ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caprelsa 100 mg Filmtabletten
Caprelsa 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Caprelsa 100 mg Tabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Vandetanib.

Caprelsa 300 mg Tabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Vandetanib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Caprelsa 100 mg Tabletten
Die Caprelsa 100-mg-Tablette ist eine runde, auf beiden Seiten nach außen gewölbte, weiße Filmtablette mit der Prägung „Z100“ auf einer Seite.

Caprelsa 300 mg Tabletten
Die Caprelsa 300-mg-Tablette ist eine ovale, auf beiden Seiten nach außen gewölbte, weiße Filmtablette mit der Prägung „Z300“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Caprelsa ist indiziert für die Behandlung eines aggressiven und symptomatischen Rearranged during Transfection (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung.

Caprelsa ist angezeigt für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte durch einen Arzt veranlasst und überwacht werden, der mit der Behandlung des MTC und mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs sowie mit der Auswertung von Elektrokardiogrammen (EKG) Erfahrung hat.

Rearranged during transfection (RET)-Status
Da die Wirksamkeit von Caprelsa auf Grundlage der verfügbaren Daten bei Patienten ohne identifizierte RET-Mutation als unzureichend angesehen wird, sollte das Vorhandensein einer RET-Mutation vor Beginn der Behandlung mit Caprelsa durch einen validierten Test bestätigt werden. Bei der Ermittlung des RET-Mutationsstatus sollten Gewebeproben möglichst zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns anstatt zum Zeitpunkt der Diagnose gewonnen werden.

Dosierung bei erwachsenen Patienten mit MTC
Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 300 mg, eingenommen unabhängig von den Mahlzeiten zu ungefähr derselben Tageszeit.

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie eingenommen werden, sobald der Patient dies bemerkt. Wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären Dosis weniger als 12 Stunden beträgt, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht einnehmen. Patienten sollten keine doppelte Dosis (zwei Dosen zur selben Zeit) einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Dosisanpassungen bei erwachsenen Patienten mit MTC
Das QTc-Intervall sollte vor Behandlungsbeginn sorgfältig ausgewertet werden. Im Falle einer Toxizität des Grades 3 oder höher nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG soll die Gabe von Caprelsa zumindest zeitweilig ausgesetzt werden und in einer reduzierten Dosierung wieder aufgenommen werden, wenn keine Toxizität mehr vorliegt oder sich bis zum CTCAE-Grad 1 verbessert hat (siehe Abschnitt 4.4). Die tägliche 300-mg-Dosis kann auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) und danach bei Bedarf auf 100 mg reduziert werden. Der Patient muss entsprechend überwacht werden. Bedingt durch die 19-tägige Halbwertszeit können Nebenwirkungen einschließlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls möglicherweise nicht schnell überwunden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit MTC
Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche (KOF) in mg/m^2 erfolgen. Kindern und Jugendlichen, die mit Caprelsa behandelt werden, deren Eltern oder Pflegekräften muss der Einnahmeplan/das Therapietagebuch ausgehändigt werden und sie müssen über die einzunehmende Dosis für die Initialtherapie sowie über jede Dosisanpassung informiert werden. Empfohlene Dosisregime und Dosismodifikationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosierungsnomogramm für Kinder und Jugendliche mit MTC

KOF (m^2)	Anfangsdosis (mg)[a]	Erhöhte Dosis (mg)[b] bei guter Verträglichkeit der Anfangsdosis nach 8 Wochen	Reduzierte Dosis (mg)[c]
0,7 bis < 0,9	100 jeden zweiten Tag	100 täglich	–
0,9 bis < 1,2	100 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100	100 jeden zweiten Tag
1,2 bis < 1,6	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100	200 täglich	100 täglich
≥ 1,6	200 täglich	300 täglich	7-Tage-Plan: 100-200-100-200-100-200-100

[a] Die Anfangsdosis ist die Dosis, mit der die Behandlung initiiert werden sollte.
[b] Höhere Vandetanib-Dosen über 150 mg/m^2 wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.
[c] Patienten mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassungen bei Kindern und Jugendlichen mit MTC

- Bei einem Ereignis mit CTCAE-Grad 3 oder einer höheren Toxizität oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG sollte die Behandlung mit Vandetanib zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, sobald kein Toxizitätszeichen mehr vorliegt oder sich dieses bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.
- Patienten, die die Anfangsdosis ([a] in Tabelle 1) erhalten, sollten die Behandlung mit der reduzierten Dosis ([c] in Tabelle 1) wieder aufnehmen.
- Patienten, die die erhöhte Dosis erhalten ([b] in Tabelle 1), sollten die Behandlung mit der Anfangsdosis ([a] in Tabelle 1) wieder aufnehmen. Sollte ein anderes Ereignis der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG eintreten, sollte die Behandlung mit Caprelsa zumindest zeitweilig ausgesetzt und mit der reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden ([c] in Tabelle 1), sobald keine Toxizität mehr vorliegt oder sich diese bis zu einem CTCAE-Grad 1 verbessert hat.
- Wenn ein weiteres Ereignis des CTCAE-Grades 3 oder eine höhere Toxizität oder eine Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG auftritt, sollte die Behandlung mit Vandetanib dauerhaft abgesetzt werden.

Der Patient muss entsprechend überwacht werden. Bedingt durch die 19-tägige Halbwertszeit können Nebenwirkungen einschließlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls möglicherweise nicht schnell überwunden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dauer der Anwendung

Vandetanib kann angewendet werden bis zur Progression der Erkrankung oder bis der Nutzen der Fortsetzung der Behandlung nicht mehr deren Risiken überwiegt. Dabei soll die Schwere der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) im Verhältnis zum Ausmaß der klinischen Stabilisierung des Tumorstatus abgewogen werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Caprelsa sollte Kindern unter 5 Jahren nicht gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Caprelsa bei Kindern unter 5 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Für Kinder jünger als 9 Jahre mit hereditärem MTC liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1). Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren sollten Dosierungen gemäß dem Nomogramm in Tabelle 1 erhalten. Höhere Dosen von Vandetanib über 150 mg/m^2 wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten mit Vandetanib bei Patienten älter als 75 Jahre mit MTC vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei erwachsenen Patienten mit MTC

Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz zeigt, dass die Vandetanib-Exposition nach einer Einzeldosis bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-*Clearance* ≥ 30 bis < 50 ml/min) und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-*Clearance* < 30 ml/min) bei Behandlungsbeginn bis zu 1,5-, 1,6- bzw. 2-fach erhöht ist (siehe Abschnitt 5.2). Klinische Daten lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich ist. Mit 300 mg liegen für Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz begrenzte Daten vor: Bei 5 von 6 Patienten musste die Dosierung aufgrund einer QT-Verlängerung als Nebenwirkung auf 200 mg erniedrigt werden. Die Anfangsdosis sollte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz auf 200 mg reduziert werden; Sicherheit und Wirksamkeit mit 200 mg sind allerdings nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4). Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen, da Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur begrenzt vorliegen und Sicherheit und Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen wurden.

Eingeschränkte Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen mit MTC
Für die Anwendung von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion liegen keine Erfahrungen vor. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Daten von erwachsenen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

- Bei Kindern und Jugendlichen mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Änderung der Anfangsdosis empfohlen.
- Die in Tabelle 1 aufgeführte reduzierte Dosis sollte bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer Niereninsuffizienz angewendet werden. Individuelles Patientenmanagement durch den Arzt wird benötigt, besonders bei Kindern und Jugendlichen mit geringer KOF.
- Vandetanib wird bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion
Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei erwachsenen Patienten sowie Kindern und Jugendlichen mit Leberfunktionsstörungen empfohlen (Serumbilirubin höher als das 1,5-Fache des oberen Referenzwertes [*Upper Limit of Reference Range*, ULRR]; dieses Kriterium trifft nicht zu auf Patienten mit Meulengracht-Krankheit und Alaninaminotransferase [ALT], Asparataminotransferase [AST] oder alkalischer Phosphatase [AP] höher als das 2,5-Fache des ULRR oder höher als das 5-Fache des ULRR, wenn dies durch den Arzt mit Lebermetastasen in Verbindung gebracht wird), da nur begrenzte Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung
Caprelsa ist zur oralen Einnahme. Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Vandetanib-Tabletten in einem halben Glas mit kohlensäurefreiem Wasser dispergiert werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird unzerdrückt in das Wasser gegeben und so lange gerührt, bis die Tablette vollständig dispergiert ist (ca. 10 Minuten). Die entstandene Dispersion sollte sofort getrunken werden. Reste im Glas werden ggf. erneut mit einem halben Glas Wasser gemischt und getrunken. Die Flüssigkeit kann auch über Nasen-Magen-Sonden oder Magensonden gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Kongenitales Long-QTc-Syndrom.
- Patienten mit einem QTc-Intervall von über 480 ms.
- Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und den folgenden Arzneimitteln, die bekanntermaßen ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren: arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid, Erythromycin intravenös (i. v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, Antiarrhythmika der Klassen IA und III (siehe Abschnitt 4.5).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Hinblick auf die assoziierten Risiken ist es wichtig, die Behandlung mit Vandetanib auf Patienten mit einem wirklichen Bedarf für eine Therapie, d. h. mit einem symptomatisch-aggressiven Verlauf der Erkrankung, zu beschränken. Eine symptomatische Erkrankung oder eine progressive Erkrankung allein ist nicht ausreichend für die Notwendigkeit einer Behandlung mit Vandetanib. Die Änderungsrate in Biomarkerspiegeln wie die des Calcitonins (CTN) und/oder des carcinoembryonalen Antigens (CEA) sowie die Änderungsrate des Tumorvolumens während des beobachtenden Abwartens kann nicht nur dazu beitragen, Patienten mit einem Bedarf für die Therapie, sondern auch den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Behandlung mit Vandetanib zu erkennen.

QTc-Verlängerung und Torsade de pointes
Vandetanib ist in der Dosierung von 300 mg mit einer erheblichen und konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc-Intervalls (Durchschnitt 28 ms, Median 35 ms) assoziiert. Erstmalige QTc-Verlängerungen traten üblicherweise in den ersten 3 Monaten der Behandlung auf, traten aber auch nach dieser Zeit erstmalig auf. Die Halbwertszeit von Vandetanib (19 Tage) macht diese Verlängerung des QTc-Intervalls besonders problematisch (siehe Abschnitt 4.8). In einer Phase-III-Studie wurde bei 11 % der Patienten mit MTC, die eine Dosis von 300 mg täglich erhielten, eine QTc-Verlängerung im EKG bis über 500 ms beobachtet. Eine QTc-Verlängerung im EKG scheint dosisabhängig zu sein. Bei Patienten, die 300 mg Vandetanib täglich erhielten, wurden gelegentlich Torsade de pointes und ventrikuläre Tachykardien beobachtet. Das Risiko für Torsade de pointes kann bei Patienten mit Elektrolytveränderungen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Vandetanib darf bei Patienten, deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist, nicht begonnen werden. Vandetanib soll Patienten mit Torsade de pointes in der Vorgeschichte nicht gegeben werden. Vandetanib wurde bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder kürzlichem Myokardinfarkt nicht untersucht.

Ein EKG sowie Messungen der Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie des thyroidstimulierenden Hormons (TSH) sollten bei Behandlungsbeginn, 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Behandlungsbeginn sowie danach alle 3 Monate über mindestens ein Jahr vorgenommen werden. Diese Termine sollten nach einer Dosisreduktion aufgrund einer QTc-Verlängerung und nach einer Dosisunterbrechung, die mehr als zwei Wochen andauert, erneut eingehalten werden. EKGs und Blutuntersuchungen sollten auch vorgenommen werden, wenn es während dieser Zeit oder danach klinisch angezeigt ist. Eine häufige EKG-Überwachung des QTc-Intervalls sollte fortgesetzt werden.

Serumkalium-, Serummagnesium- und Serumkalziumspiegel sollten innerhalb der Normwerte gehalten werden, um das Risiko einer QTc-Verlängerung im EKG zu reduzieren.
Zusätzliche Kontrollen des QTc-Intervalls, der Elektrolyte und der Nierenfunktion sind besonders bei Diarrhö, Zunahme von Diarrhö/Dehydratation, unausgeglichenem Elektrolythaushalt und/oder Niereninsuffizienz erforderlich. Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zurate gezogen werden.

Die Anwendung von Vandetanib zusammen mit Wirkstoffen, die bekanntermaßen das QTc-Intervall im EKG verlängern, ist kontraindiziert oder wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib mit Ondansetron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, bei denen einmalig eine Verlängerung des QTc-Intervalls auf ≥ 500 ms auftritt, sollen die Einnahme von Vandetanib beenden. Wenn nachgewiesen wurde, dass das QTc-Intervall auf Werte vor Behandlungsbeginn zurückgegangen ist und eine mögliche Störung im Elektrolythaushalt korrigiert wurde, kann die Einnahme mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, PRES (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, RPLS)
PRES ist ein Syndrom subkortikaler vasogener Ödeme, das mittels MRT des Gehirns diagnostiziert wird. Es wurde während der Behandlung mit Vandetanib in Kombination mit einer Chemotherapie selten beobachtet. PRES wurde auch bei Patienten beobachtet, die Vandetanib als Monotherapie erhielten. Dieses Syndrom sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) und andere Hautreaktionen
SCARs, einschließlich toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Vandetanib berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte Vandetanib abgesetzt und der Patient an einen Facharzt zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Sollte sich der Verdacht auf SJS oder TEN bestätigen, sollte Vandetanib dauerhaft abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (sofern angemessen).

Fotosensitive Reaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die Vandetanib erhalten haben. Aufgrund des potenziellen Risikos für fototoxische Reaktionen, die mit der Vandetanib-Behandlung in Zusammenhang stehen, sollte der Exposition gegenüber Sonnenlicht durch das Tragen zusätzlicher Kleidung und/oder Sonnenschutzmittel Rechnung getragen werden.

Leichte bis mäßige Hautreaktionen können symptomatisch oder mittels Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung behandelt werden.

Diarrhö
Diarrhö ist sowohl ein Symptom, das mit der Krankheit in Zusammenhang steht, als auch eine bekannte Nebenwirkung von Vandetanib. Zur Behandlung der Diarrhö werden die üblicherweise bei Diarrhö angewendeten Arzneimittel empfohlen. QTc-Intervall und Serumelektrolyte sollten häufiger überwacht werden. Bei schwerer Diarrhö (CTCAE-Grad 3–4) soll die Vandetanib-Therapie bis zur Besserung der Diarrhö unterbrochen werden. Nach Besserung sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hämorrhagie
Wenn Vandetanib bei Patienten mit Gehirnmetastasen angewendet wird, ist Vorsicht geboten, da über intrakranielle Blutungen berichtet wurde.

Herzinsuffizienz
Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, wurde Herzinsuffizienz beobachtet. Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung kann bei Patienten mit Herzinsuffienz erforderlich sein. Diese ist möglicherweise nach Beendigung der Vandetanib-Therapie nicht reversibel. Einige Fälle verliefen tödlich.

Hypertonie
Bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib wurde Hypertonie, einschließlich hypertensiver Krisen, beobachtet. Patienten sollten hinsichtlich Hypertonie überwacht und bei Bedarf behandelt werden. Wenn der Bluthochdruck durch medizinische Behandlung nicht kontrolliert werden kann, sollte die Vandetanib-Therapie nicht wieder aufgenommen werden, bis der Bluthochdruck medizinisch unter Kontrolle ist. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Komplikationen bei der Wundheilung
Es wurden keine formellen Studien zur Wirkung von Vandetanib auf die Wundheilung durchgeführt. Bei Patienten, die den VEGF-Signalweg hemmende Arzneimittel erhalten, kann es zu einer Beeinträchtigung der Wundheilung kommen und dies wurde auch bei Patienten unter Vandetanib berichtet. Obwohl es sehr wenige Hinweise auf eine optimale Dauer der Behandlungsunterbrechung vor einer geplanten Operation gibt, sollte auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eine vorübergehende Unterbrechung der Vandetanib-Behandlung für mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung über die Wiederaufnahme der Behandlung mit Vandetanib nach einem größeren chirurgischen Eingriff sollte auf der klinischen Beurteilung einer ausreichenden Wundheilung beruhen.

Osteonekrose
Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, wurden Fälle von Osteonekrose, einschließlich Osteonekrose des Kiefers, berichtet. Einige Fälle wurden bei Patienten berichtet, die zuvor oder

gleichzeitig eine antiresorptive Knochentherapie erhalten hatten. Vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Therapie mit Vandetanib sollte eine zahnärztliche Untersuchung durchgeführt werden. Patienten sollten hinsichtlich der Mundhygiene beraten werden. Falls möglich, sollte die Behandlung mit Vandetanib mindestens 4 Wochen vor geplanten zahnchirurgischen Eingriffen oder invasiven Zahnbehandlungen unterbrochen werden, insbesondere bei Patienten, die mit Wirkstoffen behandelt werden, die mit Osteonekrose assoziiert sind, wie z.B. Bisphosphonate. Bei Patienten, die eine Osteonekrose entwickeln, sollte ein Absetzen von Vandetanib in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aneurysmen und Arteriendissektionen
Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Caprelsa sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Nierenversagen
Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, wurde über Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dosisunterbrechungen, -anpassungen oder Absetzen der Behandlung können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Die Vandetanib-Exposition ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht. Die Anfangsdosis von Vandetanib sollte bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) auf 200 mg reduziert und das QT-Intervall engmaschig überwacht werden.

Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (Clearance unter 30 ml/min) (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2). Es liegen keine Informationen zu dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium vor.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Vandetanib wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Serumbilirubin höher als das 1,5-Fache des oberen Referenzwertes) empfohlen, da Daten von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nur begrenzt vorliegen und die Sicherheit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen wurden. Pharmakokinetische Daten von Probanden lassen vermuten, dass keine Änderung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Erhöhungen der Alaninaminotransferase
Bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt werden, kommt es häufig zu Erhöhungen der Alaninaminotransferase. Ein Großteil der Erhöhungen geht unter fortgesetzter Therapie mit Vandetanib zurück, andere gehen üblicherweise nach einer 1–2-wöchigen Unterbrechung der Therapie zurück. Eine periodische Überwachung der Alaninaminotransferase wird empfohlen.

Interstitielle Lungenerkrankung
Bei Patienten, die Vandetanib erhielten, wurde eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) beobachtet, die in einigen Fällen tödlich verlief. Bei Patienten, bei denen Symptome einer Atemwegserkrankung wie Atemnot, Husten und Fieber auftreten, sollte die Behandlung mit Vandetanib unterbrochen und unverzüglich eine Untersuchung eingeleitet werden. Wenn sich der Verdacht auf eine ILD bestätigt, sollte die Behandlung mit Vandetanib dauerhaft abgebrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

CYP3A4-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

CTN unter 500 pg/ml

Der Nutzen von Vandetanib bei Patienten mit CTN unter 500 pg/ml wurde nicht nachgewiesen. Deshalb sollte die Anwendung bei Patienten mit CTN < 500 pg/ml aufgrund der mit der Vandetanib-Behandlung verbundenen Risiken sorgfältig geprüft werden.

Kinder und Jugendliche
Basierend auf der Größenmessung bei allen Untersuchungsterminen wiesen alle Kinder und Jugendlichen im Rahmen einer pädiatrischen Studie ein lineares Wachstum während der Anwendung von Vandetanib auf. Es stehen jedoch keine Langzeitdaten in Bezug auf die Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

Patientenpass
Alle Ärzte, die Caprelsa verschreiben, müssen mit der Arzt-Information und den Behandlungsrichtlinien vertraut sein. Der verschreibende Arzt muss die Risiken der Caprelsa-Therapie mit dem Patienten besprechen. Mit jeder Verschreibung wird dem Patienten der Patientenpass ausgehändigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Effekte von Vandetanib auf andere Arzneimittel
Die Exposition von Midazolam (CYP3A4-Substrat) wurde bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Vandetanib nicht beeinflusst.

Vandetanib ist ein Inhibitor des organischen Kationentransporters 2 (OCT2). Bei gleichzeitiger Gabe mit Vandetanib waren die $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Metformin (OCT2-Substrat) bei gesunden Probanden mit Wildtyp für OCT2 um 74 % bzw. 50 % erhöht und die Cl_R von Metformin war um 52 % erniedrigt. Bei Patienten, die gleichzeitig Metformin und Vandetanib erhalten, werden eine angemessene klinische Überwachung und/oder Laborkontrollen empfohlen. Diese Patienten benötigen möglicherweise eine geringere Metformin-Dosis.

Bei gesunden Probanden waren die $AUC_{(0-t)}$ und C_{max} von Digoxin (P-Glykoprotein-[P-gp-]Substrat) bei gleichzeitiger Gabe aufgrund der Inhibition des P-gp durch Vandetanib um 23 % bzw. 29 % erhöht. Darüber hinaus kann der bradykarde Effekt von Digoxin das durch Vandetanib bedingte Risiko für QTc-Intervall-Verlängerung und Torsade de pointes erhöhen. Daher werden bei Patienten, die gleichzeitig Digoxin und Vandetanib erhalten, eine angemessene klinische Überwachung (z. B. EKG) und/oder Laborkontrollen empfohlen. Diese Patienten benötigen möglicherweise eine geringere Digoxin-Dosis. (Zur Überwachung von Vandetanib, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bezüglich anderer P-gp-Substrate, wie zum Beispiel Dabigatran, wird bei Kombination mit Vandetanib eine klinische Überwachung empfohlen.

Effekte anderer Arzneimittel auf Vandetanib
Bei gesunden Probanden wurde zwischen Vandetanib (Einzeldosis von 300 mg) und dem potenten CYP3A4-Inhibitor Itraconazol (wiederholte Dosen von 200 mg einmal täglich) keine klinisch signifikante Interaktion gezeigt. Bei gesunden männlichen Probanden war die Vandetanib-Exposition bei einer gleichzeitigen Gabe mit dem potenten CYP3A4-Induktor Rifampicin um 40 % vermindert. Die Gabe von Vandetanib mit potenten CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden.

Bei gleichzeitiger Gabe mit Omeprazol war die C_{max} von Vandetanib bei gesunden Probanden um 15 % erniedrigt, während die $AUC_{(0-t)}$ von Vandetanib nicht beeinflusst wurde. Weder C_{max} noch $AUC_{(0-t)}$ von Vandetanib wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Ranitidin beeinflusst. Daher ist keine Anpassung der Dosierung von Vandetanib erforderlich, wenn Vandetanib zusammen mit Omeprazol oder Ranitidin angewendet wird.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die biliäre Exkretion von unverändertem Vandetanib ist einer der Ausscheidungswege von Vandetanib. Vandetanib ist kein Substrat des *Multidrug Resistance Protein* 2 (MRP2), des P-Glykoproteins (P-gp) oder des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern
Es wurde gezeigt, dass Vandetanib das QTc-Intervall im EKG verlängert; gelegentlich wurde von Torsade de pointes berichtet. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Vandetanib und Arzneimitteln, die ebenfalls bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren, abhängig von existierenden alternativen Therapien, entweder kontraindiziert oder wird nicht empfohlen.

- Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3): Cisaprid, Erythromycin intravenös (i. v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltige Arzneistoffe, Antiarrhythmika der Klassen IA und III
- Kombinationen, die nicht empfohlen werden: Methadon, Haloperidol, Amisulprid, Chlorpromazin, Sulpirid, Zuclopenthixol, Halofantrin, Pentamidin und Lumefantrin.

Wenn es keine angemessene Alternativbehandlung gibt, können nicht empfohlene Kombinationen mit Vandetanib bei zusätzlicher Überwachung des QTc-Intervalls, Bestimmung der Elektrolyte und weiterer Kontrolle bei Beginn oder Verschlimmerung einer Diarrhö eingesetzt werden.

Die Ergebnisse einer pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudie wiesen darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Ondansetron bei gesunden Probanden wenig Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vandetanib zu haben schien, aber einen kleinen additiven Effekt auf die Verlängerung des QTc-Intervalls von ca. 10 ms hatte. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und Vandetanib nicht empfohlen. Wenn Ondansetron und Vandetanib gleichzeitig gegeben werden, sind eine engmaschigere Kontrolle der Serumelektrolyte und des EKGs und eine konsequente Behandlung jeglicher Auffälligkeiten erforderlich.

Vitamin-K-Antagonisten
Die Anwendung von Antikoagulanzien ist bei Krebspatienten wegen ihres erhöhten Thromboserisikos häufig. Wenn entschieden wird, dass der Patient mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden soll, wird aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität des Ansprechens auf die Antikoagulation und die Möglichkeit einer Wechselwirkung zwischen Vitamin-K-Antagonisten und der Chemotherapie eine häufigere Überprüfung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens vier Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft
Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Vandetanib bei Schwangeren vor. Wie aufgrund der pharmakologischen Wirkung zu erwarten, zeigte Vandetanib bei Ratten signifikante Wirkungen auf alle Stadien der weiblichen Reproduktion (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn Vandetanib während der Schwangerschaft angewendet oder die Patientin während der Therapie mit Vandetanib schwanger wird, sollte sie über das Risiko für fetale Anomalien oder eine Fehlgeburt aufgeklärt werden. Die Behandlung der Schwangeren sollte nur dann fortgeführt werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillzeit
Es liegen keine Daten über die Anwendung von Vandetanib bei stillenden Frauen vor. Vandetanib und/oder seine Metaboliten gehen bei Ratten in die Muttermilch über und finden sich im Plasma der Jungen nach Gabe an säugende Ratten wieder (siehe Abschnitt 5.3).

Das Stillen ist während der Behandlung mit Vandetanib kontraindiziert.

Fertilität
Vandetanib hatte keine Wirkung auf die Fertilität männlicher Ratten, beeinträchtigte aber die Fertilität weiblicher Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Reproduktion bei Kindern und Jugendlichen, die mit Vandetanib behandelt werden, sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Studien zu den Auswirkungen von Vandetanib auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Es wurde jedoch über Erschöpfung und verschwommenes Sehen berichtet; Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, müssen beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Diarrhö, Hautausschlag, Übelkeit, Hypertonie und Kopfschmerzen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien festgestellt, die mit Patienten durchgeführt wurden, die Vandetanib als Therapie gegen MTC erhielten, sowie in der Zeit nach Markteinführung. Ihre Häufigkeit wird in Tabelle 2, Nebenwirkungen gemäß dem *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS-III), aufgelistet gemäß MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und auf dem *Preferred Term Level* und dann nach Häufigkeitsklassifizierung, dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der vorliegenden Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen und Systemorganklasse				
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis, Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen	Pneumonie, Sepsis, Influenza, Zystitis, Sinusitis, Laryngitis, Folliculitis, Furunkel, Pilzinfektion, Pyelonephritis	Appendizitis, Staphylokokken-Infektion, Divertikulitis, Zellulitis, Abszess der Abdominalwand	
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitabnahme, Hypokalzämie	Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Dehydratation, Hyponatriämie	Malnutrition	
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen, Depression	Angst		

Tabelle 2: Nebenwirkungen und Systemorganklasse				
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysästhesie, Schwindel	Tremor, Lethargie, Bewusstseinsverlust, Gleichgewichts-störungen, Geschmacksstörungen	Konvulsion, Klonus, Gehirnödeme	
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen, Strukturveränderung der Hornhaut (einschließlich Ablagerungen auf der Hornhaut und Hornhauttrübungen)	Sehstörung, Halos, Photopsie, Glaukome, Konjunktivitis, Augentrockenheit, Keratopathie	Katarakt, Akkomodations-störungen	
Herzerkrankungen	Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG (*) (**)		Herzinsuffizienz, akutes Herzversagen, Frequenz- und Rhythmus-störungen, Reizleitungs-störungen, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Hypertensive Krisen, ischämische zerebrovaskuläre Störungen		Aneurysmen und Arteriendissek-tionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Hämoptyse, Pneumonitis	Respiratorisches Versagen, Aspirations-pneumonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Dyspepsie	Kolitis, Mundtrockenheit, Stomatitis, Dysphagie, Obstipation, Gastritis, gastrointestinale Hämorrhagie	Pankreatitis, Peritonitis, Ileus, intestinale Perforation, fäkale Inkontinenz	
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis		

Tabelle 2: Nebenwirkungen und Systemorganklasse				
Systemorganklasse	**Sehr häufig**	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Reaktion aufgrund von Lichtempfindlichkeit, Ausschlag und andere Hautreaktionen (darunter Akne, trockene Haut, Dermatitis, Pruritus), Nagelerkrankungen	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Alopezie	Bullöse Dermatitis	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (***), Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Proteinurie, Nephro-lithiasis	Dysurie, Hämaturie, Nierenversagen, Pollakisurie, Harndrang	Chromaturie, Anurie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Erschöpfung, Schmerzen, Ödeme	Pyrexie	Beeinträchtigte Wundheilung	
Untersuchungen	QTc-Intervall im EKG verlängert	Anstieg von Serum-ALT und -AST, Gewichtsverlust, Blutkreatinin erhöht	Anstieg des Hämoglobins, Anstieg der Serumamylase	

*13,4 % der Vandetanib-Patienten hatten eine QTc-Zeit (nach Bazett) von ≥ 500 ms verglichen mit 1,0 % Placebo-Patienten. Die QTcF-Verlängerung war > 20 ms bei über 91 % der Patienten, > 60 ms bei 35 %, > 100 ms bei 1,7 %. Bei acht Prozent der Patienten wurde die Dosierung aufgrund einer QTc-Verlängerung reduziert.
**Einschließlich zwei Todesfällen bei Patienten mit einer QTc-Zeit > 550 ms (ein Fall aufgrund von Sepsis und ein Fall aufgrund von Herzversagen).
*** Siehe Abschnitt 4.4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Bei Patienten unter Behandlung mit Vandetanib als Monotherapie traten Ereignisse wie Torsade de pointes, interstitielle Lungenerkrankung (manchmal mit tödlichem Ausgang) und PRES (RPLS) auf. Es ist zu erwarten, dass diese Nebenwirkungen bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, gelegentlich vorkommen.

Okulare Ereignisse wie verschwommenes Sehen kommen bei Patienten, die Vandetanib gegen MTC erhalten, häufig vor. Vorsorgliche Spaltlampenuntersuchungen zeigten Hornhauttrübungen (Vortex-Keratopathien) bei behandelten Patienten; es sind jedoch keine regelmäßigen Spaltlampenuntersuchungen bei Patienten, die Vandetanib erhalten, notwendig.

Nach unterschiedlicher Expositionsdauer waren die mittleren Hämoglobinspiegel bei Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, im Vergleich zum Ausgangswert um 0,5–1,5 g/dl erhöht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Kinder und Jugendliche
Daten aus klinischen Studien mit Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen mit MTC (siehe Abschnitt 5.1), die während der Arzneimittelentwicklung gewonnen wurden, sind begrenzt auf 16 Patienten im Alter von 9 Jahren bis 17 Jahren mit hereditärem, medullärem Schilddrüsenkarzinom (Studie IRUSZACT0098). Obwohl die Studiengröße aufgrund des seltenen Vorkommens von MTC bei Kindern gering ist, wird sie im Hinblick auf die Zielpopulation als repräsentativ erachtet. Die aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse zur Sicherheit sind konsistent zum Sicherheitsprofil von Vandetanib bei erwachsenen Patienten mit MTC. Es stehen keine Langzeitdaten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen zur Verfügung.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung mit Vandetanib, und mögliche Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt. In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden und Patienten wurde eine Zunahme der Häufigkeit und des Schweregrads einiger Nebenwirkungen, wie Hautausschlag, Diarrhö und Hypertonie, bei Mehrfachdosierung von 300 mg und darüber beobachtet. Weiterhin sollte die Möglichkeit der QTc-Verlängerung und Torsade de pointes in Betracht gezogen werden. Dosen von Vandetanib über 150 mg/m^2 wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht angewendet.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung sollten symptomatisch behandelt werden; insbesondere sollte eine schwere Diarrhö entsprechend behandelt werden. Im Fall einer Überdosierung müssen weitere Dosen ausgesetzt werden, und es müssen geeignete Maßnahmen ergriffen werden, um sicherzustellen, dass kein unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist. Das heißt, innerhalb von 24 Stunden muss ein EKG durchgeführt werden, um auf eine QTc-Verlängerung zu untersuchen. Nebenwirkungen, die mit einer Überdosierung im Zusammenhang stehen, können aufgrund der langen Halbwertszeit von Vandetanib länger andauern (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX04.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen
Vandetanib ist ein potenter Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 (VEGFR-2, auch bekannt als Kinase-*Insert-Domain*-Rezeptor [KDR]), des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR) und der RET-Rezeptortyrosinkinase. Vandetanib ist auch ein submikromolarer Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors 3.

Vandetanib hemmt die VEGF-stimulierte endotheliale Zellmigration, Zellproliferation, das Überleben von Zellen und die Bildung neuer Blutgefäße in *In-vitro*-Modellen der Angiogenese. Darüber hinaus hemmt Vandetanib die durch den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) stimulierte EGF-Rezeptortyrosinkinase in Tumorzellen und Endothelzellen. Vandetanib hemmt *in vitro* die EGFR-abhängige Zellproliferation und das Überleben der Zelle. Vandetanib hemmt außerdem sowohl den Wildtyp als auch die meisten aktiven Mutationen der RET-Rezeptortyrosinkinase und hemmt *in vitro* signifikant die Proliferation von MTC-Zelllinien.

In vivo reduzierte die Gabe von Vandetanib die Tumorzellen-induzierte Angiogenese, die Tumorgefäßpermeabilität, die Mikrogefäßdichte des Tumors, und es verhinderte das Tumorwachstum einer Reihe von menschlichen Xenograft-Tumormodellen in athymischen Mäusen. Vandetanib hemmte *in vivo* auch das Wachstum von MTC-Xenograft-Tumoren.

Der genaue Wirkmechanismus von Vandetanib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten MTC ist unbekannt.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Klinische Daten zu MTC
Um Sicherheit und Wirksamkeit von Vandetanib 300 mg gegenüber Placebo zu zeigen, wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Studie 58) durchgeführt. An der Studie nahmen 331 Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem MTC teil. Es wurden nur Patienten mit CTN ≥ 500 pg/ml (konventionelle Einheiten) oder ≥ 146,3 pmol/l (internationale Standard-Einheiten) eingeschlossen. Von den an der Studie teilnehmenden Patienten hatten 10 Patienten unter Vandetanib sowie 4 Patienten unter Placebo (4 % aller Patienten) einen *World Health Organization Performance Status*-(WHO PS-)Wert von ≥ 2. 28 (12,1 %) der Patienten unter Vandetanib und 10 (10,1 %) der Patienten unter Placebo litten an einer Störung der Herzfunktion. Eine Störung der Herzfunktion wurde definiert als Patienten mit kardiovaskulären Anomalitäten in der Vorgeschichte.

Hauptziel der Studie war es, die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*Progression-Free Survival,* PFS) unter Vandetanib im Vergleich zu Placebo zu zeigen. Die sekundären Endpunkte waren die Evaluation der objektiven Gesamtansprechrate (*Overall Objective Response Rate,* ORR), Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate,* DCR), definiert als partielles Ansprechen (*Partial Response,* PR) oder vollständiges Ansprechen (*Complete Response,* CR) oder stabiles Krankheitsbild, mindestens anhaltend für 24 Wochen (*Stable Disease,* SD), Dauer des Ansprechens (*Duration of Response,* DOR), Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung, basierend auf einem Schmerzfragebogen (*Brief Pain Inventory,* BPI) für die Erfassung schwerster Schmerzen, und Gesamtüberleben (*Overall Survival,* OS). Der primäre Endpunkt PFS, ORR und DCR basierten auf einer zentralisierten, unabhängig verblindeten Auswertung der bildgebenden Daten. Biochemisches Ansprechen unter Vandetanib verglichen mit Placebo, gemessen anhand von CTN und CEA, wurde ebenfalls als sekundärer Endpunkt beurteilt.

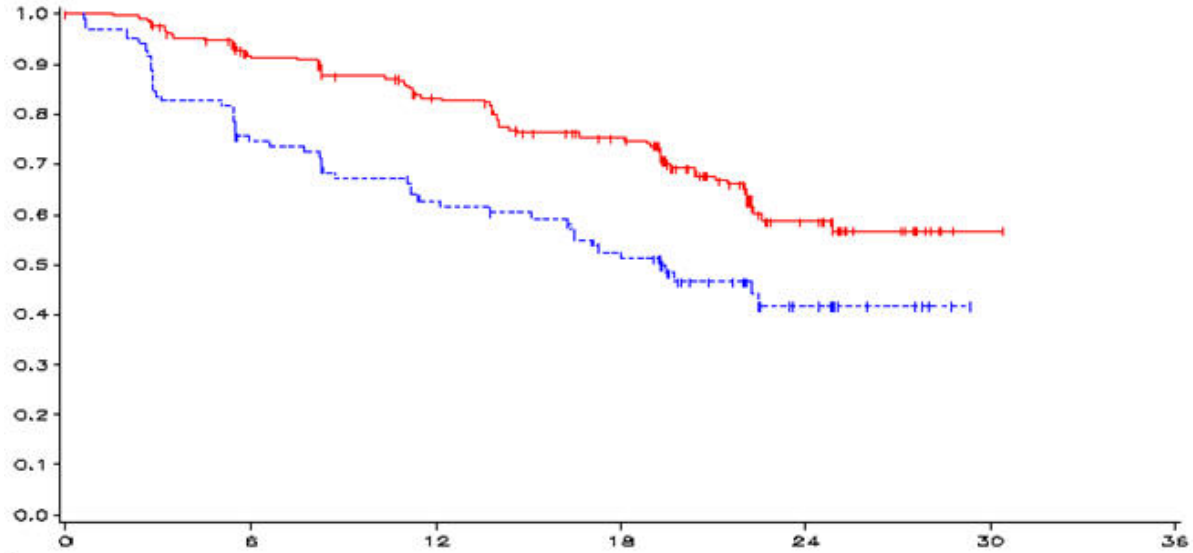
Die Patienten wurden mit Vandetanib oder Placebo behandelt, bis eine objektive Krankheitsprogression auftrat. Bei objektiver Krankheitsprogression, basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes, wurde die verblindete Studienbehandlung beendet und die Patienten hatten die Möglichkeit, nicht verblindet Vandetanib zu erhalten. 28 der 231 Patienten (12,1 %) unter Vandetanib und 3 der 99 Patienten (3,0 %) unter Placebo brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. 14 der 28 Patienten (50 %), die Vandetanib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses nicht weiter einnahmen, brachen die Behandlung ohne Reduzierung der Dosis ab. Bei 5 von 6 Patienten (83 %) mit mittelschwerer Niereninsuffizienz, die mit Vandetanib behandelt wurden, wurde die Dosis aufgrund einer Nebenwirkung auf 200 mg reduziert; bei 1 Patienten war eine weitere Reduktion auf 100 mg erforderlich.

Die Ergebnisse der primären PFS-Analyse zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf PFS für Patienten, die für Vandetanib verglichen mit Placebo randomisiert waren (*Hazard Ratio* [HR] = 0,46; 95 %-Konfidenzintervall [KI] = 0,31–0,69; p = 0,0001).

Der PFS-Median für Patienten, die auf Vandetanib randomisiert waren, wurde nicht erreicht; auf Basis von statistischen Datenmodellen, die bis zum 43. Perzentil beobachtet wurden, wurde der PFS-Median auf 30,5 Monate mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 25,5 bis 36,5 Monaten prognostiziert. Der PFS-Median bei Patienten, die auf Placebo randomisiert waren, betrug 19,3 Monate. Im Monat 12 betrug der Anteil an lebenden, progressionsfreien Patienten 192 (83 %) bei der Gruppe von Patienten, die auf Vandetanib randomisiert waren, und 63 (63 %) bei den Patienten, die auf Placebo randomisiert waren.

Im Vandetanib-Arm schritt die Krankheit bei insgesamt 73 (32 %) Patienten voran: Bei 64 (28 %) kam es zur Progression nach den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) und bei 9 (4 %) zum Tod ohne Progression. Die Beobachtung der verbleibenden 158 Patienten (68 %) wurde in der PFS-Analyse zensiert. Im Placebo-Arm war die Krankheit bei insgesamt 51 (51 %) der Patienten vorangeschritten: Bei 46 (46 %) kam es zu Progression nach RECIST und bei 5 (5 %) zum Tod ohne Progression. Die Beobachtung der verbleibenden 49 Patienten wurde in der PFS-Analyse zensiert.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für PFS



Monate	0	6	12	18	24	30	36
n-Vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-Placebo	100	71	57	45	13	0	0

____ Vandetanib 300 mg, ------ Placebo, y-Achse = PFS, x-Achse = Zeit in Monaten, n-Vandetanib = Anzahl der Risikopatienten – Vandetanib, n-Placebo = Anzahl der Risikopatienten – Placebo

HR = 0,46, 95 %-KI (0,31–0,69), p = 0,0001

PFS	N	PFS-Median	HR	95 %-KI	p-Wert
Vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	Nicht erreicht (erwartet 30,5 Monate)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51 %)	19,3 Monate			

Die Überlebensrate und das mediane Gesamtüberleben (81,6 Monate im Vandetanib-Arm und 80,4 Monate im Placebo-Arm) waren vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 95,002 %-KI = 0,72; 1,38; p = 0,9750). Aufgrund des hohen prozentualen Anteils an Patienten (79 % [79/100 Patienten]), die aus dem Placebo-Arm in den offenen Vandetanib-Arm wechselten, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Die meisten (95 % der Patienten) hatten eine metastasierte Erkrankung. Vierzehn Patienten, die mit Vandetanib behandelt wurden, und 3 mit Placebo behandelte Patienten hatten ausschließlich eine nicht resektable, lokal fortgeschrittene Erkrankung. Die klinische Erfahrung mit Vandetanib bei Patienten mit nicht resektabler, lokal fortgeschrittener Erkrankung und ohne Metastasierung ist begrenzt.

Statistisch signifikante Vorteile für Vandetanib wurden für die sekundären Endpunkte Ansprechrate, Krankheitskontrollrate und biochemisches Ansprechen gesehen.

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse zur Wirksamkeit aus Studie 58

ORR[a]	**N**	**Ansprechrate**	**OR[b]**	**95 %-KI**	**p-Wert**
Vandetanib 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13 %			
DCR[a]	**N**	**Ansprechrate**	**OR[b]**	**95 %-KI**	**p-Wert**
Vandetanib 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71 %			
CTN-Ansprechrate	**N**	**Ansprechrate**	**OR[b]**	**95 %-KI**	**p-Wert**
Vandetanib 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3 %			
CEA-Ansprechrate	**N**	**Ansprechrate**	**OR[b]**	**95 %-KI**	**p-Wert**
Vandetanib 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			
Gesamtüberleben	**N**	**Medianes Gesamt-überleben**	**HR[c]**	**95 %-KI**	**p-Wert**
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 Monate	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Placebo	52/100	80,4 Monate			

[a] Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*) = vollständiges + partielles Ansprechen.
Krankheitskontrollrate (*Disease Control Rate*) = Ansprechrate + stabiles Krankheitsbild für 24 Wochen. Die *Intent-to-treat*-(ITT-)Analyse schließt Patienten ein, die Vandetanib nicht verblindet erhielten, bevor gemäß der zentral durchgeführten Auswertung eine Progression beobachtet wurde.
[b] OR = Quotenverhältnis (*Odds Ratio*). Ein Wert > 1 begünstigt Vandetanib. Bei der Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, wobei die Behandlung der einzige Faktor war.
[c] HR = Hazard Ratio. Ein Wert < 1 begünstigt Vandetanib. Bei der Analyse wurde ein Log-rank-Test verwendet, wobei die Behandlung der einzige Faktor war.
N = Anzahl Ereignisse/Anzahl an randomisierten Patienten.

Ein statistisch signifikanter Vorteil für Vandetanib wurde für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur Schmerzverschlimmerung (als kompositärer Endpunkt abgeleitet aus der Bewertung für den stärksten Schmerz nach BPI sowie der Angabe des Patienten über die Anwendung von Opiatanalgetika) gesehen (Vandetanib 49 %, Placebo 57 %, HR 0,61, KI 0,43–0,87, p < 0,006: 8 vs. 3 Monate). Statistisch signifikante Unterschiede in Bezug auf den exploratorischen Endpunkt Diarrhö (berichtet als Stuhlhäufigkeit) wurden nicht beobachtet.

RET-Mutationsstatus

Reanalyse zum RET-Mutationsstatus in Studie 58
In Studie 58 wurde unter Verwendung des auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierenden *Amplification Refractory Mutations System*-(ARMS-)Assays für die M918T-Mutation und der direkten Sequenzierung der DNA auf Mutationen in den Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16 (Stelle der M918T-Mutation) bei allen Patienten mit sporadischen MTC, von denen DNA verfügbar war (297/298), initial ein Test auf RET-Mutation durchgeführt.
Für die Reanalyse der Proben ohne M918T-Mutation wurden die RET-Sequenzen mittels eines speziell angepassten Agilent SureSelect Reagenz angereichert und mittels Illumina Sequencer sequenziert. Die Datenverarbeitung und automatische Bestimmung der RET-Varianten wurden unter Verwendung der Broad Genome Analysis ToolKits (GATK)-Pipeline mit manueller Pflege aller schwierigen Fälle mittels Broad Integrative Genomics Viewer (IGV) durchgeführt.

Initial wurde bei 79 Patienten keine M918T-Mutation identifiziert. Von diesen 79 Patienten hatten 69 genügend Gewebeproben, um eine Post-hoc-Reanalyse des RET-Mutationsstatus basierend auf neu verfügbaren Assays zu ermöglichen. Die meisten Patienten wurden als RET-Mutante (52/69) reklassifiziert und bei 17/69 Patienten wurde keine RET-Mutation (M918T oder andere) nachgewiesen (11 mit Vandetanib und 6 mit Placebo). Patienten, die als RET-Mutante reklassifiziert wurden (N = 52), wurden mit den 187 Patienten, die ursprünglich als RET-Mutante identifiziert wurden, gepoolt, was zu einer Gesamtzahl von 239 Patienten mit RET-Mutation führte (172 wurden mit Vandetanib behandelt und 67 wurden mit Placebo behandelt). Die Ergebnisse basierten auf einer verblindeten zentralen Überprüfung der Bildgebung.

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit RET-Mutation

Wirksamkeitsendpunkt (Vandetanib vs. Placebo)	**Patienten mit RET-Mutation (n = 239)**
Objektive Ansprechrate	51,7 % vs. 14,9%
Wirksamkeitsendpunkt PFS HR (95 %)-Konfidenzintervall	0,46 (0,29; 0,74)
2-Jahres-PFS-Rate	55,7 % vs. 40,1 %

Klinische Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen

Eine monozentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie (Studie IRUSZACT0098) bewertete die Aktivität von Vandetanib bei 16 Patienten mit nicht resektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem hereditärem MTC. Die Charakterisika der Patienten zum Studieneintritt waren wie folgt: mittleres Alter 14,2 Jahre (Spannweite 9–17 Jahre), 50 % weiblich, 50 % männlich, 93,8 % weiße Hautfarbe, 26,7 % Hispanoamerikaner und 6,3 % waren schwarzer Hautfarbe. Die meisten Patienten (81,3 %) hatten sich vor Studieneintritt einer partiellen oder totalen Thyreoidektomie unterzogen. Die Anfangsdosis von Vandetanib betrug für alle Patienten 100 mg/m^2/Tag, ausgenommen ein Patient, der die Behandlung mit 150 mg/m^2/Tag begann. Nachdem sie die ersten 1 oder 2 Therapiezyklen (1 Zyklus = 28 Tage) gut vertragen hatten, führten die verbleibenden Patienten die Behandlung mit 100 mg/m^2 fort. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ORR gemäß RECIST Vers. 1.0. Die beobachtete objektive Ansprechrate betrug 43,8 %, wobei es sich durchweg um ein partielles Ansprechen handelte. Bei 31,3 % der Patienten blieb das Krankheitsbild über mindestens 8 Wochen stabil. Die Krankheitskontrollrate, einschließlich der besten Ansprechrate oder des stabilen Krankheitsbildes ≥ 24 Wochen, betrug 75,0 %. Aus dieser Studie gibt es keine Erfahrungen mit Caprelsa bei Patienten im Alter von 5–8 Jahren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Vandetanib erfolgt eine langsame Resorption, und es treten maximale Plasmakonzentrationen typischerweise durchschnittlich 6 Stunden nach der Einnahme auf, mit einer Streubreite von 4–10 Stunden. Nach Mehrfachgabe akkumuliert Vandetanib auf ungefähr das 8-Fache, wobei der *Steady State* ungefähr nach 2 Monaten erreicht ist.

Verteilung
Vandetanib bindet an menschliches Serumalbumin und an alpha-1-saures Glykoprotein mit einer *In-vitro*-Proteinbindung von ~ 90 %. In *Ex-vivo*-Plasmaproben von Kolorektalkarzinom-Patienten während der Exposition im *Steady State* nach einer Gabe von 300 mg einmal täglich war die mittlere prozentuale Proteinbindung 93,7 % (Bereich 92,2 bis 95,7 %). Bei MTC-Patienten ist die Pharmakokinetik von Vandetanib bei der 300-mg-Dosis durch ein Verteilungsvolumen von ca. 7450 l gekennzeichnet.

Biotransformation
Nach oraler Einnahme von ^{14}C-Vandetanib wurden unverändertes Vandetanib und die Metaboliten Vandetanib-*N*-oxid und *N*-Desmethyl-Vandetanib in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesen. Ein Glukuronid-Konjugat wurde als unbedeutender Metabolit nur in Exkreten nachgewiesen. *N*-Desmethyl-Vandetanib wird hauptsächlich durch CYP3A4 gebildet und Vandetanib-*N*-oxid durch flavinhaltige Monooxygenase-Enzyme (FMO1 und FMO3). *N*-Desmethyl-Vandetanib und Vandetanib-*N*-oxid zirkulieren in Konzentrationen von ungefähr 11 % bzw. 1,4 % derer von Vandetanib.

Elimination
Bei MTC-Patienten ist die Pharmakokinetik von Vandetanib bei der 300-mg-Dosis durch eine *Clearance* von etwa 13,2 l/h und eine Plasmahalbwertszeit von ca. 19 Tagen gekennzeichnet. Über einen Erfassungszeitraum von 21 Tagen wurden nach einer Einzeldosis von ^{14}C-Vandetanib ungefähr 69 %, davon 44 % in den Fäzes und 25 % im Urin, wiedergefunden. Die Ausscheidung der Dosis erfolgte langsam, und basierend auf der Plasmahalbwertszeit ist eine weitere Ausscheidung über 21 Tage hinaus zu erwarten.

Spezielle Patientengruppen
Niereninsuffizienz
Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden, die Einzeldosen erhielten, weist darauf hin, dass die Vandetanib-Exposition bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion erhöht ist (bis zu 1,5-, 1,6- bzw. 2-fach; siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5).

Leberinsuffizienz
Eine pharmakokinetische Studie mit Probanden, die Einzeldosen erhielten, deutete darauf hin, dass eine Leberinsuffizienz keinen Einfluss auf die Exposition von Vandetanib hat. Es liegen begrenzte Daten von Patienten mit Leberinsuffizienz (Serumbilirubin größer als das 1,5-Fache der oberen Grenze des -Referenzbereichs) vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Einfluss durch Nahrungsmittel
Die Vandetanib-Exposition wird durch Nahrung nicht beeinflusst.

Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen
Die pharmakokinetischen Parameter von Vandetanib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 17 Jahren mit MTC ähnelten denen bei Erwachsenen. Die Vandetanib-Spiegel waren bei Kindern im Alter von 5 bis 8 Jahren in der Anwendung bei Gliom-verwandten Erkrankungen vergleichbar derer von MTC-Patienten im Alter von 9 bis 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen führt eine Dosierung entsprechend der (abhängig von KOF) empfohlenen Dosierung von 100 mg/m^2/Tag zu einer ähnlichen Exposition wie diejenige, die bei Erwachsenen bei einer Dosierung von 300 mg täglich erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Vandetanib hat kein mutagenes oder klastogenes Potenzial gezeigt.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Dosierung über eine Dauer von bis zu 9 Monaten wurden bei Hunden Effekte wie Emesis, Gewichtsverlust und Diarrhö beobachtet. Bei jungen Hunden und Ratten mit offenen Wachstumsfugen wurden Epiphysendysplasien beobachtet. Bei Ratten wurden Veränderungen an den Zähnen, der Niere und der Haut beobachtet. Diese Ergebnisse traten bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen auf, waren innerhalb von 4 Wochen nach Beendigung der Dosierung weitestgehend reversibel und waren auf die Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR) oder EGFR zurückzuführen.

Effekte, die in anderen Studien beobachtet wurden, beinhalten die Inhibition des *human Ether-à-go-go Related Gene*-(hERG-)Kanals und die Verlängerung des QTc-Intervalls bei Hunden. Bei Ratten und Hunden wurde eine Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks beobachtet. Bei Mäusen verzögerte Vandetanib die Wundheilung, verhinderte sie aber nicht. In einer *In-vitro*-Zytotoxizitätsprüfung zeigte Vandetanib auch Hinweise auf fototoxisches Potenzial. In einem Tiermodell zur Wundheilung zeigten Mäuse, die Vandetanib erhielten, verglichen mit der Kontrollgruppe eine reduzierte Belastbarkeit der Haut. Dies deutet darauf hin, dass Vandetanib die Wundheilung verlangsamt, aber nicht verhindert. Ein angemessenes Zeitintervall, das zwischen Absetzen von Vandetanib und einer anschließenden geplanten Operation erforderlich ist, um das Risiko für eine eingeschränkte Wundheilung zu vermeiden, wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurde eine geringe Anzahl von Patienten während der Therapie mit Vandetanib operiert, und über Komplikationen der Wundheilung wurde nicht berichtet.

Reproduktionstoxizität
Vandetanib hatte auf die Fertilität männlicher Ratten keinen Einfluss. Eine weibliche Fertilitätsstudie zeigte einen Trend zu vermehrten Unregelmäßigkeiten im Östrus-Zyklus, eine geringe Reduktion der Schwangerschaftsinzidenz und einen gesteigerten Implantationsverlust. In einer Toxizitätsstudie mit wiederholter Dosierung an Ratten war die Anzahl der Gelbkörper in den Ovarien bei Ratten, die Vandetanib für 1 Monat erhielten, vermindert.

Bei Ratten zeigte sich embryofötale Toxizität als Verlust des Fötus, verzögerte fötale Entwicklung, Anomalien der Herzgefäße und frühzeitige Ossifikation einiger Schädelknochen. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten mit Dosen, die während Schwangerschaft und/oder Stillzeit maternal toxisch waren, kam es unter Vandetanib vermehrt zu Fehlgeburten und postnatal zum reduzierten Wachstum der Jungtiere. Vandetanib wurde bei Ratten in die Milch ausgeschieden und wurde nach Gabe an stillende Ratten im Plasma der Jungtiere gefunden.

Karzinogenität
In einer 6-monatigen Studie zur Karzinogenität an transgenen rasH2-Mäusen zeigte Vandetanib kein potenzielles karzinogenes Potenzial. Eine 2-jährige Studie zur Karzinogenität an Ratten wurde durch ein geringes Überleben der weiblichen Tiere, die mit einer hohen Dosis behandelt wurden, und durch eine niedrige Vandetanib-Exposition, beeinträchtigt. Es wurden keine karzinogenen Effekte in den verbleibenden Tieren festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon (Typ A)
Povidon (K29–32)
Magnesiumstearat

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol (300)
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit Aluminiumfolie versiegelte PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen mit je 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Februar 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Bevor CAPRELSA in einem Mitgliedsland in den Verkehr gebracht wird, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) die Zustimmung der zuständigen nationalen Behörde zu den Inhalten und dem Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten oder jeglicher weiterer Aspekte des Programms, einholen.

Der MAH soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsland, in dem CAPRELSA in den Verkehr gebracht wird, alle Ärzte und Patienten (bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte), die erwartungsgemäß CAPRELSA verschreiben, verabreichen oder einnehmen, Zugang zu den **Schulungsmaterialien** haben oder ihnen diese Mappe zur Verfügung gestellt wird, die Folgendes beinhaltet:

Ärzte

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)
- Schulungsmaterial, einschließlich
    - Hinweisen über Risiken, die bei einer Therapie mit CAPRELSA auftreten können
        - QT_C-Verlängerung und Torsade de pointes
        - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
        - Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen
        - Dosierungsfehler bei Kindern und Jugendlichen
    - Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen
- Einnahmeplan/Therapietagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte
- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

Patienten/Eltern/Pflegekräfte

- Einnahmeplan/Therapietagebuch für Kinder und Jugendliche bzw. deren Eltern oder Pflegekräfte
- Gebrauchsinformation
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll folgende Kernbotschaften enthalten:

<u>QT_C-Verlängerung und Torsade de pointes</u>

- CAPRELSA verlängert das QTc-Intervall und kann Torsade de pointes und plötzlichen Herztod auslösen.
- CAPRELSA darf nicht bei Patienten angewendet werden:
    - deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist;
    - die ein kongenitales Long-QTc-Syndrom haben;
    - die Torsade de pointes in der Vergangenheit hatten, sofern nicht alle Risikofaktoren, die zu den Torsade de pointes beigetragen haben, korrigiert wurden.
- Die Notwendigkeit von EKG, Messungen des Kalium-, Kalzium- und Magnesiumspiegels sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) sowie die Häufigkeit und Anlässe, zu denen diese vorgenommen werden sollen.
- Patienten, deren korrigiertes QTc-Intervall im EKG sich einmalig auf mindestens 500 ms erhöht, sollten CAPRELSA absetzen. Die Gabe kann mit reduzierter Dosierung wieder aufgenommen werden, nachdem das QTc-Intervall im EKG nachweislich wieder den gleichen Status wie vor der Behandlung erreicht hat und der Elektrolythaushalt ausgeglichen wurde.
- Wenn das QTc-Intervall erheblich ansteigt, aber unter 500 ms bleibt, sollte ein Kardiologe zurate gezogen werden;
- Angaben zu Arzneimitteln, bei denen die gleichzeitige Gabe von CAPRELSA kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird;
- Die Bedeutung und Verwendung des Patientenpasses.

<u>Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom (RPLS)</u>

- PRES sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder eine Veränderung der mentalen Funktion auftreten. Ein MRT des Gehirns sollte bei jedem Patienten mit Krampfanfällen, Konfusion oder veränderter mentaler Funktion durchgeführt werden.
- Den Beratungsbedarf für Patienten über die Risiken der QTc-Intervall-Verlängerung und PRES sowie die zu beachtenden Symptome und Anzeichen und die entsprechenden Maßnahmen.
- Die Bedeutung und Benutzung des Patientenpasses.

Zahn- und Knochenentwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen

- Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen, dass Vandetanib das lineare Wachstum nicht beeinträchtigt.
- In präklinischen Studien zeigte Vandetanib einen nachteiligen Effekt auf wachsendes Gewebe, das von einer Vaskularisierung abhängig ist, wie z. B. Zahngewebe und der Wachstumsfuge des Knochens.
- Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung von Zahn- und Knochenanomalitäten bei Kindern und Jugendlichen.

Medikationsfehler bei Kindern und Jugendlichen

Die **Dosierungsempfehlung für Ärzte zur Therapie von Kindern und Jugendlichen** soll folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Hinweis, wie die CAPRELSA-Dosierung für Kinder und Jugendliche zu berechnen ist;
- Dosierungsregime in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) des Patienten, einschließlich der Darstellung eines 2-wöchigen Dosierungsregime pro KOF;
- Hinweis zur Anwendung/Einnahme von CAPRELSA;
- Hinweise, wie der Einnahmeplan/das Therapietagebuch (inklusive der täglich zu dokumentierenden Tabletteneinnahme) von Kindern und Jugendlichen, deren Eltern und Pflegekräften zu verwenden ist.

Der **Einnahmeplan/das Therapietagebuch für Kinder, Jugendliche, deren Eltern und Pflegekräfte** soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- was CAPRELSA ist, welche Erkrankung damit behandelt wird und wie es angewendet wird;
- wie die Dosierung berechnet wird;
- welche Nebenwirkungen während der CAPRELSA-Therapie auftreten können und welche Überwachung erforderlich ist;
- wie die Einnahme von CAPRELSA in den Tabellen dokumentiert wird (einschließlich der Darstellung eines Beispiels einer ausgefüllten Tabelle);
- auszufüllende Seiten mit der jeweiligen Dokumentationsmöglichkeit einer 2-wöchigen Therapie und Seiten mit dargestellten Einnahmediagrammen, in denen die Tabletteneinnahme dokumentiert („abgehakt“) werden kann.

Der **Patientenpass** soll folgende Kernbotschaften enthalten:

- Informationen über die Risiken von QT_C-Verlängerungen, Torsade de pointes und des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES);
- Beschreibung von Anzeichen oder Symptomen, bei denen ein Arzt aufzusuchen ist;
- Hinweis, dass ohne Rücksprache mit dem Arzt weder die CAPRELSA-Therapie beendet noch die Dosierung verändert werden darf;
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caprelsa 100 mg Filmtabletten
Vandetanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 100 mg Vandetanib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/749/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Caprelsa 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caprelsa 100 mg Tabletten
Vandetanib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caprelsa 300 mg Filmtabletten
Vandetanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 300 mg Vandetanib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/749/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Caprelsa 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Caprelsa 300 mg Tabletten
Vandetanib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten
Caprelsa 100 mg Filmtabletten
Caprelsa 300 mg Filmtabletten
Vandetanib

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage wird Ihnen der Patientenpass ausgehändigt, der wichtige Sicherheitsinformationen enthält, die Sie kennen müssen, bevor Sie Caprelsa erhalten, und die Sie während der Behandlung mit Caprelsa beachten müssen.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage und den Patientenpass auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Es ist wichtig, dass Sie den Patientenpass für die Dauer Ihrer Behandlung bei sich haben.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Caprelsa und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Caprelsa beachten?
3. Wie ist Caprelsa einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Caprelsa aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Caprelsa und wofür wird es angewendet?

Caprelsa ist eine Behandlung für Erwachsene sowie Jugendliche und Kinder im Alter von 5 Jahren und älter mit:

Einer Form des medullären Schilddrüsenkrebses, die als Rearranged during Transfection (RET)-mutiert bezeichnet wird und operativ nicht entfernt werden kann oder sich auf andere Körperteile ausgebreitet hat.

Caprelsa wirkt, indem es das Wachstum neuer Blutgefäße in Tumoren (Krebs) verlangsamt. Auf diese Weise wird die Versorgung des Tumors mit Nahrung und Sauerstoff unterbrochen. Caprelsa kann darüber hinaus direkt auf Krebszellen einwirken, um diese abzutöten oder deren Wachstum zu verlangsamen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Caprelsa beachten?

Caprelsa darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Vandetanib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine angeborene Funktionsstörung des Herzens haben, die „kongenitales Long-QTc-Syndrom“ heißt. Diese Funktionsstörung ist auf einem Elektrokardiogramm (EKG) sichtbar.
- wenn Sie stillen.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden: arsenhaltige Arzneimittel, Cisaprid (zur Behandlung von Sodbrennen), Erythromycin intravenös und Moxifloxacin (zur Behandlung von Infektionen), Toremifen (zur Behandlung von Brustkrebs), Mizolastin (zur Behandlung von Allergien), Antiarrhythmika der Klassen IA und III (zur Kontrolle des Herzrhythmus).

Nehmen Sie Caprelsa nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Caprelsa einnehmen:

- Wenn Sie empfindlich gegenüber Sonnenlicht sind. Einige Patienten, die Caprelsa einnehmen, werden empfindlicher gegenüber Sonnenlicht. Dies kann zu Sonnenbrand führen. Schützen Sie sich, solange Sie Caprelsa einnehmen, indem Sie draußen stets ein Sonnenschutzmittel benutzen und lange Kleidung tragen, um zu vermeiden, dem Sonnenlicht ausgesetzt zu sein.
- Wenn Sie Bluthochdruck haben.
- Wenn Sie ein Aneurysma (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.
- Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen. Ihr Arzt kann ein Absetzen von Caprelsa in Betracht ziehen, wenn bei Ihnen eine größere Operation durchgeführt werden soll, da Caprelsa die Wundheilung beeinträchtigen kann. Die Anwendung von Caprelsa kann wieder aufgenommen werden, sobald eine ausreichende Wundheilung eingetreten ist.
- Wenn Sie Medikamente einnehmen, die Knochenkomplikationen bei Ihrem Schilddrüsenkrebs vorbeugen sollen oder zur Behandlung von Osteoporose angewendet werden.
- Wenn Sie Nierenprobleme haben.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / toxische epidermale Nekrolyse (TEN), wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Vandetanib berichtet. Beenden Sie die Anwendung von Caprelsa und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der Symptome im Zusammenhang mit diesen in Abschnitt 4 beschriebenen schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken.

Die Bestimmung des RET-Status Ihres Krebses wird vor Beginn der Behandlung mit Caprelsa erforderlich sein.

Überwachung Ihres Blutbildes und Ihres Herzens:
Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollte Messungen Ihrer Blutspiegel von Kalium, Kalzium, Magnesium und des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) durchführen sowie die elektrische Aktivität Ihres Herzens mit einem Elektrokardiogramm (EKG) überprüfen. Diese Messungen sollten bei Ihnen wie folgt vorgenommen werden:

- vor dem Beginn der Behandlung mit Caprelsa,
- in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Caprelsa,
- 1, 3 und 6 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Caprelsa,
- 12 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Caprelsa,
- danach im Abstand von 3 Monaten,
- wenn Ihr Arzt Ihre Caprelsa-Dosis ändert,
- wenn Sie mit der Einnahme von Arzneimitteln beginnen, die Einfluss auf Ihr Herz haben,
- wenn Ihr Arzt oder Apotheker es Ihnen sagt.

Kinder
Caprelsa sollte nicht bei Kindern unter 5 Jahren angewendet werden.

Einnahme von Caprelsa zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige oder um pflanzliche Arzneimittel handelt. Der Grund dafür ist, dass Caprelsa die Wirkung einiger Arzneimittel beeinflussen kann und einige Arzneimittel auf Caprelsa Einfluss nehmen können.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin, Rifampicin und Moxifloxacin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen)
- Carbamazepin und Phenobarbital (zur Kontrolle von Krampfanfällen)
- Ondansetron (zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen)
- Cisaprid (zur Behandlung von Sodbrennen), Pimozid (zur Behandlung von unkontrollierten wiederholten Bewegungen des Körpers und verbalen Ausbrüchen) und Halofantrin und Lumefantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Methadon (angewendet zur Suchtbehandlung), Haloperidol, Chlorpromazin, Sulpirid, Amisulprid und Zuclopenthixol (zur Behandlung einer psychischen Erkrankung)
- Pentamidin (zur Behandlung von Infektionen)
- Vitamin-K-Antagonisten und Dabigatran, oft als „Blutverdünner“ bezeichnet
- Ciclosporin und Tacrolimus (zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen von Transplantaten), Digoxin (zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag) und Metformin (angewendet, um Ihren Blutzucker zu kontrollieren)
- Protonenpumpenhemmer (zur Behandlung von Sodbrennen)

Sie finden diese Informationen auch in dem Patientenpass, den Sie von Ihrem Arzt erhalten haben. Es ist wichtig, dass Sie diesen Patientenpass bei sich tragen und Ihrem Partner/Ihrer Partnerin oder den Personen, die Sie betreuen, zeigen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, da Caprelsa einem ungeborenen Kind schaden kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen den Nutzen und die Risiken der Einnahme von Caprelsa während dieser Zeit besprechen.
- Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit Caprelsa und mindestens vier Monate nach der letzten Einnahme von Caprelsa zuverlässige Verhütungsmittel anwenden.

Zum Schutz Ihres Babys dürfen Sie während der Behandlung mit Caprelsa nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Seien Sie beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen vorsichtig. Bitte denken Sie daran, dass Caprelsa bei Ihnen Müdigkeit, Schwäche oder verschwommenes Sehen verursachen kann.

3. Wie ist Caprelsa einzunehmen?

Anwendung bei Erwachsenen
Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg pro Tag.

- Nehmen Sie Caprelsa jeden Tag etwa zur gleichen Uhrzeit ein.
- Caprelsa kann zusammen mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Der Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Caprelsa-Tabletten Sie Ihrem Kind geben müssen. Die Caprelsa-Dosis, die Sie Ihrem Kind geben müssen, ist vom Körpergewicht und der Körpergröße Ihres Kindes abhängig. Die tägliche Gesamtdosis bei Kindern darf 300 mg nicht überschreiten. Die Behandlung besteht aus einer Dosis, die entweder einmal täglich, jeden zweiten Tag oder in einem sich wiederholenden 7-Tage-Plan Ihrem Kind gegeben werden soll, wie es im Einnahmeplan von Ihrem Arzt markiert ist. Es ist wichtig, dass Sie das Therapietagebuch benutzen und Ihrem Arzt vorlegen.

Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken
Wenn Sie Schwierigkeiten haben, die Tablette zu schlucken, können Sie sie wie folgt mit Wasser mischen:
- Nehmen Sie ein halb volles Glas mit stillem Wasser (ohne Kohlensäure). Verwenden Sie ausschließlich Wasser, verwenden Sie keine anderen Flüssigkeiten.
- Geben Sie die Tablette ins Wasser.
- Rühren Sie um, bis sich die Tablette im Wasser gleichmäßig verteilt (dispergiert) hat. Dies kann ungefähr 10 Minuten dauern.
- Trinken Sie die Flüssigkeit sofort.

Um sicherzustellen, dass kein Arzneimittel im Glas zurückgeblieben ist, füllen Sie das Glas erneut zur Hälfte mit Wasser und trinken Sie es ebenfalls aus.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken
Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, sprechen Sie immer mit Ihrem Arzt. Möglicherweise rät Ihr Arzt Ihnen, Caprelsa in einer geringeren oder höheren Dosis (z. B. zwei 100-mg-Tabletten oder eine 100-mg-Tablette) einzunehmen. Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise auch andere Arzneimittel, die dazu beitragen, Ihre Nebenwirkungen zu kontrollieren. Die Nebenwirkungen von Caprelsa sind in Abschnitt 4 aufgeführt.

Wenn Sie eine größere Menge von Caprelsa eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Caprelsa als Ihre verschriebene Dosis eingenommen haben, benachrichtigen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf.

Wenn Sie die Einnahme von Caprelsa vergessen haben
Was Sie tun müssen, wenn Sie die Einnahme einer Tablette vergessen haben, hängt davon ab, wie groß die Zeitspanne bis zur nächsten Dosis ist:
- **Wenn die nächste Dosis in 12 Stunden oder später eingenommen werden muss**: Nehmen Sie die ausgelassene Tablette ein, sobald Sie es bemerken. Nehmen Sie die nächste Tablette wie gewohnt ein.
- **Wenn die nächste Dosis in weniger als 12 Stunden eingenommen werden muss**: Lassen Sie die vergessene Dosis außer Acht. Nehmen Sie die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge (zwei Dosen zur selben Zeit) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, rät Ihr Arzt Ihnen möglicherweise, Caprelsa in einer geringeren Dosis einzunehmen. Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise auch andere Arzneimittel, die helfen, Ihre Nebenwirkungen zu kontrollieren.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken – Sie benötigen möglicherweise dringend ärztliche Hilfe:

- Ohnmacht, Schwindel oder Veränderungen im Herzrhythmus. Dies können Anzeichen für eine Veränderung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens sein. Sie treten bei 8 % der Patienten auf, die Caprelsa gegen medullären Schilddrüsenkrebs einnehmen. Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, Caprelsa in einer geringeren Dosis einzunehmen oder die Behandlung mit Caprelsa abzubrechen. Caprelsa wurde gelegentlich mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusveränderungen in Verbindung gebracht.
- Brechen Sie die Anwendung von Caprelsa ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit zentralen Blasen, Hautablösungen, Geschwüre in Mund, Hals, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).
- Schwerer Durchfall.
- Schwere Atemnot oder eine plötzliche Verschlechterung einer bereits bestehenden Atemnot, möglicherweise mit Husten oder hoher Temperatur (Fieber). Dies könnte bedeuten, dass Sie eine Entzündung der Lunge haben, die als „interstitielle Lungenerkrankung“ bezeichnet wird. Diese tritt gelegentlich auf (betrifft bis zu 1 von 100 Behandelten), kann aber lebensbedrohlich sein.
- Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Verwirrtheit oder Konzentrationsschwierigkeiten. Dies können Anzeichen einer Erkrankung sein, die als RPLS (reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom) bezeichnet wird. Die Anzeichen klingen üblicherweise ab, wenn Caprelsa abgesetzt wird. RPLS tritt gelegentlich auf (betrifft bis zu 1 von 100 Behandelten).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bei sich bemerken.

Andere Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten):

- Durchfall. Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise Arzneimittel zur Behandlung des Durchfalls. Wenn die Beschwerden schwerwiegend werden, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Bauchschmerzen.
- Hautausschlag oder Akne.
- Depression.
- Müdigkeit.
- Übelkeit.
- Magenverstimmung (Dyspepsie).
- Nagelerkrankungen.
- Erbrechen.
- Appetitlosigkeit (Anorexie).
- Schwächegefühl (Asthenie).
- Hoher Blutdruck. Ihr Arzt verschreibt Ihnen möglicherweise Arzneimittel zur Behandlung des hohen Blutdrucks.
- Kopfschmerzen.
- Erschöpfung.
- Schlafstörungen (Insomnia).
- Entzündung der Nasengänge.
- Entzündung der Hauptatemwege zur Lunge.
- Infektionen der oberen Atemwege.
- Harnwegsinfektionen.
- Taubheit oder Kribbeln der Haut.
- Missempfindung der Haut.

- Schwindel.
- Schmerzen.
- Durch überschüssige Flüssigkeit hervorgerufene Schwellung (Ödem).
- Steine oder Kalziumeinlagerungen im Harntrakt (Nephrolithiasis).
- Verschwommenes Sehen, einschließlich leichter Veränderungen im Auge, die zu verschwommenem Sehen führen können (Hornhauttrübung).
- Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht. Schützen Sie sich, während Sie Caprelsa einnehmen, indem Sie im Freien stets einen Sonnenschutz benutzen und Kleidung tragen, um zu vermeiden, dem Sonnenlicht ausgesetzt zu sein.

Häufig (betrifft bis zu 1 von 10 Behandelten):
- Austrocknung.
- Starker Bluthochdruck.
- Gewichtsverlust.
- Schlaganfall oder andere Erkrankungen aufgrund von Mangeldurchblutung des Gehirns.
- Ausschlag an Händen und Füßen (Hand-Fuß-Syndrom).
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis).
- Mundtrockenheit.
- Lungenentzündung.
- Giftstoffe im Blut als Komplikation einer Infektion.
- Grippe.
- Entzündung der Harnblase.
- Entzündung der Nasennebenhöhlen.
- Entzündung des Kehlkopfes (Larynx).
- Follikelentzündung, insbesondere der Haarfollikel.
- Eiterbeule.
- Pilzinfektion.
- Niereninfektion.
- Verlust von Körperflüssigkeit (Dehydratation).
- Angst.
- Zittern.
- Schläfrigkeit.
- Ohnmacht.
- Gefühl des Schwankens.
- Erhöhter Druck im Auge (Glaukom).
- Blutiger Husten.
- Entzündung des Lungengewebes.
- Schluckbeschwerden.
- Verstopfung.
- Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis).
- Blutung im Magen-Darm-Trakt.
- Gallensteine (Cholelithiasis).
- Schmerzhaftes Wasserlassen.
- Nierenversagen.
- Häufiges Wasserlassen.
- Dringendes Bedürfnis, Wasser zu lassen.
- Fieber.
- Nasenbluten (Epistaxis).
- Augentrockenheit.
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis).
- Visuelle Störungen.
- Sehen von Lichteffekten (Halo-Vision).
- Sehen von Lichtblitzen (Fotopsie).
- Erkrankung der Hornhaut des Auges (Keratopathie).

- Eine Form des Durchfalls (Kolitis).
- Haarausfall am Kopf oder Körper (Alopezie).
- Geschmacksstörungen (Dysgeusie).

Gelegentlich (betrifft bis zu 1 von 100 Behandelten):
- Herzschwäche.
- Blinddarmentzündung (Appendizitis).
- Bakterielle Infektion.
- Entzündung von Divertikeln (kleine ausgebeulte „Taschen“, die sich in Ihrem Verdauungstrakt bilden können).
- Bakterielle Hautinfektion.
- Abszess der Bauchwand.
- Mangelernährung.
- Unwillkürliche Muskelkontraktionen (Konvulsionen).
- Schneller Wechsel von Muskelkontraktion und -entspannung (Klonus).
- Hirnschwellung.
- Trübung der Augenlinse.
- Störungen von Herzfrequenz und -rhythmus.
- Ausfall der Herzfunktion.
- Verschlechterung der einwandfreien Lungenfunktion.
- Lungenentzündung aufgrund des Einatmens von Fremdkörpern in Ihre Lunge.
- Darmverschluss.
- Darmdurchbruch.
- Unfähigkeit, Ihren Stuhlgang zu kontrollieren.
- Unnormale Farbe des Urins.
- Mangelnde Harnausscheidung.
- Schlechte Wundheilung.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).
- Blasenbildung auf der Haut (bullöse Dermatitis).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen).
- Absterben von Knochengewebe aufgrund verminderter Durchblutung (Osteonekrose, Osteonekrose des Kiefers).
- Rötliche, nicht erhabene, zielscheibenähnliche oder kreisförmige Flecken am Rumpf, oft mit zentralen Blasen, Hautablösungen, Geschwüre in Mund, Hals, Nase, Genitalien und Augen, denen Fieber und grippeähnliche Symptome vorausgehen können. Diese schweren Hautausschläge können potenziell lebensbedrohlich sein (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).
- Eine Hautreaktion, die rote Punkte oder Flecken auf der Haut verursacht, die wie eine Zielscheibe oder ein „Bulls-Eye“ aussehen können, mit einem dunkelroten Zentrum, das von blasseren roten Ringen umgeben ist (Erythema multiforme).

Die folgenden Nebenwirkungen können sich bei ärztlichen Untersuchungen zeigen:
- Eiweiß oder Blut in Ihrem Urin (nachgewiesen in einem Urintest).
- Herzrhythmusveränderungen (nachgewiesen im EKG). Ihr Arzt rät Ihnen möglicherweise, Caprelsa abzusetzen oder Caprelsa in einer geringeren Dosis zu nehmen.
- Funktionsstörungen Ihrer Leber- oder Bauchspeicheldrüse (nachgewiesen in einem Bluttest). Dies verursacht gewöhnlich keine Beschwerden, doch Ihr Arzt wird die Abweichungen möglicherweise überwachen.
- Erniedrigte Kalziumspiegel in Ihrem Blut. Ihr Arzt muss Ihnen möglicherweise Schilddrüsenhormone verschreiben oder die bestehende Behandlung mit Schilddrüsenhormonen ändern.
- Erniedrigte Kaliumspiegel in Ihrem Blut.

- Erhöhte Kalziumspiegel in Ihrem Blut.
- Erhöhte Glucosespiegel in Ihrem Blut.
- Erniedrigte Natriumspiegel in Ihrem Blut.
- Verminderte Schilddrüsenfunktion.
- Erhöhte Anzahl von roten Blutkörperchen in Ihrem Blut.

Informieren Sie bitte **unverzüglich** Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Caprelsa aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Caprelsa enthält
- Der Wirkstoff ist Vandetanib. Jede Tablette enthält 100 oder 300 mg Vandetanib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Povidon (K29–32), Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol (300) und Titandioxid (E 171).

Wie Caprelsa aussieht und Inhalt der Packung
Caprelsa 100 mg ist eine weiße, runde Filmtablette mit der Prägung „Z100“ auf einer Seite.
Caprelsa 300 mg ist eine weiße, ovale Filmtablette mit der Prägung „Z300“ auf einer Seite.

Caprelsa ist in Blisterpackungen mit 30 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Hersteller

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

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.