwrażliwości na światło i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej). W przypadku reakcji skórnych łagodnych do umiarkowanych wystarczające może być leczenie objawowe, zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku. Cięższe reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) mogą wymagać zastosowania ogólnie działających glikokortykosteroidów i całkowitego przerwania stosowania wandetanibu.

Należy zachować ostrożność podczas ekspozycji na światło słoneczne poprzez stosowanie ubrań ochronnych i (lub) filtrów przeciwsłonecznych ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznych związanych ze stosowaniem wandetanibu.

Biegunka

Biegunka może być objawem związanym z chorobą podstawową, jak również jest możliwym działaniem niepożądanym wandetanibu. Do leczenia biegunki zalecane jest stosowanie standardowych środków przeciwbiegunkowych. Należy częściej kontrolować odstęp QTc i stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (stopień 3-4 CTCAE), należy przerwać

stosowanie wandetanibu dopóki biegunka nie ustąpi. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia biegunki leczenie należy wznowić stosując zmniejszoną dawkę leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

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

Niewydolność serca

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

Nadciśnienie

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

Zaburzenia czynności nerek

Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dostępne są tylko ograniczone dane na ten temat, a bezpieczeństwo i skuteczność leczenia nie zostały określone (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Substancje indukujące CYP3A4

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

Stężenie kalcytoniny poniżej 500 pg/ml

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

Karta ostrzegawcza pacjenta

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ wandetanibu na inne produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują, że wandetanib w umiarkowany sposób indukuje enzym CYP3A4. Ponieważ badania kliniczne dotyczące interakcji nie były prowadzone, należy zachować ostrożność podczas stosowania wandetanibu w skojarzeniu z substratami izoenzymu CYP3A4, szczególnie środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny i estrogeny, lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna lub takrolimus, lub lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak docetaksel i bortezomib.

Wandetanib jest słabym inhibitorem pompy p-glikoproteinowej (P-gp). Jednoczesne stosowanie wandetanibu i produktów leczniczych wydalanych przez P-gp, takich jak dabigatran lub digoksyna, może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu. U pacjentów otrzymujących dabigatran lub digoksynę i wandetanib może być konieczny większy nadzór kliniczny i biologiczny, a w razie konieczności - odpowiednie dostosowanie dawkowania.

Wandetanib jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Dlatego wandetanib może wykazywać zdolność do zmniejszania eliminacji produktów leczniczych, które wydalane są przez OCT2 i zwiększania ekspozycji pacjenta na te produkty lecznicze. Metformina jest substratem dla OCT2 i dlatego pacjenci stosujący jednocześnie wandetanib i metforminę (lub inny substrat dla OCT2) mogą wymagać bardziej szczegółowej kontroli i prawdopodobnie dostosowania dawki metforminy.

Nie określono wpływu inhibitorów pompy protonowej na wchłanianie wandetanibu z przewodu pokarmowego. Wandetanib wykazuje rozpuszczalność zależną od pH; z tego względu jednoczesne stosowanie wandetanibu i inhibitorów pompy protonowej może zmniejszać ekspozycję pacjenta na wandetanib. Równoczesne stosowanie wandetanibu z lekami należącymi do tych klas terapeutycznych nie jest więc zalecane (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na wandetanib

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie wandetanibu (w pojedynczej dawce 300 mg) oraz itrakonazolu (w dawkach powtarzanych po 200 mg, raz na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, powodowało zwiększenie stężenia wandetanibu w osoczu o około 9%. Jako że dawki itrakonazolu były mniejsze niż minimalne dawki zalecane do hamowania aktywności CYP3A4 (tj. 400 mg raz na dobę), należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, rytonawiru i klarytromycyny), w połączeniu z wandetanibem.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników płci męskiej, stężenie wandetanibu zmniejszyło się o 40% podczas jednoczesnego stosowania z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną. Z tego względu należy unikać stosowania wandetanibu jednocześnie z ryfampicyną oraz z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenobarbitem oraz zielem dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakodynamiczne

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc

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

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

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

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

Antagoniści witaminy K

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Podczas terapii wandetanibem karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

U szczurów, wandetanib nie wpływał na płodność osobników męskich, ale powodował zaburzenia płodności osobników żeńskich (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Ogólne podsumowanie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane zebrane podczas badań klinicznych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów stosujących wandetanib w celu leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1 wykorzystując dane z CIOMS III wymienione w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA, używając preferowanej terminologii oraz klasyfikacji według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); bardzo rzadko ($< 1/10.000$) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Ta część zawiera jedynie dane otrzymane z zakończonych badań, w których ekspozycja pacjenta na działanie leku jest znana.

Tabela 1. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów			
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego	Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Niedoczynność tarczycy	

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia	Hipokaliemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, odwodnienie, hiponatremia	Niedożywienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsennaść, depresja	Niepokój, lęk	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy	Drżenie, letarg, utrata świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drgawki, klonus, obrzęk mózgu
<i>Zaburzenia oczu</i>	Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)	Zaburzenia widzenia, widzenie z efektem "halo", błyski, jaskra, zapalenie spojówek, suchość oka, ubytki rogówki	Zaćma, zaburzenia akomodacji oka
<i>Zaburzenia serca</i>	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (*) (**)		Niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia częstości i rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nadciśnienie tętnicze	Przełom nadciśnieniowy, niedokrwienne zaburzenia mózgowo-naczyniowe	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc	Niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność	Zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia przełykania, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelita, perforacja jelit, nietrzymanie stolca
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Kamica pęcherzyka żółciowego	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie	Pęcherzowe zapalenie skóry
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Białkomocz, kamica nerkowa	Dyzuria, krwiomocz, niewydolność nerek, częstomocz, parcie na pęcherz	Chromaturia (zabarwienie moczu), bezmocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu</i>	Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk	Gorączka	Zaburzenia gojenia

<i>podania</i>			
<i>Badania diagnostyczne</i>	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG	Zwiększenie aktywności ALT i AspAT w surowicy, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy

* Odstęp QTc (wg Bazetta) wynosił ≥ 500 ms u 13,4% pacjentów przyjmujących wandetanib i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. U ponad 91% pacjentów wydłużenie QTcF wynosiło > 20 ms, > 60 ms u 35%, > 100 ms u 1,7%. U 8% procent pacjentów zmniejszono dawkę wandetanibu z powodu wydłużenia odstępu QTc.

** w tym dwa zgony u pacjentów z wydłużeniem QTc > 550 ms (jeden z powodu posocznicy i jeden z powodu niewydolności serca)

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

U pacjentów stosujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy często występują zaburzenia narządu wzroku, takie jak niewyraźne widzenie. Badania z użyciem lampy szczelinowej ujawniły u leczonych pacjentów zmętnienie rogówek (ang. vortex keratopathies); jednakże rutynowe badanie lampą szczelinową nie jest wymagane u pacjentów stosujących wandetanib.

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy proteinowej, leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XE12

Mechanizm działania

Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR (ang. kinase insert domain containing receptor), receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i kinazy tyrozynowych RET (ang. rearranged during

transfection). Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonna.

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

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

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

Dane kliniczne dotyczące raka rdzeniastego tarczycy (RRT)

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

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

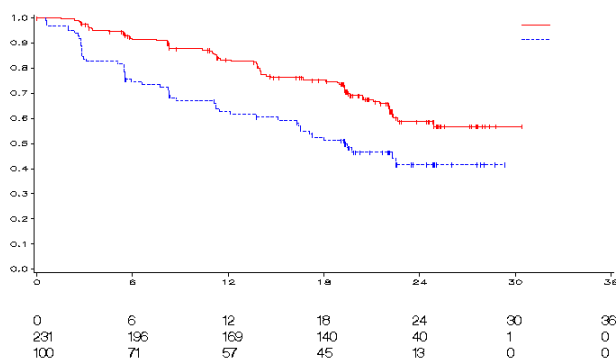
Pacjentom podawano wandetanib lub placebo do momentu osiągnięcia przez nich obiektywnej progresji choroby. Po obiektywnej progresji choroby według oceny badacza pacjenci kończyli udział w leczeniu zaślepionym w ramach badania i mieli możliwość otrzymywania wandetanibu w leczeniu otwartym. Dwudziestu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

stosujących wandetanib zmniejszono dawkę do 200 mg z powodu działania niepożądanego leku; 1 pacjent wymagał dalszego zmniejszenia dawki do 100 mg.

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

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

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



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

— wandetanib 300 mg; - - - - placebo; oś Y = PFS; oś X = czas w miesiącach; n-wandetanib = liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu w grupie przyjmujących wandetanib; n-placebo = liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu w grupie przyjmujących placebo

HR = 0.46; 95%CI (0,36-0,69); p = 0.0001

Przeżycie bez progresji	N	Mediana PFS	Wskaźnik ryzyka (HR)	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nie osiągnięta (przewidywana 30,5 miesiąca)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100	19,3 miesiąca			

	(51%)				
--	-------	--	--	--	--

W czasie analizy wstępnej PFS, 48 (15%) pacjentów zmarło i nie stwierdzono istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu między grupami (HR = 0,89; 99,98% CI = 0,28 – 2,85; p = 0,712). Zmarło 32 pacjentów (14%) z grupy przyjmującej wandetanib i 16 pacjentów (16%) z grupy przyjmującej placebo.

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

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

Tabela 2: Podsumowanie innych wyników dotyczących skuteczności w badaniu 58

CAŁKOWITY ODSETEK OBIEKTYWNYCH ODPOWIEDZI^a	N	Odsetek odpowiedzi	OR^b	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
STOPIEŃ KONTROLI CHOROBY^a	N	Odsetek odpowiedzi	OR^b	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
STĘŻENIE CT (Kalcytonina)	N	Odsetek odpowiedzi	OR^c	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
STĘŻENIE CEA (antygen karcynoembrionalny)	N	Odsetek odpowiedzi	OR^b	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			

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

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

N = Liczba zdarzeń/liczba zrandomizowanych pacjentów;

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

statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego dotyczącego biegunki (zgłaszanej w postaci parametru częstości oddawania stolca).

Status mutacji RET w badaniu 58

W badaniu 58, badanie mutacji RET było prowadzone z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w oparciu o system amplifikacji mutacji (ang. ARMS - Amplification Refractory Mutation System) testu do wykrycia mutacji M918T i bezpośredniego sekwencjonowania łańcucha DNA do wykrycia mutacji w sekwencjach 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (pozycja mutacji M918T) u wszystkich pacjentów, których materiał DNA był dostępny (297/298).

Jednak status mutacji RET nie mógł być zbadany u większości pacjentów (głównie z powodu niedostępnych wyników bezpośredniego sekwencjonowania DNA) i odsetek odpowiedzi był nieco mniejszy u pacjentów z nieznanym statusem mutacji RET w porównaniu z tymi, u których mieli status pozytywny: odpowiednio 51,8% vs 35,9%. W zaślepionym porównaniu wandetanibu vs placebo tylko 2 pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji RET we wszystkich 6 sekwencjach otrzymało wandetanib i nie dało odpowiedzi.

Przeprowadzono wielokrotną analizę podgrupy bez mutacji RET w oparciu o brak mutacji M918T w podstawowym badaniu 58. Oceniono, że w guzie pacjenta wystąpiła mutacja RET w postaci mutacji M918T w teście ARMS lub mutacja RET w którejkolwiek sekwencji. W rzeczywistości u 79 pacjentów stwierdzono brak mutacji M918T i brak mutacji RET w którymkolwiek ze zbadanych 6 sekwencji, ale u 71 pacjentów sekwencjonowanie 6 sekwencji nie było zakończone. Mutacja M918T jest najczęstszą z występujących mutacji wykrywanych u pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy, jednak nie można wykluczyć, że niektórzy pacjenci, u których stwierdzono brak mutacji RET, mogą wykazywać mutację M918T w innych sekwencjach.

Wyniki dotyczące statusu mutacji RET (definicje pozytywnych, nieznanych i mutacji RET M918T negatywnych) są przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3: Podsumowanie wyników badania pacjentów pod względem statusu mutacji RET

	Pacjenci ze stwierdzoną mutacją RET (n=187)	Pacjenci bez mutacji M918T i innych mutacji nie badanych lub z wynikiem negatywnym (n=79)*
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (wandetanib)	52%	35%
Punkty końcowe skuteczności PFS HR (95%) przedział ufności	0,45 (0,26, 0,78)	0,57 (0,29, 1,13)

*Status mutacji RET był uzyskany w czasie diagnozowania u większości pacjentów i od tego czasu mógł ulec zmianie

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań wandetanibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dziedziczną postacią raka rdzeniastego tarczycy, stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Po podaniu doustnym znakowanego węglem ¹⁴C wandetanibu, lek ten w postaci niezmienionej oraz jego metabolity, N-tlenek wandetanibu i N-demetylowandetanib, wykrywano w osoczu, moczu i kale. Koniugat glukuronidu stanowił jedynie poboczny metabolit znajdujący w wydalinach. N-demetylowandetanib jest głównie produkowany przez CYP3A4, a N-tlenek wandetanibu przez enzymy monoooksygenazy zawierające flawinę (FM01 and FMO3). N-demetylowandetanib i N-tlenek wandetanibu krążą w ustroju w stężeniach wynoszących odpowiednio 11% oraz 1,4% stężenia wandetanibu.

Wydalenie

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Spożywanie pokarmów

Pożywienie nie wpływa na ekspozycję na wandetanib.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wandetanib nie wykazuje właściwości mutagennych ani klastogennych.

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

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

Toksyczność reprodukcyjna

Wandetanib nie wpływa na płodność u samców szczurów. W badaniu dotyczącym płodności u osobników żeńskich obserwowano tendencję w kierunku zwiększonej nieregularności cyklu rujowego, niewielkie zmniejszenie liczby ciąży i zwiększenie liczby przypadków utraty zagnieżdżeń. W badaniu dotyczącym toksyczności dawek powtarzanych w jajnikach samic szczurów otrzymujących wandetanib przez 1 miesiąc obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych.

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

Wpływ na powstawanie nowotworów

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania wandetanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol (300)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 300 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 300 mg wandetanibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Owalne, dwuwypukłe, białe tabletki powlekane z wytłoczeniem „Z300” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Caprelsa jest wskazany w leczeniu agresywnego i objawowego, nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka rdzeniastego tarczycy.

U pacjentów, u których nie wykryto mutacji RET lub uzyskano wynik negatywny, jest możliwe uzyskanie mniejszej skuteczności leku należy to rozważyć przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta (patrz ważne informacje w punktach 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dozwolone jest wyłącznie przepisanie ilości leku wystarczającej na jeden cykl leczenia. W celu zapewnienia pacjentowi kolejnej porcji leku konieczne jest wystawienie nowej recepty.

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletki 300 mg raz na dobę, przyjmowana w trakcie lub między posiłkami, codziennie o tej samej porze.

Jeśli dawka zostanie pominięta, należy ją przyjąć, kiedy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli do pory przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy przyjmować dawki podwójnej (dwóch dawek o tej samej porze) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci stosujący produkt Caprelsa muszą otrzymać „Kartę ostrzegawczą pacjenta” oraz muszą być poinformowani o możliwych zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu Caprelsa (patrz również: Ulotka dla pacjenta).

Czas trwania leczenia

Wandetanib może być stosowany tak długo, jak u pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy widoczne są korzyści z leczenia.

Dostosowanie dawkowania

Przed rozpoczęciem leczenia konieczna jest wnikliwa ocena odstępu QTc w zapisie EKG.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu u dzieci nie zostały określone. Z tego względu wandetanib nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy przekraczające 1,5-krotnie górną granicę normy), ponieważ istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone (patrz punkt 4.4).

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

Sposób podawania

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z polykaniem, tabletkę zawierającą wandetanib można rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować innych płynów. Tabletkę wrzucić do wody, nie kruszyć, mieszać do rozpuszczenia (około 10 minut) a uzyskaną mieszaninę

natychmiast wypić. Jakikolwiek pozostałości w szklance należy wymieszać z połową szklanki wody i wypić. Płyn może być również podawany poprzez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Wydłużenie odstępu QTc i Torsades de pointes

Ze stosowaniem wandetanibu w dawce 300 mg związane jest znaczne i zależne od stężenia leku wydłużenie odstępu QTc (średnio o 28 ms, mediana 35 ms). Występowanie pierwszych zdarzeń wydłużenia odstępu QTc stwierdzano najczęściej w pierwszych trzech miesiącach leczenia, ale i po tym czasie stwierdzano je po raz pierwszy. Okres półtrwania wandetanibu (wynoszący 19 dni) sprawia, że ocena momentu wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest szczególnie problematyczna (patrz punkt 4.8). Po zastosowaniu dawki dobowej 300 mg w terapii raka rdzeniastego tarczycy w badaniu klinicznym fazy III wydłużenie odstępu QTc w EKG powyżej 500 ms było obserwowane u 11% pacjentów. Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG wydaje się zależne od dawki.

U pacjentów otrzymujących wandetanib w dawce dobowej 300 mg niezbyt często obserwowano występowanie Torsades de pointes i tachykardii komorowej. Ryzyko wystąpienia Torsades może być zwiększone u pacjentów z zaburzeniami równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.8).

Nie wolno rozpoczynać stosowania wandetanibu u pacjentów, u których czas trwania odstępu QTc w zapisie EKG jest dłuższy niż 480 ms. Wandetanibu nie należy stosować u pacjentów z Torsades de pointes w wywiadzie, chyba że wszystkie czynniki ryzyka prowadzące do Torsades de pointes zostały skorygowane. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania wandetanibu u pacjentów z arytmia komorową lub po niedawno przeżytym zawale mięśnia sercowego.

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

Stężenie potasu w surowicy powinno być utrzymywane na poziomie 4 mEq/l lub wyższym. Stężenie magnezu i wapnia w surowicy powinno być utrzymywane w prawidłowym zakresie, aby zmniejszyć ryzyko wydłużenia odstępu QT w zapisie EKG. Dodatkowe monitorowanie QTc, stężeń elektrolitów oraz czynności nerek są wymagane szczególnie w przypadku wystąpienia biegunki i (lub) nasilenia biegunki/odwodnienia, w przypadku zaburzeń równowagi elektrolitowej, zaburzeń czynności nerek. W przypadku utrzymywania się wydłużenia odstępu QTc do 500 ms lub więcej zalecane jest zasięgnięcie porady kardiologa. Jeśli odstęp QTc ulega znacznemu wzrostowi, ale utrzymuje się poniżej 500 ms, trzeba zasięgnąć porady kardiologa.

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

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

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

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

Status mutacji RET

W przypadku pacjentów z guzem bez mutacji RET skuteczność leczenia wandetanibem może być zmniejszona, a stosunek korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów może być różny niż w grupie z guzem z mutacją RET. U pacjentów, u których status mutacji może być negatywny, decyzję o leczeniu wandetanibem danego pacjenta należy starannie rozważyć z powodu ryzyka związanego z mniej skutecznym leczeniem. Z tego powodu zaleca się badanie mutacji RET. Przy ustalaniu statusu mutacji RET próbki tkanki powinny być pobrane w miarę możliwości w czasie raczej rozpoczynania leczenia niż diagnozy (patrz punkty 4.1 i 5.1).

Reakcje skórne

U pacjentów stosujących wandetanib obserwowano występowanie wysypki i innych reakcji skórnych (w tym reakcje nadwrażliwości na światło i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej). W przypadku reakcji skórnych łagodnych do umiarkowanych wystarczające może być leczenie objawowe, zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania leku. Cięższe reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) mogą wymagać zastosowania ogólnie działających glikokortykosteroidów i całkowitego przerwania stosowania wandetanibu.

Należy zachować ostrożność podczas ekspozycji na światło słoneczne poprzez stosowanie ubrań ochronnych i (lub) filtrów przeciwsłonecznych ze względu na ryzyko wystąpienia reakcji fototoksycznych związanych ze stosowaniem wandetanibu.

Biegunka

Biegunka może być objawem związanym z chorobą podstawową, jak również jest możliwym działaniem niepożądanym wandetanibu. Do leczenia biegunki zalecane jest stosowanie standardowych środków przeciwbiegunkowych. Należy częściej kontrolować odstęp QTc i stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku wystąpienia ciężkiej biegunki (stopień 3-4 CTCAE), należy przerwać

stosowanie wandetanibu dopóki biegunka nie ustąpi. Po ustąpieniu lub zmniejszeniu nasilenia biegunki leczenie należy wznowić stosując zmniejszoną dawkę leku (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Krwawienie

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

Niewydolność serca

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

Nadciśnienie

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

Zaburzenia czynności nerek

Wandetanib nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ dostępne są tylko ograniczone dane na ten temat, a bezpieczeństwo i skuteczność leczenia nie zostały określone (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Substancje indukujące CYP3A4

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

Stężenie kalcytoniny poniżej 500 pg/ml

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

Karta ostrzegawcza pacjenta

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ wandetanibu na inne produkty lecznicze

Dane z badań *in vitro* wskazują, że wandetanib w umiarkowany sposób indukuje enzym CYP3A4. Ponieważ badania kliniczne dotyczące interakcji nie były prowadzone, należy zachować ostrożność podczas stosowania wandetanibu w skojarzeniu z substratami izoenzymu CYP3A4, szczególnie środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi progestageny i estrogeny, lekami immunosupresyjnymi, takimi jak cyklosporyna lub takrolimus, lub lekami przeciwnowotworowymi, takimi jak docetaksel i bortezomib.

Wandetanib jest słabym inhibitorem pompy p-glikoproteinowej (P-gp). Jednoczesne stosowanie wandetanibu i produktów leczniczych wydalanych przez P-gp, takich jak dabigatran lub digoksyna, może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu. U pacjentów otrzymujących dabigatran lub digoksynę i wandetanib może być konieczny większy nadzór kliniczny i biologiczny, a w razie konieczności - odpowiednie dostosowanie dawkowania.

Wandetanib jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Dlatego wandetanib może wykazywać zdolność do zmniejszania eliminacji produktów leczniczych, które wydalane są przez OCT2 i zwiększania ekspozycji pacjenta na te produkty lecznicze. Metformina jest substratem dla OCT2 i dlatego pacjenci stosujący jednocześnie wandetanib i metforminę (lub inny substrat dla OCT2) mogą wymagać bardziej szczegółowej kontroli i prawdopodobnie dostosowania dawki metforminy.

Nie określono wpływu inhibitorów pompy protonowej na wchłanianie wandetanibu z przewodu pokarmowego. Wandetanib wykazuje rozpuszczalność zależną od pH; z tego względu jednoczesne stosowanie wandetanibu i inhibitorów pompy protonowej może zmniejszać ekspozycję pacjenta na wandetanib. Równoczesne stosowanie wandetanibu z lekami należącymi do tych klas terapeutycznych nie jest więc zalecane (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na wandetanib

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie wandetanibu (w pojedynczej dawce 300 mg) oraz itrakonazolu (w dawkach powtarzanych po 200 mg, raz na dobę), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, powodowało zwiększenie stężenia wandetanibu w osoczu o około 9%. Jako że dawki itrakonazolu były mniejsze niż minimalne dawki zalecane do hamowania aktywności CYP3A4 (tj. 400 mg raz na dobę), należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania itrakonazolu i innych silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazolu, rytonawiru i klarytromycyny), w połączeniu z wandetanibem.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników płci męskiej, stężenie wandetanibu zmniejszyło się o 40% podczas jednoczesnego stosowania z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną. Z tego względu należy unikać stosowania wandetanibu jednocześnie z ryfampicyną oraz z innymi silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenobarbitem oraz zielem dziurawca) (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakodynamiczne

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

Produkty lecznicze wydłużające odstęp QTc

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

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

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

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

Antagoniści witaminy K

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Podczas terapii wandetanibem karmienie piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

U szczurów, wandetanib nie wpływał na płodność osobników męskich, ale powodował zaburzenia płodności osobników żeńskich (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.9 Działania niepożądane

Ogólne podsumowanie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane zebrane podczas badań klinicznych

Poniższe działania niepożądane zostały stwierdzone podczas badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów stosujących wandetanib w celu leczenia raka rdzeniastego tarczycy. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1 wykorzystując dane z CIOMS III wymienione w oparciu o klasyfikację układów i narządów MedDRA, używając preferowanej terminologii oraz klasyfikacji według częstości występowania. Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$); bardzo rzadko ($< 1/10.000$) i częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Ta część zawiera jedynie dane otrzymane z zakończonych badań, w których ekspozycja pacjenta na działanie leku jest znana.

Tabela 1. Działania niepożądane i klasyfikacja układów i narządów			
Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie błony śluzowej nosogardła, zapalenie oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego	Zapalenie płuc, posocznica, grypa, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie zatok, zapalenie krtani, zapalenie mieszków włosowych, czyrak, zakażenia grzybicze, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenia gronkowcem, zapalenie uchyłka, zapalenie tkanki łącznej, ropień ściany brzucha
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>		Niedoczynność tarczycy	

<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Zmniejszenie apetytu, hipokalcemia	Hipokaliemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, odwodnienie, hiponatremia	Niedożywienie
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Bezsenna, depresja	Niepokój, lęk	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy, parestezje, zaburzenia czucia, uczucie zawrotu głowy	Drżenie, letarg, utrata świadomości, zaburzenia równowagi, zaburzenia smaku	Drgawki, klonus, obrzęk mózgu
<i>Zaburzenia oczu</i>	Niewyraźne widzenie, zmiany strukturalne rogówki (w tym złogi rogówki lub zmętnienie rogówki)	Zaburzenia widzenia, widzenie z efektem "halo", błyski, jaskra, zapalenie spojówek, suchość oka, ubytki rogówki	Zaćma, zaburzenia akomodacji oka
<i>Zaburzenia serca</i>	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG (*) (**)		Niewydolność serca, ostra niewydolność serca, zaburzenia częstości i rytmu serca, zaburzenia przewodzenia, arytmia komorowa, zatrzymanie akcji serca
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Nadciśnienie tętnicze	Przełom nadciśnieniowy, niedokrwienne zaburzenia mózgowo-naczyniowe	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>		Krwawienie z nosa, krwioplucie, zapalenie płuc	Niewydolność oddechowa, zachłystowe zapalenie płuc
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty, niestrawność	Zapalenie jelita grubego, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia przełykania, zaparcie, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej, niedrożność jelita, perforacja jelit, nietrzymanie stolca
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>		Kamica pęcherzyka żółciowego	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka i inne reakcje skórne (w tym trądzik, sucha skóra, zapalenie skóry, świąd), zmiany w obrębie paznokci	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie	Pęcherzowe zapalenie skóry
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Białkomocz, kamica nerkowa	Dyzuria, krwiomocz, niewydolność nerek, częstomocz, parcie na pęcherz	Chromaturia (zabarwienie moczu), bezmocz
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu</i>	Astenia, zmęczenie, ból, obrzęk	Gorączka	Zaburzenia gojenia

<i>podania</i>			
<i>Badania diagnostyczne</i>	Wydłużenie odstępu QTc w zapisie EKG	Zwiększenie aktywności ALT i AspAT w surowicy, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Zwiększone stężenie hemoglobiny, zwiększenie aktywności amylazy w surowicy

* Odstęp QTc (wg Bazetta) wynosił ≥ 500 ms u 13,4% pacjentów przyjmujących wandetanib i u 1,0% pacjentów przyjmujących placebo. U ponad 91% pacjentów wydłużenie QTcF wynosiło > 20 ms, > 60 ms u 35%, > 100 ms u 1,7%. U 8% procent pacjentów zmniejszono dawkę wandetanibu z powodu wydłużenia odstępu QTc.

** w tym dwa zgony u pacjentów z wydłużeniem QTc > 550 ms (jeden z powodu posocznicy i jeden z powodu niewydolności serca)

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

U pacjentów stosujących wandetanib w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy często występują zaburzenia narządu wzroku, takie jak niewyraźne widzenie. Badania z użyciem lampy szczelinowej ujawniły u leczonych pacjentów zmętnienie rogówek (ang. vortex keratopathies); jednakże rutynowe badanie lampą szczelinową nie jest wymagane u pacjentów stosujących wandetanib.

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory kinazy proteinowej, leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XE12

Mechanizm działania

Wandetanib jest silnym inhibitorem receptora 2. dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR-2), określanego także jako receptor KDR (ang. kinase insert domain containing receptor), receptora czynnika wzrostu naskórka (EGFR) i kinazy tyrozynowych RET (ang. rearranged during

transfection). Wandetanib jest również mniej niż mikromolowym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptora 3. czynnika wzrostu śródbłonna.

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

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

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

Dane kliniczne dotyczące raka rdzeniastego tarczycy (RRT)

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

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

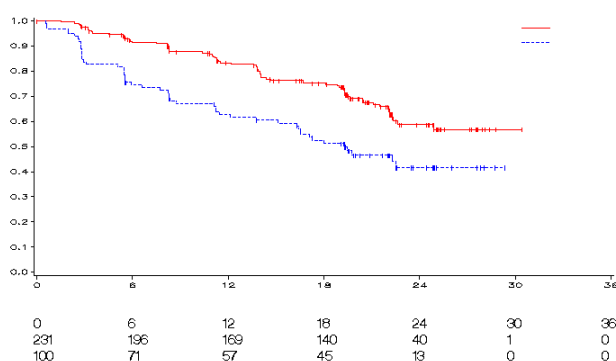
Pacjentom podawano wandetanib lub placebo do momentu osiągnięcia przez nich obiektywnej progresji choroby. Po obiektywnej progresji choroby według oceny badacza pacjenci kończyli udział w leczeniu zaślepieniu w ramach badania i mieli możliwość otrzymywania wandetanibu w leczeniu otwartym. Dwudziestu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

stosujących wandetanib zmniejszono dawkę do 200 mg z powodu działania niepożądanego leku; 1 pacjent wymagał dalszego zmniejszenia dawki do 100 mg.

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

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

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



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

— wandetanib 300 mg; ---- placebo; oś Y = PFS; oś X = czas w miesiącach; n-wandetanib = liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu w grupie przyjmujących wandetanib; n-placebo = liczba pacjentów zagrożonych ryzykiem zgonu w grupie przyjmujących placebo

HR = 0.46; 95%CI (0,36-0,69); p = 0.0001

Przeżycie bez progresji	N	Mediana PFS	Wskaźnik ryzyka (HR)	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Nie osiągnięta (przewidywana 30,5 miesiąca)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100	19,3 miesiąca			

	(51%)				
--	-------	--	--	--	--

W czasie analizy wstępnej PFS, 48 (15%) pacjentów zmarło i nie stwierdzono istotnej różnicy w całkowitym przeżyciu między grupami (HR = 0,89; 99,98% CI = 0,28 – 2,85; p = 0,712). Zmarło 32 pacjentów (14%) z grupy przyjmującej wandetanib i 16 pacjentów (16%) z grupy przyjmującej placebo.

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

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

Tabela 2: Podsumowanie innych wyników dotyczących skuteczności w badaniu 58

CAŁKOWITY ODSETEK OBIEKTYWNYCH ODPOWIEDZI^a	N	Odsetek odpowiedzi	OR^b	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13%			
STOPIEŃ KONTROLI CHOROBY^a	N	Odsetek odpowiedzi	OR^b	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
STĘŻENIE CT (Kalcytonina)	N	Odsetek odpowiedzi	OR^c	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3%			
STĘŻENIE CEA (antygen karcynoembrionalny)	N	Odsetek odpowiedzi	OR^b	95% CI	Wartość p
Wandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	<0,0001
Placebo	2/100	2%			

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

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

N = Liczba zdarzeń/liczba zrandomizowanych pacjentów;

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

statystycznie istotnych różnic w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego dotyczącego biegunki (zgłaszanej w postaci parametru częstości oddawania stolca).

Status mutacji RET w badaniu 58

W badaniu 58, badanie mutacji RET było prowadzone z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w oparciu o system amplifikacji mutacji (ang. ARMS - Amplification Refractory Mutation System) testu do wykrycia mutacji M918T i bezpośredniego sekwencjonowania łańcucha DNA do wykrycia mutacji w sekwencjach 10, 11, 13, 14, 15 i 16 (pozycja mutacji M918T) u wszystkich pacjentów, których materiał DNA był dostępny (297/298).

Jednak status mutacji RET nie mógł być zbadany u większości pacjentów (głównie z powodu niedostępnych wyników bezpośredniego sekwencjonowania DNA) i odsetek odpowiedzi był nieco mniejszy u pacjentów z nieznanym statusem mutacji RET w porównaniu z tymi, u których mieli status pozytywny: odpowiednio 51,8% vs 35,9%. W zaślepionym porównaniu wandetanibu vs placebo tylko 2 pacjentów ze stwierdzonym brakiem mutacji RET we wszystkich 6 sekwencjach otrzymało wandetanib i nie dało odpowiedzi.

Przeprowadzono wielokrotną analizę podgrupy bez mutacji RET w oparciu o brak mutacji M918T w podstawowym badaniu 58. Oceniono, że w guzie pacjenta wystąpiła mutacja RET w postaci mutacji M918T w teście ARMS lub mutacja RET w którejkolwiek sekwencji. W rzeczywistości u 79 pacjentów stwierdzono brak mutacji M918T i brak mutacji RET w którymkolwiek ze zbadanych 6 sekwencji, ale u 71 pacjentów sekwencjonowanie 6 sekwencji nie było zakończone. Mutacja M918T jest najczęstszą z występujących mutacji wykrywanych u pacjentów ze sporadyczną postacią raka rdzeniastego tarczycy, jednak nie można wykluczyć, że niektórzy pacjenci, u których stwierdzono brak mutacji RET, mogą wykazywać mutację M918T w innych sekwencjach.

Wyniki dotyczące statusu mutacji RET (definicje pozytywnych, nieznanych i mutacji RET M918T negatywnych) są przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3: Podsumowanie wyników badania pacjentów pod względem statusu mutacji RET

	Pacjenci ze stwierdzoną mutacją RET (n=187)	Pacjenci bez mutacji M918T i innych mutacji nie badanych lub z wynikiem negatywnym (n=79)*
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (wandetanib)	52%	35%
Punkty końcowe skuteczności PFS HR (95%) przedział ufności	0,45 (0,26, 0,78)	0,57 (0,29, 1,13)

*Status mutacji RET był uzyskany w czasie diagnozowania u większości pacjentów i od tego czasu mógł ulec zmianie

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań wandetanibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z dziedziczną postacią raka rdzeniastego tarczycy, stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Po podaniu doustnym znakowanego węglem ¹⁴C wandetanibu, lek ten w postaci niezmienionej oraz jego metabolity, N-tlenek wandetanibu i N-demetylowandetanib, wykrywano w osoczu, moczu i kale. Koniugat glukuronidu stanowił jedynie poboczny metabolit znajdujący w wydalinach. N-demetylowandetanib jest głównie produkowany przez CYP3A4, a N-tlenek wandetanibu przez enzymy monoooksygenazy zawierające flawinę (FM01 and FMO3). N-demetylowandetanib i N-tlenek wandetanibu krążą w ustroju w stężeniach wynoszących odpowiednio 11% oraz 1,4% stężenia wandetanibu.

Wydalenie

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Spożywanie pokarmów

Pożywienie nie wpływa na ekspozycję na wandetanib.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wandetanib nie wykazuje właściwości mutagennych ani klastogennych.

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

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

Toksyczność reprodukcyjna

Wandetanib nie wpływa na płodność u samców szczurów. W badaniu dotyczącym płodności u osobników żeńskich obserwowano tendencję w kierunku zwiększonej nieregularności cyklu rujowego, niewielkie zmniejszenie liczby ciąży i zwiększenie liczby przypadków utraty zagnieżdżeń. W badaniu dotyczącym toksyczności dawek powtarzanych w jajnikach samic szczurów otrzymujących wandetanib przez 1 miesiąc obserwowano zmniejszenie liczby ciałek żółtych.

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

Wpływ na powstawanie nowotworów

Nie prowadzono badań dotyczących rakotwórczego działania wandetanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol (300)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.6 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTARCZANIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA ZWIĄZANE Z DOPUSZCZENIEM DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca UK Ltd
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Wielka Brytania

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAW I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego.

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych oraz planie monitorowania skuteczności, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Okresowe Raporty Bezpieczeństwa (PSUR)

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, w każdym kraju członkowskim, podmiot odpowiedzialny uzgodni format i zawartość materiałów edukacyjnych z krajowym organem właściwym.

Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że podczas i po wprowadzeniu produktu do obrotu wszyscy lekarze, którzy mają przepisywać lek Caprelsa otrzymają Pakiet Edukacyjny.

Pakiet Edukacyjny powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta
- Materiały Edukacyjne dla pracowników opieki zdrowotnej
- Kartę ostrzegawczą pacjenta (tekst uzgodniony z CHMP)

Materiały edukacyjne dla lekarzy specjalistów powinny zawierać następujące, podstawowe elementy:

- Wandetanib powoduje wydłużenie odstępu QTc i może spowodować Torsade de pointes i nagły zgon
- Leczenie wandetanibem nie może być prowadzone u pacjentów:
 - u których w zapisie EKG odstęp QTc jest większy niż 480 ms
 - u których zespół wydłużonego odstępu QTc jest genetycznie uwarunkowany
 - z Torsades de Pointes w wywiadzie, dopóki wszystkie czynniki ryzyka nie zostaną usunięte
- Konieczność wykonania badania EKG, określenia stężenia potasu, wapnia i magnezu w osoczu oraz poziomu hormonu tyreotropowego (TSH) oraz określenia czasu i sytuacji, w której należy je przeprowadzić
- U pacjentów, u których wystąpi pojedyncza wartość co najmniej 500 ms skorygowanego odstępu QTc w zapisie EKG, należy przerwać stosowanie wandetanibu. Przyjmowanie leku można wznowić od zmniejszonej dawki po potwierdzonym powrocie QTc do wartości sprzed leczenia i skorygowaniu ewentualnych zaburzeń równowagi elektrolitowej.
- Jeśli odstęp QTc ulega znacznemu zwiększeniu, ale utrzymuje się poniżej 500 ms, trzeba zasięgnąć porady kardiologa.
- Szczegóły dotyczące jednoczesnego stosowania wandetanibu i innych produktów leczniczych oraz informacje, czy jest przeciwwskazane czy nie zalecane
- Informacja, że wandetanib może powodować zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) znany również jako zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)
- PRES powinien być brany pod uwagę u każdego pacjenta z drgawkami, bólem głowy, zaburzeniami widzenia, splątaniem lub zaburzeniem stanu psychicznego
- Należy uprzedzić pacjentów o ryzyku wydłużenia odstępu QTc i wystąpienia PRES, poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych, aby byli przygotowani i potrafili odpowiednio reagować
- Rola i zastosowanie Karty ostrzegawczej pacjenta
- **ZOBOWIĄZANIE DO PRZEPROWADZENIA DZIAŁAŃ / BADAŃ POREJESTRACYJNYCH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z Artykułem 14(7) Rozporządzenia (KE) Nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Otwarte badanie w celu porównania pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy z ujemnym oraz dodatnim wynikiem badania mutacji RET, leczonych wandetanibem w oparciu o zatwierdzony protokół CHMP. Badanie obejmie w przybliżeniu 60% pacjentów przyjmujących wandetanib w Unii Europejskiej.	Grudzień 2015

Kryteria włączenia: spełnienie kryteriów w oparciu o wskazania opisane w ChPL. Dodatkowo, pacjenci z guzem RET ujemnym, nieleczeni wandetanibem z powodu statusu mutacji RET, będą włączeni w celu porównania.

Kryteria wyłączenia: ograniczone do przeciwwskazań wyszczególnionych w sekcji 4.3 ChPL

Dane, jakie mają być gromadzone w ramach badania:

- Wywiad medyczny oraz badanie przedmiotowe
- Status mutacji RET
- Wykonanie biopsji w celu określenia statusu mutacji RET nie jest wymagane dla włączenia pacjenta do badania

Status mutacji RET:

Przed włączeniem pacjenta do badania nie jest konieczne wykonywanie biopsji świeżej tkanki, do oznaczenia statusu mutacji RET. Jednak badacz jest zobowiązany do uzyskania próbki do oznaczenia statusu mutacji RET tak często jak to możliwe, nawet u pacjentów badanych we wcześniejszej fazie choroby. Oznaczenie statusu mutacji RET powinno być wykonane przed samym rozpoczęciem leczenia. Rodzaj tkanki użytej do badania, data pobrania, rodzaj badania zastosowanego do potwierdzenia lub wykluczenia istnienia mutacji RET są danymi, które należy zebrać. Pacjenci bez mutacji RET, którzy nie otrzymują wandetanibu z powodu statusu mutacji RET lub przeciwwskazań będą mogli być włączeni i badani.

Status mutacji RET powinien być oszacowany w celu predefiniowania analiz mutacyjnych, gdzie typ badania i sekwencje do zanalizowania są z góry określone w protokole.

- Ocena bezpieczeństwa podczas każdej wizyty, z uwzględnieniem informacji o wydłużeniu odstępu QTc
- Obiektywne odpowiedzi guza/czas trwania odpowiedzi/progresja
- Oceny należy wykonać zgodnie z praktyką medyczną stosowaną przez lekarzy realizujących badanie. W ośrodku badawczym pacjenci będą podlegać ocenie ze względu na skuteczność leczenia prowadzonej jednolicie, niezależnie od ich statusu mutacji RET
- Metoda stosowana do oceny (np. tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny)
- Stan choroby oceniany podczas każdej wizyty służącej ocenie skuteczności: odpowiedź obiektywna, choroba stabilna lub choroba postępująca
- Końcowe analizy będą przeprowadzone, kiedy przynajmniej 40 pacjentów z rozpoznaną mutacją RET i 40 pacjentów bez udowodnionej mutacji RET zostanie włączonych do badania i otrzyma wandetanib przez 14 miesięcy.
- Ogólny czas trwania badania ocenia się na 38 miesięcy.

Analizy:

- Badanie będzie trwało przez 2 lata i w określonych z góry punktach czasowych dane będą zbierane i analizowane (np. po 12 miesiącach oraz po 24 miesiącach)
- Wskaźnik odpowiedzi obiektywnej, status progresji oraz wskaźnik kontroli choroby (DCR) w całkowitej populacji badanej, wśród pacjentów bez mutacji RET oraz wśród pacjentów z mutacją RET
- Analizy bezpieczeństwa stosowania w całkowitej populacji badanej, wśród pacjentów bez mutacji RET oraz wśród pacjentów z mutacją RET

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO CAPRELSA 100 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 100 mg tabletki powlekane
wandetanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 100 mg wandetanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Szwecja

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.
Rpz

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH I MAŁYCH
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister Caprelsa 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 100 mg tabletki
wandetanib

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE CAPRELSA 300 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 300 mg tabletki powlekane
wandetanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda tabletkę zawiera 300 mg wandetanibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Szwecja

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.
Rpz

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH I MAŁYCH
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

Blister Caprelsa 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Caprelsa 300 mg tabletki
wandetanib

2. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
Caprelsa 100 mg tabletki powlekane
wandetanib

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę i kartę ostrzegawczą pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby pacjent miał przy sobie kartę ostrzegawczą podczas trwania terapii.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Caprelsa jest stosowany w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy, którego nie można usunąć chirurgicznie lub który rozprzestrzenił się na inne części ciała.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caprelsa

Kiedy nie należy stosować leku Caprelsa

- Jeżeli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na wandetanib lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeżeli u pacjenta występuje wrodzone zaburzenie czynności serca zwane „wrodzonym zespołem wydłużonego QTc”. Takie zaburzenie jest widoczne w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).
- Jeżeli pacjentka karmi piersią.
- Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków: arsenik, cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi), dożylną erytromycynę i moksyflokscynę (stosowane w leczeniu zakażeń), toremifen (stosowany w leczeniu raka piersi), mizolastynę (stosowany w leczeniu alergii), leki przeciwartmyczne (stosowane w kontroli rytmów serca).

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

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Caprelsa

- Wrażliwość na słońce
U niektórych osób przyjmujących lek Caprelsa może wystąpić zwiększona wrażliwość na światło słoneczne. Może to powodować oparzenia słoneczne. Podczas przyjmowania leku Caprelsa, wychodząc na zewnątrz należy zabezpieczać się zawsze stosując filtry ochronne oraz odpowiednią odzież, w celu uniknięcia ekspozycji na działanie słońca.

- Kontrola krwi i pracy serca
Lekarz lub pielęgniarka powinni przeprowadzić badania, aby sprawdzić stężenie potasu, wapnia, magnezu oraz hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, jak również czynność serca za pomocą badania EKG. Badania te należy wykonywać:
 - Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Caprelsa
 - Regularnie podczas leczenia lekiem Caprelsa
 - 1, 3 oraz 6 tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku Caprelsa
 - 12 tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku Caprelsa
 - Następnie co 3 miesiące
 - Jeżeli lekarz lub farmaceuta zmieni dawkę leku Caprelsa
 - Jeśli pacjent zacznie przyjmować lek wpływający na czynność serca
 - Jeśli zostaną zalecone przez lekarza lub farmaceutę

Stosowanie innych leków

Należy koniecznie poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o stosowanych lekach ziołowych. Jest to istotne, ponieważ lek Caprelsa może wpływać na działanie innych leków a inne leki mogą wywierać wpływ na działanie leku Caprelsa.

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

- Itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna, ryfampicyna i moksyflokscyna (leki stosowane w zakażeniach)
- Karbamazepina i fenobarbital (leki stosowane w celu kontrolowania drgawek)
- Ondansetron (lek stosowany w leczeniu nudności i wymiotów)
- Cyzapryd (lek stosowany w leczeniu zgagi), pimozyd (lek stosowany w leczeniu niekontrolowanych powtarzających się ruchów ciała i wybuchów słownych) i halofantryna (lek stosowany w leczeniu malarii)
- Metadon (stosowany w leczeniu uzależnień), haloperydol, chlorpromazyna, sulpiryd, amisulpiryd, i cyklopentyksol, (stosowany w leczeniu chorób psychicznych)
- pentamidyna (stosowany w leczeniu zakażeń)
- Leki z grupy antagonistów witaminy K, często określane jako leki przeciwzakrzepowe
- Cyklosporyna i takrolimus (leki stosowane, w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu), digoksyna (lek stosowany w leczeniu niemierności rytmu serca) oraz metformina (lek stosowany do utrzymywania właściwej zawartości cukru we krwi)
- Inhibitory pompy protonowej (stosowane w leczeniu zgagi)

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

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub stara się zajść w ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku Caprelsa. Jest to ważne, ponieważ stosowanie leku Caprelsa może spowodować uszkodzenie płodu. Lekarz przedyskutuje z pacjentką korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku Caprelsa w czasie ciąży.

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

3. Jak stosować lek Caprelsa

Lek Caprelsa należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

W przypadku trudności z połknięciem tabletki

Jeżeli pacjent ma problem z połknięciem tabletki, może ją rozpuścić w wodzie, postępując zgodnie z poniższymi wskazówkami:

- Należy wziąć pół szklanki wody stołowej (niegazowanej). Można użyć jedynie wody, nie stosować innych napojów.
- Tabletkę wrzucić do szklanki z wodą.
- Mieszać tak długo aż tabletkę rozpuści się w wodzie. Może to trwać około 10 minut.
- Po rozpuszczeniu wypić natychmiast.

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

Jeżeli wystąpią działania niepożądane

Jeżeli wystąpią działania niepożądane zawsze należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku Caprelsa (np. 2 tabletki po 100 mg lub jedna tabletkę 100 mg).

Lekarz może również zalecić stosowanie innych leków w celu opanowania i wyeliminowania zaistniałych działań niepożądanych. Działania niepożądane leku Caprelsa opisano w punkcie 4.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Caprelsa

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

W przypadku pominięcia dawki leku Caprelsa

Sposób postępowania w przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć tabletkę zależy od czasu pozostałego do przyjęcia następnej dawki leku.

- **Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej:** należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o właściwej porze.
- **Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin:** należy opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o właściwej porze.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej (2 tabletki o tej samej porze) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

4. **Możliwe działania niepożądane**

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

W przypadku wystąpienia któregokolwiek spośród poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem – ponieważ może być konieczne pilne zastosowanie leczenia:

- Omdlenie, zawroty głowy lub zaburzenia rytmu serca. Mogą być to zaburzenia czynności serca. Objawy takie są obserwowane u 8% pacjentów przyjmujących lek Caprelsa w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. Lekarz może zalecić stosowanie leku Caprelsa w mniejszej dawce lub całkowite zaprzestanie jego stosowania. Ze stosowaniem leku Caprelsa rzadko związane jest występowanie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.
- Ciężkie reakcje skórne obejmujące duże obszary ciała. Objawami mogą być zaczerwienienie, ból, owrzodzenia, pęcherze i złuszczenie się skóry. Zmiany mogą pojawić się również na ustach, nosie, oczach i narządach płciowych. Objawy takie mogą występować często (u mniej niż 1 na 10 pacjentów) lub niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów), w zależności od rodzaju reakcji skórnych.
- Nasilona biegunka.
- Poważne duszności lub nagłe zaostrzenie duszności, z możliwym kaszlem lub podwyższoną ciepłotą ciała (gorączką). Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiło zapalenie płuc zwane „śródmiażdżową chorobą płuc”. Choroba ta obserwowana jest niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów), ale może zagrażać życiu.
- Drgawki, ból głowy, splatanie lub problemy z koncentracją. Mogą być to objawy zaburzenia zwanego RPLS (Zespół Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii). Objawy te przemijają zwykle po przerwaniu stosowania leku Caprelsa. RPLS występuje niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

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

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Biegunka. Lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbiegunkowego. Jeżeli biegunka się nasili, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ból brzucha.
- Wysypka skórna lub trądzik.
- Depresja.
- Uczucie zmęczenia.
- Nudności.
- Niestrawność.
- Zmiany w obrębie paznokci.
- Wymioty.
- Utrata apetytu (jadłowstręt).
- Osłabienie (astenia).
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Lekarz może zalecić stosowanie leku obniżającego ciśnienie krwi.
- Ból głowy.
- Znużenie.
- Problemy ze snem (bezsenna).
- Stan zapalny przewodów nosowych.
- Zapalenie głównych dróg oddechowych.
- Infekcja górnych dróg oddechowych.

- Zakażenie układu moczowego.
- Drętwienie lub mrowienie skóry.
- Zaburzenie czucia skórniego.
- Zawroty głowy.
- Ból.
- Obrzmienie spowodowane nadmiarem wody w organizmie (obrzęki).
- Kamienie lub odkładanie się złożeń wapnia w drogach moczowych (kamica nerkowa).
- Niewyraźne widzenie, w tym łagodne zmiany w oku, które mogą prowadzić do niewyraźnego widzenia (zmętnienie rogówki).
- Wrażliwość skóry na światło słoneczne. Podczas przyjmowania leku Caprelsa, należy zabezpieczać się przed wyjściem na zewnątrz stosując filtry przeciwsłoneczne oraz odpowiednio się ubierając, aby unikać ekspozycji na działanie słońca.

Częste (występują u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- Odwodnienie.
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi.
- Utrata masy ciała.
- Udar mózgu lub inne zaburzenia polegające na tym, że do mózgu nie dociera odpowiednia ilość krwi.
- Rodzaj wysypki pojawiającej się na dłoniach i stopach (zespół dłoniowo-podeszwy).
- Ból w jamie ustnej (zapalenie jamy ustnej).
- Suchość w ustach.
- Zapalenie płuc.
- Toksyny we krwi, jako powikłanie infekcji.
- Grypa.
- Zapalenie pęcherza moczowego.
- Zapalenie zatok.
- Zapalenie krtani.
- Zapalenie mieszków, szczególnie mieszków włosowych.
- Czyraki.
- Zakażenia grzybicze.
- Zakażenie w obrębie nerek.
- Utrata wody z organizmu (odwodnienie).
- Niepokój, lęk.
- Drżenia.
- Senność.
- Omdlenia.
- Uczucie chwiania się na nogach.
- Zwiększone ciśnienie w oku (jaskra).
- Odkasztuszanie z krwią (krwiopłucie).
- Zapalenie tkanek płuc.
- Zaburzenia połykania.
- Zaparcie.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Kamienie żółciowe (kamica żółciowa)
- Bolesne oddawanie moczu.
- Niewydolność nerek.
- Częste oddawanie moczu.
- Parcie na mocz.
- Gorączka.
- Krwawienie z nosa.
- Suchość oka.

- Podrażnienie oka (zapalenie spojówek).
- Zaburzenia widzenia.
- Widzenie z efektem "halo".
- Widzenie błysków światła (fotopsja).
- Zaburzenia rogówki (ubytki rogówki).
- Biegunka (zapalenie jelita grubego).
- Utrata włosów z głowy i ciała (łysienie).
- Zmienione odczuwanie smaku (zaburzenia smaku).

Niezbyt częste (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- Niewydolność serca.
- Zapalenie wyrostka robaczkowego.
- Zakażenia bakteryjne.
- Zapalenia uchyłka (uchyłki to małe uwypuklenia mogące formować się w ścianie przewodu pokarmowego).
- Zakażenia bakteryjne skóry.
- Ropień ściany brzucha.
- Niedożywienie.
- Mimowolne skurcze mięśni (konwulsje).
- Szybko następujące po sobie skurcze i rozluźnienie mięśni (klonus).
- Obrzęk mózgu.
- Zmętnienie soczewki oka.
- Zaburzenia częstości i rytmu serca.
- Zatrzymanie akcji serca.
- Niewydolność płuc.
- Zapalenie płuc spowodowane dostaniem się ciała obcego do płuc.
- Niedrożność jelit.
- Perforacja jelit (przedziurawienie jelita).
- Niezdolność do kontrolowania wypróżnień.
- Nieprawidłowe zabarwienie moczu.
- Bezmocz.
- Zaburzenia prawidłowego gojenia się ran.
- Zapalenie trzustki.
- Tworzenie się pęcherzy na skórze (pęcherzowe zapalenie skóry).

Poniższe działania niepożądane mogą zostać wykazane za pomocą badań laboratoryjnych, które mogą być przeprowadzane przez lekarza:

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

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

5. Jak przechowywać lek Caprelsa

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Caprelsa

- Substancją czynną leku jest wandetanib. Każda tabletką zawiera 100 mg wandetanibu.
- Ponadto lek zawiera: wapnia wodorofosforan dwuwodny, celulozę mikrokrystaliczną, krospowidon (typ A), powidon (K29-32), magnezu stearynian, hypromelozę, makrogol oraz tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Caprelsa i co zawiera opakowanie

Lek Caprelsa 100 mg to biała, okrągła tabletką powlekana z nadrukiem "Z100" na jednej stronie.

Lek Caprelsa zapakowany jest w blistry zawierające po 30 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Wielka Brytania

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

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA

Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

България

AstraZeneca България ЕООД

Тел.: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Danmark

AstraZeneca A/S

Nederland

AstraZeneca BV

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Data zatwierdzenia ulotki:

Ten lek otrzymał “warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że ma się pojawić więcej dowodów na działanie tego leku. Europejska Agencja Rejestracji każdego roku oceni nowe informacje o leku i ta ulotka będzie aktualizowana, jeśli to będzie niezbędne.

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na witrynie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA
Caprelsa 300 mg tabletki powlekane
wandetanib

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

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę i kartę ostrzegawczą pacjenta, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Ważne jest, aby pacjent miał przy sobie kartę ostrzegawczą podczas trwania terapii.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym.
- Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Caprelsa jest stosowany w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy, którego nie można usunąć chirurgicznie lub który rozprzestrzenił się na inne części ciała.

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

4. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Caprelsa

Kiedy nie należy stosować leku Caprelsa

- Jeżeli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na wandetanib lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeżeli u pacjenta występuje wrodzone zaburzenie czynności serca zwane „wrodzonym zespołem wydłużonego QTc”. Takie zaburzenie jest widoczne w zapisie elektrokardiograficznym (EKG).
- Jeżeli pacjentka karmi piersią.
- Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek z następujących leków: arsenik, cyzapryd (stosowany w leczeniu zgagi), dożylną erytromycynę i moksyflokscynę (stosowane w leczeniu zakażeń), toremifen (stosowany w leczeniu raka piersi), mizolastynę (stosowany w leczeniu alergii), leki przeciwartmyczne (stosowane w kontroli rytmów serca).

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

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Caprelsa

- Wrażliwość na słońce
U niektórych osób przyjmujących lek Caprelsa może wystąpić zwiększona wrażliwość na światło słoneczne. Może to powodować oparzenia słoneczne. Podczas przyjmowania leku Caprelsa, wychodząc na zewnątrz należy zabezpieczać się zawsze stosując filtry ochronne oraz odpowiednią odzież, w celu uniknięcia ekspozycji na działanie słońca.

- Kontrola krwi i pracy serca
Lekarz lub pielęgniarka powinni przeprowadzić badania, aby sprawdzić stężenie potasu, wapnia, magnezu oraz hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, jak również czynność serca za pomocą badania EKG. Badania te należy wykonywać:
 - Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Caprelsa
 - Regularnie podczas leczenia lekiem Caprelsa
 - 1, 3 oraz 6 tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku Caprelsa
 - 12 tygodni po rozpoczęciu przyjmowania leku Caprelsa
 - Następnie co 3 miesiące
 - Jeżeli lekarz lub farmaceuta zmieni dawkę leku Caprelsa
 - Jeśli pacjent zacznie przyjmować lek wpływający na czynność serca
 - Jeśli zostaną zalecone przez lekarza lub farmaceutę

Stosowanie innych leków

Należy koniecznie poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty oraz o stosowanych lekach ziołowych. Jest to istotne, ponieważ lek Caprelsa może wpływać na działanie innych leków a inne leki mogą wywierać wpływ na działanie leku Caprelsa.

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

- Itrakonazol, ketokonazol, rytonawir, klarytromycyna, ryfampicyna i moksyflokscyna (leki stosowane w zakażeniach)
- Karbamazepina i fenobarbital (leki stosowane w celu kontrolowania drgawek)
- Ondansetron (lek stosowany w leczeniu nudności i wymiotów)
- Cyzapryd (lek stosowany w leczeniu zgagi), pimozyd (lek stosowany w leczeniu niekontrolowanych powtarzających się ruchów ciała i wybuchów słownych) i halofantryna (lek stosowany w leczeniu malarii)
- Metadon (stosowany w leczeniu uzależnień), haloperydol, chlorpromazyna, sulpiryd, amisulpiryd, i cyklopentyksol, (stosowany w leczeniu chorób psychicznych)
- pentamidyna (stosowany w leczeniu zakażeń)
- Leki z grupy antagonistów witaminy K, często określane jako leki przeciwzakrzepowe
- Cyklosporyna i takrolimus (leki stosowane, w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu), digoksyna (lek stosowany w leczeniu niemierności rytmu serca) oraz metformina (lek stosowany do utrzymywania właściwej zawartości cukru we krwi)
- Inhibitory pompy protonowej (stosowane w leczeniu zgagi)

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

Ciąża i karmienie piersią

Jeżeli pacjentka jest w ciąży lub stara się zajść w ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem przed rozpoczęciem przyjmowania leku Caprelsa. Jest to ważne, ponieważ stosowanie leku Caprelsa może spowodować uszkodzenie płodu. Lekarz przedyskutuje z pacjentką korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku Caprelsa w czasie ciąży.

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

5. Jak stosować lek Caprelsa

Lek Caprelsa należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

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

W przypadku trudności z połknięciem tabletki

Jeżeli pacjent ma problem z połknięciem tabletki, może ją rozpuścić w wodzie, postępując zgodnie z poniższymi wskazówkami:

- Należy wziąć pół szklanki wody stołowej (niegazowanej). Można użyć jedynie wody, nie stosować innych napojów.
- Tabletkę wrzucić do szklanki z wodą.
- Mieszać tak długo aż tabletkę rozpuści się w wodzie. Może to trwać około 10 minut.
- Po rozpuszczeniu wypić natychmiast.

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

Jeżeli wystąpią działania niepożądane

Jeżeli wystąpią działania niepożądane zawsze należy poinformować o tym lekarza. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki leku Caprelsa (np. 2 tabletki po 100 mg lub jedna tabletkę 100 mg). Lekarz może również zalecić stosowanie innych leków w celu opanowania i wyeliminowania zaistniałych działań niepożądanych. Działania niepożądane leku Caprelsa opisano w punkcie 4.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Caprelsa

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

W przypadku pominięcia dawki leku Caprelsa

Sposób postępowania w przypadku, gdy pacjent zapomni przyjąć tabletkę zależy od czasu pozostałego do przyjęcia następnej dawki leku.

- **Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało 12 godzin lub więcej:** należy przyjąć pominiętą tabletkę tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy przyjąć o właściwej porze.
- **Jeżeli do przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin:** należy opuścić pominiętą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć o właściwej porze.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej (2 tabletki o tej samej porze) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

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

4. **Możliwe działania niepożądane**

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

W przypadku wystąpienia któregokolwiek spośród poniższych działań niepożądanych, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem – ponieważ może być konieczne pilne zastosowanie leczenia:

- Omdlenie, zawroty głowy lub zaburzenia rytmu serca. Mogą być to zaburzenia czynności serca. Objawy takie są obserwowane u 8% pacjentów przyjmujących lek Caprelsa w leczeniu raka rdzeniastego tarczycy. Lekarz może zalecić stosowanie leku Caprelsa w mniejszej dawce lub całkowite zaprzestanie jego stosowania. Ze stosowaniem leku Caprelsa rzadko związane jest występowanie zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca.
- Ciężkie reakcje skórne obejmujące duże obszary ciała. Objawami mogą być zaczerwienienie, ból, owrzodzenia, pęcherze i złuszczenie się skóry. Zmiany mogą pojawić się również na ustach, nosie, oczach i narządach płciowych. Objawy takie mogą występować często (u mniej niż 1 na 10 pacjentów) lub niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów), w zależności od rodzaju reakcji skórnych.
- Nasilona biegunka.
- Poważne duszności lub nagłe zaostrzenie duszności, z możliwym kaszlem lub podwyższoną ciepłotą ciała (gorączką). Może to oznaczać, że u pacjenta wystąpiło zapalenie płuc zwane „śródmiażdżową chorobą płuc”. Choroba ta obserwowana jest niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów), ale może zagrażać życiu.
- Drgawki, ból głowy, splatanie lub problemy z koncentracją. Mogą być to objawy zaburzenia zwanego RPLS (Zespół Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii). Objawy te przemijają zwykle po przerwaniu stosowania leku Caprelsa. RPLS występuje niezbyt często (u mniej niż 1 na 100 pacjentów).

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

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Biegunka. Lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbiegunkowego. Jeżeli biegunka się nasili, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- Ból brzucha.
- Wysypka skórna lub trądzik.
- Depresja.
- Uczucie zmęczenia.
- Nudności.
- Niestrawność.
- Zmiany w obrębie paznokci.
- Wymioty.
- Utrata apetytu (jadłowstręt).
- Osłabienie (astenia).
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Lekarz może zalecić stosowanie leku obniżającego ciśnienie krwi.
- Ból głowy.
- Znużenie.
- Problemy ze snem (bezsenna).
- Stan zapalny przewodów nosowych.
- Zapalenie głównych dróg oddechowych.
- Infekcja górnych dróg oddechowych.

- Zakażenie układu moczowego.
- Drętwienie lub mrowienie skóry.
- Zaburzenie czucia skórniego.
- Zawroty głowy.
- Ból.
- Obrzmienie spowodowane nadmiarem wody w organizmie (obrzęki).
- Kamienie lub odkładanie się złożeń wapnia w drogach moczowych (kamica nerkowa).
- Niewyraźne widzenie, w tym łagodne zmiany w oku, które mogą prowadzić do niewyraźnego widzenia (zmętnienie rogówki).
- Wrażliwość skóry na światło słoneczne. Podczas przyjmowania leku Caprelsa, należy zabezpieczać się przed wyjściem na zewnątrz stosując filtry przeciwsłoneczne oraz odpowiednio się ubierając, aby unikać ekspozycji na działanie słońca.

Częste (występują u mniej niż 1 na 10 pacjentów)

- Odwodnienie.
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze krwi.
- Utrata masy ciała.
- Udar mózgu lub inne zaburzenia polegające na tym, że do mózgu nie dociera odpowiednia ilość krwi.
- Rodzaj wysypki pojawiającej się na dłoniach i stopach (zespół dłoniowo-podeszwy).
- Ból w jamie ustnej (zapalenie jamy ustnej).
- Suchość w ustach.
- Zapalenie płuc.
- Toksyny we krwi, jako powikłanie infekcji.
- Grypa.
- Zapalenie pęcherza moczowego.
- Zapalenie zatok.
- Zapalenie krtani.
- Zapalenie mieszków, szczególnie mieszków włosowych.
- Czyraki.
- Zakażenia grzybicze.
- Zakażenie w obrębie nerek.
- Utrata wody z organizmu (odwodnienie).
- Niepokój, lęk.
- Drżenia.
- Senność.
- Omdlenia.
- Uczucie chwiania się na nogach.
- Zwiększone ciśnienie w oku (jaskra).
- Odkasztuszanie z krwią (krwiopłucie).
- Zapalenie tkanek płuc.
- Zaburzenia połykania.
- Zaparcie.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka.
- Krwawienie z przewodu pokarmowego.
- Kamienie żółciowe (kamica żółciowa)
- Bolesne oddawanie moczu.
- Niewydolność nerek.
- Częste oddawanie moczu.
- Parcie na mocz.
- Gorączka.
- Krwawienie z nosa.
- Suchość oka.

- Podrażnienie oka (zapalenie spojówek).
- Zaburzenia widzenia.
- Widzenie z efektem “halo”.
- Widzenie błysków światła (fotopsja).
- Zaburzenia rogówki (ubytki rogówki).
- Biegunka (zapalenie jelita grubego).
- Utrata włosów z głowy i ciała (łysienie).
- Zmienione odczuwanie smaku (zaburzenia smaku).

Niezbyt częste (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- Niewydolność serca.
- Zapalenie wyrostka robaczkowego.
- Zakażenia bakteryjne.
- Zapalenia uchyłka (uchyłki to małe uwypuklenia mogące formować się w ścianie przewodu pokarmowego).
- Zakażenia bakteryjne skóry.
- Ropień ściany brzucha.
- Niedożywienie.
- Mimowolne skurcze mięśni (konwulsje).
- Szybko następujące po sobie skurcze i rozluźnienie mięśni (klonus).
- Obrzęk mózgu.
- Zmętnienie soczewki oka.
- Zaburzenia częstości i rytmu serca.
- Zatrzymanie akcji serca.
- Niewydolność płuc.
- Zapalenie płuc spowodowane dostaniem się ciała obcego do płuc.
- Niedrożność jelit.
- Perforacja jelit (przedziurawienie jelita).
- Niezdolność do kontrolowania wypróżnień.
- Nieprawidłowe zabarwienie moczu.
- Bezmocz.
- Zaburzenia prawidłowego gojenia się ran.
- Zapalenie trzustki.
- Tworzenie się pęcherzy na skórze (pęcherzowe zapalenie skóry).

Poniższe działania niepożądane mogą zostać wykazane za pomocą badań laboratoryjnych, które mogą być przeprowadzane przez lekarza:

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

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

5. Jak przechowywać lek Caprelsa

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Caprelsa

- Substancją czynną leku jest wandetanib. Każda tabletkę zawiera 300 mg wandetanibu.
- Ponadto lek zawiera: wapnia wodorofosforan dwuwodny, celulozę mikrokrystaliczną, krospowidon (typ A), powidon (K29-32), magnezu stearynian, hypromelozę, makrogol oraz tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Caprelsa i co zawiera opakowanie

Lek Caprelsa 300 mg to biała, owalna tabletkę powlekana z nadrukiem "Z300" na jednej stronie.

Lek Caprelsa zapakowany jest w blistry zawierające po 30 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Wielka Brytania

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

België/Belgique/Belgien

NV AstraZeneca SA

Tel: +32 2 370 48 11

Luxembourg/Luxemburg

NV AstraZeneca SA

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

България

AstraZeneca България ЕООД

Тел.: +359 2 971 25 33

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Danmark

AstraZeneca A/S

Nederland

AstraZeneca BV

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Data zatwierdzenia ulotki:

Ten lek otrzymał “warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Oznacza to, że ma się pojawić więcej dowodów na działanie tego leku. Europejska Agencja Rejestracji każdego roku oceni nowe informacje o leku i ta ulotka będzie aktualizowana, jeśli to będzie niezbędne.

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na witrynie internetowej Europejskiej Agencji ds. Leków: <http://www.ema.europa.eu>

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

ANEKS IV

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Rejestracji w sprawie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Rejestracji w sprawie:

- **Warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu**

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) po rozpatrzeniu wniosku stoi na stanowisku, że bilans ryzyka i korzyści jest pozytywny i pozwala na przyznanie warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jak to zostało wyjaśnione w Europejskim Publicznym Raporcie Oceniającym (EPAR, ang. *European Public Assessment Report*).

