

Caprelsa

M R F

Sanofi AB

Filmdragerad tablett 100 mg

(rund, bikonvex, vit, filmdragerad, märkt "Z100" på ena sidan)

Proteinkinashämmare, övriga cytostatiska, cytotoxiska medel

Aktiv substans:

Vandetanib

ATC-kod:

L01EX04

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Caprelsa filmdragerad tablett 100 mg och 300 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-11.

Indikationer

Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoidcancer (MTC) med RET (Rearranged during

Transfection)-mutation hos patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Caprelsa är indicerat hos vuxna samt barn och ungdomar från 5 års ålder.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Medfött långt QTc-syndrom.
- Patienter med ett QTc-intervall på över 480 ms.
- Samtidig användning av vandetanib med följande läkemedel som är också kända att förlänga QTc-intervallet och/eller framkalla torsades de pointes: arsenik, cisaprid, intravenös (IV) erytromycin, toremifen, mizolastin, moxifloxacin, klass IA och III antiarytmika (se avsnitt Interaktioner).
- Amning (se avsnitt Graviditet).

Dosering

Behandlingen ska inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av MTC och cancerläkemedel och med kompetens att tolka elektrokardiogram (EKG).

RET (Rearranged during Transfection)-mutationsstatus

Baserat på tillgängliga data bedöms aktiviteten av Caprelsa vara otillräcklig hos patienter som inte har en identifierad RET-mutation. Förekomst av RET-mutation ska därför bekräftas med en validerad testmetod innan behandling med Caprelsa påbörjas. Fastställande av RET-mutationsstatus bör om möjligt ske i vävnadsprov som tas vid behandlingsstart hellre än i vävnadsprov taget vid tidpunkten för diagnos.

Dosering för vuxna patienter med MTC

Den rekommenderade doseringen är 300 mg dagligen, som intas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Om patienten missar att ta en dos ska den tas så snart patienten upptäcker detta. Om det är mindre än 12 timmar tills nästa dos ska tas ska patienten inte ta den uteblivna dosen. Patienter ska inte ta dubbla doser (två doser samtidigt) för att kompensera för glömd dos.

Dosjusteringar för vuxna patienter med MTC

QTc-intervall ska noggrant utvärderas före initiering av behandling. I händelse av CTCAE grad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) toxicitet eller högre eller vid förlängning av QTc-intervall i EKG ska doseringen med vandetanib åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med reducerad dos när toxiciteten har avklingat eller förbättrats till CTCAE grad 1 (se avsnitt Varningar och försiktighet). Den dagliga dosen på 300 mg kan sänkas till 200 mg (två 100 mg tabletter) och därefter till 100 mg om nödvändigt. Patienten måste övervakas på lämpligt sätt. Eftersom halveringstiden är 19 dagar kan biverkningar, inklusive ett förlängt QTc-intervall, inte vara snabbt avhjälpda (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering för pediatrika patienter med MTC

Dosering för pediatrika patienter ska baseras på kroppsytan (BSA) i mg/m^2 . Pediatrika patienter som behandlas med Caprelsa och patienternas vårdgivare måste få doseringsguiden och informeras

om den korrekta dosen som ska tas med originalförskrivningen och för varje efterföljande dosjustering. Rekommenderade doseringsregimer och dosjusteringar visas i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsnomogram för pediatrika patienter med MTC

BSA (m ²)	Startdos (mg) ^a	Dosökning (mg) ^b vid god tolerans efter 8 veckors startdos	Dosminskning (mg) ^c
0,7 - <0,9	100 varannan dag	100 per dag	-
0,9 - <1,2	100 per dag	7-dagars schema: 100-200-100-200-100-200-100	100 varannan dag
1,2 - <1,6	7-dagars schema: 100-200-100-200-100-200-100	200 per dag	100 per dag
≥1,6	200 per dag	300 per dag	7-dagars schema: 100-200-100-200-100-200-100

^a Startdosen är den dos som behandlingen ska initieras på

^b Högre vandetanibdoser än 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter

^c Patienter med en negativ reaktion som kräver dosreduktion ska sluta ta vandetanib under minst en vecka. Dosering kan därefter

återupptas med en minskad dos efter full återhämtning från negativa reaktioner

Dosjusteringar för pediatrika patienter med MTC

- I händelse av CTCAE grad 3 toxicitet eller högre eller vid förlängning av QTc-intervall i EKG,
- ska doseringen med vandetanib åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med reducerad dos när toxiciteten har avklingat eller förbättrats till CTCAE grad 1.
- Patienter som är på startdosen (^a i tabell 1), ska börja om med den reducerade dosen (^c i tabell 1).
- Patienter som är på den ökade dosen (^b i tabell 1), ska börja om med startdosen (^a i tabell 1). I händelse av CTCAE grad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) toxicitet eller högre eller vid förlängning av QTc-intervallet i EKG ska doseringen med Caprelsa åtminstone tillfälligt avbrytas och återupptas med reducerad dos (^c i tabell 1) när toxiciteten har avklingat eller förbättrats till CTCAE grad 1.
- Om ytterligare händelse med CTCAE grad 3 toxicitet eller högre eller förlängning av QTc-intervallet i EKG uppstår ska dosering med vandetanib avbrytas permanent.

Patienten måste övervakas på lämpligt sätt. Eftersom halveringstid en är 19 dagar kan biverkningar, inklusive ett förlängt QTc-intervall, inte vara snabbt avhjälpta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varaktighet

Vandetanib kan administreras till sjukdomsprogression eller tills nyttan med fortsatt behandling inte längre uppväger dess risker där bedömning får göras med hänsyn till biverkningarnas svårighetsgrad (se avsnitt Biverkningar) i förhållande till graden av klinisk stabilisering av tumörstatus.

Särskilda patientpopulationer

Pediatrisk population:

Caprelsa ska inte ges till barn under 5 år. Caprelsas säkerhet och effekt för barn under 5 år har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.

Det finns ingen erfarenhet av pediatrika patienter med ärftlig MTC under 9 års ålder (se avsnitt Farmakodynamik). Patienter i åldern 5-18 år ska doseras enligt nomogrammet i tabell 1.

Vandetanibdoser över 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

Äldre:

Ingen justering av startdosen behövs för äldre patienter. Kliniska data avseende vandetanib hos patienter över 75 år med MTC är begränsade.

Nedsatt njurfunktion hos vuxna patienter med MTC:

En farmakokinetisk studie hos frivilliga försökspersoner med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion visar att exponering för vandetanib efter en enkeldos ökar med upp till 1,5; 1,6 respektive 2 gånger hos patienter med lindrigt, måttligt (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min) och svårt (clearance under 30 ml/min) nedsatt njurfunktion vid baslinjen (se avsnitt Farmakokinetik). Kliniska data antyder att ingen förändring av startdosen behövs för patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.

Det finns begränsade data med 300 mg hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som visar att dosen behövde sänkas till 200 mg hos 5 av 6 patienter eftersom de fick QT-förlängning som biverkning. Startdosen ska reduceras till 200 mg för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion, säkerhet och effekt har emellertid inte fastställts med 200 mg (se avsnitt Varningar och försiktighet). Vandetanib rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eftersom data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion är begränsade och säkerhet och effekt inte har fastställts.

Nedsatt njurfunktion hos pediatrika patienter med MTC:

Det finns ingen erfarenhet av att använda vandetanib hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion. Med tanke på data som finns tillgängliga från vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

- Ingen förändring av startdosen rekommenderas för pediatrika patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion.
- Den reducerade dosen som anges i tabell 1 ska användas för pediatrika patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det krävs att patienter hanteras individuellt av läkaren, särskilt barn med lågt BSA.
- Vandetanib rekommenderas inte till pediatrika patienter med gravt nedsatt njurfunktion

Nedsatt leverfunktion:

Vandetanib rekommenderas inte för användning till pediatrika och vuxna patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin mer än 1,5 gånger högre än den övre gränsen för referensområdet (ULRR - upper limit of reference range), detta kriterium gäller inte för

patienter med Gilberts sjukdom och alaninaminotransferas (ALT), aspartataminotransferas (AST) eller alkaliskt fosfatas (ALP) mer än 2,5 gånger högre än ULRR, eller mer än 5,0 gånger högre än ULRR, om det av läkaren bedöms vara relaterat till levermetastaser), eftersom det finns begränsade data från patienter med nedsatt leverfunktion, samt att säkerhet och effekt inte fastställts (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetiska data från frivilliga indikerar att startdosen inte behöver ändras för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Administreringssätt

Caprelsa är för oral användning. För patienter som har svårt att svälja kan vandetanib-tabletterna lösas upp i ett halvt glas ej kolsyrat dricksvatten. Inga andra vätskor ska användas. Släpp ned tabletten, utan att krossa den, i vattnet och rör tills den har lösts upp (ca 10 minuter). Lösningen ska drickas omedelbart. Eventuella rester i glaset ska blandas med ett halvt glas vatten och drickas upp. Vätskan kan också administreras med nasogastrisk sond eller gastrostomison.

Varningar och försiktighet

Med anledning av riskerna är det viktigt att begränsa behandling med vandetanib till patienter som är i stort behov av behandlingen, dvs. med ett symtomatiskt-aggressivt förlopp av sjukdomen. Varken symtomatisk sjukdom eller progressiv sjukdom är ensamt tillräckligt för att påverka behovet av behandling med vandetanib. Förändringshastigheten av biomarkörnivåer som t.ex. kalcitonin och/eller carcinoembryonalt antigen (CEA) liksom förändringshastigheten av tumörstorlek under vaksam väntan kan

bidra till att både identifiera patienter i behov av behandling och att välja det optimala tillfället att påbörja behandling med vandetanib.

QTc-förlängning och torsades de pointes

Vid en dos på 300 mg associeras vandetanib med en betydande och koncentrationsberoende förlängning av QTc-intervallet (medelvärde 28 ms, median 35 ms). De första QT-förlängningarna uppstod oftast under de 3 första månaderna av behandlingen, men fortsatte att debutera efter denna tid. Halveringstiden för vandetanib (19 dagar) gör denna QTc-förlängning särskilt problematisk (se avsnitt Biverkningar). Med en dos på 300 mg per dag vid MTC observerades en QTc-förlängning till över 500 ms i EKG hos 11 % av patienterna i en fas III-studie. Den observerade EKG QTc-förlängning förefaller vara dosberoende. Fall av torsades de pointes och ventrikulär takykardi har mindre vanligtvis rapporterats hos patienter som behandlats med vandetanib 300 mg dagligen. Risken för torsades de pointes kan öka hos patienter med elektrolytobalans (se avsnitt Biverkningar).

Behandling med vandetanib får inte påbörjas hos patienter vars QTc-intervall är större än 480 ms. Vandetanib ska inte ges till patienter med torsades de pointes i anamnesen. Vandetanib har inte studerats på patienter med ventrikulära arytmier eller nyligen genomgången hjärtinfarkt.

Ett EKG samt serumnivåer av kalium, kalcium och magnesium och tyreoidastimulerande hormon (TSH) ska tas vid behandlingsstart, efter 1, 3, 6 och 12 veckor och sedan var 3:e månad i minst ett år efter att behandlingen påbörjades. Detta kontrollschema ska tillämpas under perioden efter dosminskning p.g.a.

QTc-förlängning och efter behandlingsavbrott på över två veckor. EKG och blodprover ska också tas när det är kliniskt indicerat under och efter behandlingsperioden. Frekvent EKG-kontroll av QTc-intervallet ska fortsätta.

Serumkaliumnivån, serummagnesium och serumkalcium ska hållas inom normalt intervall för att minska risken för QTc-förlängning. Ytterligare kontroll av QTc-intervallet, liksom kontroll av elektrolyter och njurfunktion är nödvändiga särskilt om diarré uppstår eller förvärras, uttorkning, elektrolytobalans och/eller nedsatt njurfunktion. Om QTc-intervallet ökar markant men förblir under 500 ms bör kardiologisk rådgivning inhämtas.

Administrering av vandetanib tillsammans med substanser som är kända att förlänga QTc-intervallet i EKG är kontraindicerat eller inte rekommenderat (se avsnitt Kontraindikationer och Interaktioner).

Samtidig användning av vandetanib med ondansetron är inte rekommenderat (se avsnitt Interaktioner).

Patienter som utvecklar enstaka värde med QTc-intervall ≥ 500 ms ska avbryta behandling med vandetanib. Doseringen kan återupptas med en reducerad dos efter att det bekräftats att QTc-intervallet har återgått till samma värde som före behandlingen och efter att korrigering av eventuell elektrolytobalans har skett.

Posterioert reversibelt encefalopati-syndrom, PRES (reversibelt posterioert leukoencefalopati syndrom-RPLS)

PRES är ett syndrom med subkortikalt vasogent ödem som diagnostiseras med magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan,

har observerats vid behandling med vandetanib i kombination med kemoterapi. PRES har även observerats hos patienter som får vandetanib som monoterapi. Syndromet ska övervägas som diagnos hos alla patienter som uppvisar tecken på krampanfall, huvudvärk, synrubbningar, förvirring eller förändrad mental funktion. MRT av hjärnan ska utföras på alla patienter som uppvisar tecken på krampanfall, förvirring eller förändrad mental funktion.

Svåra kutana biverkningar (SCAR) och andra hudreaktioner

SCAR, inklusive toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i anslutning till behandling med vandetanib. I samband med förskrivningen bör patienter underrättas om tecknen och symtomen samt övervakas noggrant för att upptäcka hudreaktioner. Vid misstanke om SJS eller TEN bör behandlingen med vandetanib avbrytas och patienten hänvisas till en specialistenhet för utvärdering och behandling. Om SJS eller TEN bekräftas, bör behandlingen med vandetanib upphöra permanent och en alternativ behandling övervägas (om det är lämpligt).

Fotosensitivitetsreaktioner har observerats hos patienter som fått vandetanib. Försiktighet bör iakttas avseende solexponering genom användning av skyddande kläder och/eller solskyddskräm på grund av risken för fototoxiska reaktioner i samband med behandling med vandetanib.

Lindriga till måttliga hudreaktioner kan hanteras med symtomatisk behandling eller genom dosreduktion eller dosavbrott.

Diarré

Diarré är ett sjukdomsrelaterat symtom liksom en känd biverkning av vandetanib. Rutinmässig behandling med medel mot diarré rekommenderas. QTc och serumelektrolyter ska övervakas med tätare intervall. Om svår diarré (CTCAE grad 3-4) utvecklas bör behandlingen med vandetanib avbrytas tills diarrén avtar. Vid förbättring bör behandlingen återupptas med reducerad dos (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Blödning

Försiktighet bör vidtas vid administrering av vandetanib hos patienter med hjärnmetastaser, då intrakranial blödning har rapporterats.

Hjärtsvikt

Hjärtsvikt har observerats hos patienter som fått vandetanib. Det kan bli nödvändigt att tillfälligt eller definitivt avbryta behandlingen hos patienter med hjärtsvikt. Tillståndet kan vara icke-reversibelt vid avbrytandet av vandetanib behandlingen. Några fall har haft dödlig utgång.

Hypertoni

Hypertoni, inklusive akut hypertoni, har observerats hos patienter som behandlas med vandetanib. Patienter ska kontrolleras avseende hypertoni på lämpligt sätt. Om högt blodtryck inte kan kontrolleras medicinskt ska behandlingen med vandetanib inte återupptas förrän blodtrycket är medicinskt kontrollerat. Det kan bli nödvändigt att reducera dosen (se avsnitt Biverkningar).

Sårläkningskomplikationer

Inga formella studier har utförts vad gäller vandetanib och påverkan på sårläkning. Försämrade sårläkning kan inträffa hos

patienter som behandlas med VEGF-hämmare och har rapporterats hos patienter som behandlats med vandetanib. Även om underlaget för bedömning av optimal längd av behandlingsuppehåll före planerad operation är mycket begränsat, bör tillfälligt behandlingsuppehåll under minst 4 veckor före elektiv kirurgi övervägas baserat på individuell nytta-risk. Beslut att återuppta behandling med vandetanib efter ett större kirurgiskt ingrepp ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan vandetanib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har rapporterats hos patienter som behandlats med vandetanib (se avsnitt Biverkningar Biverkningar). Dosuppehåll, -justeringar och -avbrott kan vara nödvändiga (se avsnitt Dosering).

Exponeringen för vandetanib är ökad hos patienter med nedsatt njurfunktion. Startdosen av vandetanib ska minskas till 200 mg hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 30 till < 50 ml/min) och QT-intervallet ska övervakas noggrant.

Vandetanib rekommenderas inte för användning till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (clearance mindre än 30 ml/min) (se avsnitt Dosering, Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Det finns ingen tillgänglig information om patienter med njursjukdom i slutstadium som kräver dialys.

Nedsatt leverfunktion

Vandetanib rekommenderas inte för användning till patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin högre än 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eftersom data från patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade och säkerhet och effekt inte har fastställts. Farmakokinetiska data från frivilliga antyder att ingen förändring av startdosen behövs för patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Förhöjning av alaninaminotransferasnivåer

Förhöjningar av alaninaminotransferasnivåer är vanliga hos patienter som behandlas med vandetanib. Vanligtvis avtar ökningarna under pågående behandling medan hos några avtar ökningarna 1-2 veckor efter behandlingsavbrott. Regelbunden kontroll avseende alaninaminotransferas rekommenderas.

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom (ILD) har observerats hos patienter som fått vandetanib, i vissa fall med dödlig utgång. Om en patient uppvisar luftvägssymtom som andnöd, hosta och feber ska behandlingen med vandetanib avbrytas och patienten omedelbart undersökas. Om ILD bekräftas ska behandlingen med vandetanib avbrytas definitivt och patienten behandlas på lämpligt sätt.

CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av vandetanib och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, johannesört, karbamazepin och fenobarbital) ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Kalcitonin lägre än 500 pg/ml

Fördelarna med vandetanib hos patienter med kalcitonin lägre än 500 pg/ml har inte fastställts och därför ska användning till patienter med kalcitonin < 500 pg/ml noggrant övervägas på grund av de behandlingsrelaterade riskerna med vandetanib.

Pediatrisk population

Baserat på längdmätningar vid alla besök, uppvisade alla barn och ungdomar i en pediatrisk studie linjär tillväxt under behandling med vandetanib. Men långsiktiga säkerhetsdata hos pediatriska patienter finns inte tillgängliga.

Patientinformationskort

Alla som ordinerar Caprelsa måste vara förtrogna med informationen för sjukvårdspersonal och riktlinjer för behandlingen. Förskrivaren måste diskutera riskerna av behandlingen med Caprelsa med patienten. Patienten kommer att få ett patientinformationskort vid varje förskrivning.

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Effekten av vandetanib på andra läkemedel

Hos friska försökspersoner påverkades inte exponeringen för midazolam (CYP3A4-substrat) när det gavs tillsammans med en engångsdos av vandetanib på 800 mg.

Vandetanib är en hämmare av organisk katjontransportör 2 (OCT2). Hos friska försökspersoner med vildtyp av OCT2 ökade $AUC_{(0-t)}$ och C_{max} för metformin (OCT2-substrat) med 74 % respektive 50 % och njurclearance (CL_R) av metformin minskade med 52 % när det gavs tillsammans med vandetanib. Lämplig klinisk övervakning och/eller laboratorieövervakning rekommenderas för patienter som får metformin och vandetanib samtidigt, och sådana patienter kan behöva få en lägre dos av metformin.

Hos friska försökspersoner ökade $AUC_{(0-t)}$ och C_{max} för digoxin (P-glykoprotein, P-gp-substrat) med 23 % respektive 29 % när det gavs tillsammans med vandetanib på grund av P-gp-hämning av vandetanib. Vidare kan digoxins bradykardiska effekt öka risken för att vandetanib ska ge förlängt QTc-intervall och Torsade de Pointes. Därför rekommenderas lämplig klinisk övervakning (t.ex. EKG) och/eller laboratorieövervakning för patienter som får digoxin och vandetanib samtidigt, och sådana patienter kan behöva få en lägre dos av digoxin. (Beträffande vandetanib-övervakning, se avsnitt Dosering, Dosering och administreringssätt och avsnitt Varningar och försiktighet, Varningar och försiktighet).

När det gäller andra P-gp-substrat såsom dabigatran, rekommenderas klinisk övervakning om de ges i kombination med vandetanib.

Effekten av andra läkemedel på vandetanib

Hos friska försökspersoner sågs ingen kliniskt signifikant interaktion mellan vandetanib (en engångsdos på 300 mg) och den potenta CYP3A4-hämmaren itrakonazol (upprepade doser på 200 mg en gång dagligen). Hos friska manliga försökspersoner

minskade exponeringen för vandetanib med 40 % när det gavs tillsammans med den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin. Administrering av vandetanib tillsammans med potenta CYP3A4-inducerare bör undvikas.

Hos friska försökspersoner minskade $C_{\max}$ för vandetanib med 15 %, medan $AUC_{(0-t)}$ för vandetanib inte påverkades när de gavs tillsammans med omeprazol. Varken $C_{\max}$ eller $AUC_{(0-t)}$ för vandetanib påverkades när det gavs tillsammans med ranitidin. Därför krävs ingen förändring av dosen vandetanib när vandetanib ges tillsammans med antingen omeprazol eller ranitidin.

Farmakodynamiska interaktioner

Biliär utsöndring av oförändrad vandetanib är en av utsöndringsvägarna för vandetanib. Vandetanib är inte ett substrat för MRP2 (multidrug resistance protein 2), Pgp (p-glykoprotein) eller BCRP (breast cancer resistance protein).

Läkemedel kända för att förlänga QTc-intervallet

Vandetanib har påvisats förlänga QTc-intervallet i EKG. Torsades de pointes har sällsynt rapporterats. Därför är samtidig användning av vandetanib och läkemedel som är kända att förlänga QTc-intervall et och/eller inducera torsades de pointes antingen kontraindicerat eller inte rekommenderat beroende på befintlighet av alternativa behandlingsmöjligheter.

- Kombinationer som är kontraindicerade (se avsnitt Kontraindikationer): Cisaprid, intravenös (IV) erytromycin, toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsenik, klass I A and III antiarytmika

- Kombinationer som inte rekommenderas: Metadon, haloperidol, amisulprid, klorpromazin, sulpirid, zuklopentixol, halofantrin, pentamidin och lumefantrin.

Om det inte finns något lämpligt behandlingsalternativ kan kombinationer som inte rekommenderas ändå kombineras med vandetanib om det görs ytterligare kontroll av QTc-intervallet, utvärdering av elektrolyter och ytterligare kontroll vid fall av debut eller förvärrad diarré.

Resultat från en farmakodynamisk och farmakokinetisk interaktionsstudie visade att samtidig administrering med ondansetron till friska patienter verkade ha liten effekt på farmakokinetiken för vandetanib, men hade en liten additiv effekt på förlängningen av QTc-intervallet med ungefär 10 ms. Samtidig användning av ondansetron med vandetanib rekommenderas därför inte. Om ondansetron administreras tillsammans med vandetanib ska serumelektrolyter och EKG kontrolleras noggrant och aggressiv hantering av avvikelser är nödvändig.

Vitamin K-antagonister

På grund av ökad trombotisk risk hos patienter med cancer används antikoagulantia frekvent. Med hänsyn till den höga intraindividuell variabiliteten avseende responsen på antikoagulantia, och möjlig interaktion mellan vitamin K-antagonister och kemoterapi, rekommenderas en tätare övervakning av INR (International Normalised Ratio) hos patienter som behandlas med vitamin K-antagonister.

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i minst fyra månader efter den sista dosen.

Graviditet

Data om användningen av vandetanib under graviditet är begränsad. Som förväntat, utifrån dess farmakologiska verkan, har vandetanib uppvisat betydande effekter i alla reproduktionssteg hos honråttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Om vandetanib används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med vandetanib, ska patienten bedömas avseende potentiell risk för fosterskador eller missfall. Behandlingen av den gravida kvinnan ska endast fortgå om den potentiella fördelen för modern överväger risken för fostret.

Amning

Det finns inga data om användning av vandetanib hos ammande kvinnor. Vandetanib och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk från råttor och har hittats i plasma från ungarna efter dosering till diande råttor (se Prekliniska uppgifter).

Amning är kontraindicerat under behandling med vandetanib.

Fertilitet

Hos hanråttor hade vandetanib ingen effekt på fertiliteten medan fertiliteten hos honråttor försämrades (se Prekliniska uppgifter).

Reproduktionseffekter hos pediatrika patienter som behandlas med vandetanib är okänt.

Trafik

Inga studier om effekterna av vandetanib avseende förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Däremot har extrem trötthet och suddigt seende rapporterats och patienter som upplever sådana symtom ska iaktta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna som rapporterats har varit diarré, utslag, illamående, hypertoni och huvudvärk.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har identifierats vid kliniska studier med patienter som behandlades med vandetanib för MTC och efter marknadsintroduktion. I tabell 2 anges biverkningar enligt CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences), efter organsystemklass enligt MedDRA System Organ Class (SOC) och på föredragen term-nivå och därefter efter frekvens.

Biverkningsfrekvens definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar och organsystemklass

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>	Nasofaryngit, bronkit, övre luftvägsinfektion	Pneumoni, sepsis, influensa, cystit, sinusit, laryngit,	Appendicit, stafylokockinfektion, divertikulit, celluli	

	tioner, urinvägsinfektioner	follikulit, furunkel, svampinfektion, pyelonefrit	t, bukväggsabscess	
<i>Endokrina systemet</i>		Hypotyreos		
<i>Metabolism och nutrition</i>	Minskad aptit, hypokalcemi	Hypokalemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, dehydrering, hyponatremi	Malnutrition	
<i>Psykiska störningar</i>	Insomni, depression	Oro		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk, parestesi, dysestesi, yrsel	Tremor, letargi, medvetslöshet, balansstörningar, dysgeusi	Våldsamma muskelryckningar, klonus, hjärnödem	
<i>Ögon</i>	Dimsyn, korneala strukturförändringar (inklusive korneala avlagringar	Synförsämring, haloeffekt, fortopsi, glaukom, konjunktivit, ögontorrhet, keratopati	Katarakt, ackommodationsstörningar	

	och kornealopaci tet)			
<i>Hjärtat</i>	Förlängning av QTc-inter vallet (*) (**)		Hjärtsvikt, ak ut hjärtsvikt, frekvens- och rytmstörning ar, ledningsstör ningar i hjärtat, ventr ikulär arytm i och hjärtstillestå nd	
<i>Blodkärl</i>	Hypertoni	Akut hypertoni, ischemiska cerebrovask ulära tillstånd		Aneurysmer och arteriella dissektioner
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		Näsblödning, hemoptys, p neumonit	Andningssvik t, aspirationsp neumoni	
<i>Magtarmkanalen</i>	Buksmäta, diarré, illamående, kräkningar, dyspepsi	Kolit, muntor rhet, stomati t, dysfagi, förstoppning , gastrit, gas	Pankreatit, p eritonit, ileus ,	

		trointestinal blödning	tarmperforat ion, fekal ink ontinens	
<i>Lever och gallvägar</i>		Kolelitis		
<i>Hud och sub kutan vävnad</i>	Ljuskänsligh etsreaktion, utslag och andra hudreaktion er (inklusive akne, torr hud, dermati t, pruritus), nagelsjukdo mar	Palmoplantar erytrodysest esi-syndrom, alopeci	Bullös derma tit	Stevens-Joh nsons syndrom/ To xisk epidermal nekrolys (***), erythema multiforme
<i>Njurar och urinvägar</i>	Proteinuri, n efrolitis	Dysuri, hem aturi, njursvi kt, pollakuri, urinträngnin gar	Kromaturi, a nuri	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreri ngsstället</i>	Asteni, extrem trötthet, smärta, öde m	Pyrex	Försämr ad sår läkning	
<i>Undersökni ngar</i>	Förlängt QTc -intervall	Förhöjda serumkonce ntrationer av ALAT och AS	Hemoglobinö kning, ökad serumamyla s	

		AT, viktninskning, förhöjt kreatinin i blod		
* 13,4 % av patienterna som fick vandetanib hade QTc-intervaller (Bazetts) på ≥ 500 ms jämfört med 1,0 % av patienterna som fick placebo. QTcF-förlängningen var > 20 ms hos över 91 % av patienterna, > 60 ms hos 35 %, > 100 ms hos 1,7 %. Åtta procent av patienterna fick sänka dosen p.g.a. QTc-förlängning. ** Inklusive två dödsfall hos patienter med QTc-intervaller på > 550 ms (ett p.g.a. sepsis och ett p.g.a. hjärtsvikt) *** Se avsnitt Varningar och försiktighet				

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar som torsades de pointes, interstitiell lungsjukdom (ibland med dödlig utgång) och PRES (RPLS) har uppstått hos patienter som fått monoterapibehandling med vandetanib. Dessa biverkningar förväntas vara mindre vanliga hos patienter som får vandetanib för MTC.

Okulära biverkningar som suddigt seende är vanliga hos patienter som fått vandetanib för MTC. Vid kontrollundersökningar med spaltlampa har korneal opacitet (vortexkeratopati) avslöjats hos behandlade patienter. Emellertid krävs inte rutinmässiga undersökningar med spaltlampa av patienter som får vandetanib.

Vid olika exponeringstider ökade medianvärdet för hemoglobinnivåerna hos patienter som behandlades med vandetanib med 0,5-1,5 g/dl jämfört med baslinjen.

Pediatrisk population

Pediatriska data från kliniska prövningar med vandetanib i MTC (se avsnitt Farmakodynamik) som erhållits under läkemedelsutveckling är begränsad till 16 patienter i åldern 9 till 17 år med ärftlig medullär sköldkörtelcancer (Studie IRUSZACT0098). Trots att studien är liten på grund av att det är sällsynt med MTC hos barn, anses den vara representativ för målgruppen. Säkerhetsfynden i denna studie överensstämmer med vandetanibs säkerhetsprofil hos vuxna patienter med MTC. Långsiktiga säkerhetsdata hos barn finns inte tillgängliga.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig i händelse av överdosering av vandetanib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts. Ökad frekvens och ökad svårighetsgrad av några biverkningar som utslag, diarré och hypertoni observerades vid multipla doser på 300 mg och högre i studier på friska frivilliga och patienter. Risken att QTc-förlängning och torsades de pointes

uppstår ska också övervägas. Vandetanibdoser över 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

Biverkningar förenade med överdosering ska behandlas symtomatiskt. I synnerhet svår diarré måste behandlas på lämpligt sätt. I händelse av överdosering måste ytterligare dosering avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas för att säkerställa att inte någon biverkning uppstått, dvs. EKG inom 24 timmar för att fastställa QTc-förlängning. Biverkningar som är förknippade med överdosering kan finnas kvar under en längre tid på grund av den långa halveringstiden för vandetanib (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Vandetanib är en potent hämmare av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor-2 (VEGF-2, även kallad KDR [kinase insert domain containing receptor]), epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR) och RET-tyrosinkinaser. Vandetanib är även en submikromolär vaskulär endotelial receptor-3 tyrosinkinashämmare.

Vandetanib hämmar VEGF-stimulerad endotelial cellmigration, cellproliferation, cellöverlevnad och bildandet av nya blodkärl i *in vitro*-modeller av angiogenes. Vandetanib hämmar dessutom EGF (epidermal tillväxtfaktor)-stimulerat tyrosinkinas hos EGF-receptorn i tumörceller och endoteliala celler. Vandetanib hämmar EGFR-beroende cellproliferation och cellöverlevnad *in vitro*.

Vandetanib hämmar även vildtyper och majoriteten av muterade, aktiverade former av RET och i betydande grad proliferationen av MTC-cellinjer *in vitro*.

In vivo-administrering av vandetanib reducerade tumörens cellinducerade angiogenes, tumörkärlets permeabilitet och densiteten i tumörens mikrokärl och hämmade tumörtillväxten i humana xenografttumörmodeller hos atymiska möss. Vandetanib hämmade även tillväxten av MTC-xenografttumörer *in vivo*.

Den exakta verkningsmekanismen för vandetanib vid lokalt framskriden eller metastatisk MTC är okänd.

Klinisk effekt hos vuxna

Kliniska data från MTC

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (Studie 58) utfördes för att påvisa säkerhet och effekt hos vandetanib 300 mg jämfört med placebo. Studien omfattade 331 patienter med icke-resecerbar lokalt framskriden eller metastaserande MTC. Endast patienter med kalcitonin ≥ 500 pg/ml (konventionella enheter) eller $\geq 146,3$ pmol/l (internationella standardenheter) registrerades. Av de patienter som ingick i studien hade 10 patienter som fick vandetanib och 4 som fick placebo (4 % av alla patienter) ett poängvärde enligt Världshälsoorganisationens funktionsklassificering (performance status; WHO PS) på ≥ 2 . 28 (12,1 %) patienter som fick vandetanib och 10 (10,1 %) som fick placebo hade nedsatt hjärtfunktion definierat som patienter med tidigare kardiovaskulär abnormitet.

Studiens primära mål var att visa en förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS) med vandetanib jämfört med placebo. Sekundära effektmått var utvärdering av övergripande objektiv svarsfrekvens (ORR), sjukdomskontroll (DCR) definierad som, partiell respons (PR)

eller komplett respons (CR) eller stabil sjukdom (SD) som varade i minst 24 veckor, duration av respons (DOR), tid till försämring av smärta enligt BPI-skalan (Brief Pain Inventory) för värsta tänkbara smärta samt total överlevnad (OS). Det primära effektmåttet PFS, ORR och DCR baserades på en centraliserad, oberoende granskning av röntgendata. Biokemisk respons med vandetanib jämfört med placebo enligt mätning av kalcitonin och CEA utvärderades också som sekundära effektmått.

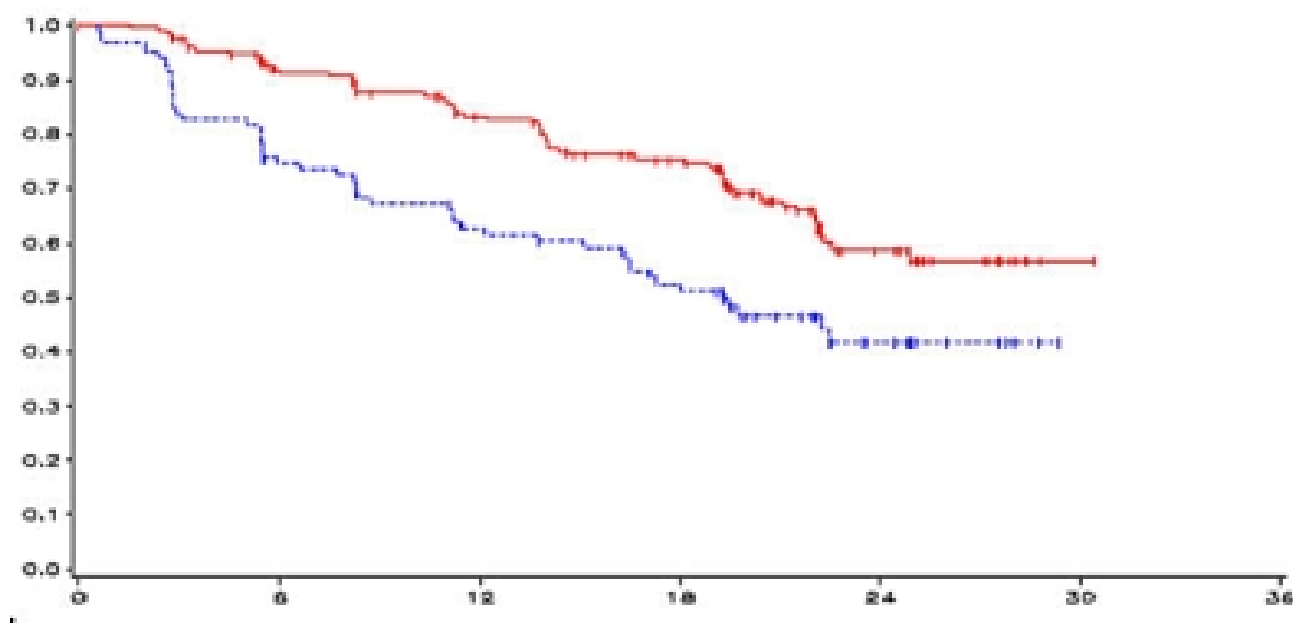
Patienterna behandlades med vandetanib eller placebo tills objektiv sjukdomsprogression uppnåddes. Vid objektiv sjukdomsprogression, enligt prövarens utvärdering, avbröts behandlingen med blindat studieläkemedel och patienterna erbjöds möjlighet att få öppen behandling med vandetanib. Tjugoåtta av de 231 patienterna (12,1 %) som fått vandetanib och 3 av de 99 (3,0 %) som fått placebo avbröt behandlingen på grund av biverkning. Fjorton av de 28 patienterna (50 %) som slutat med vandetanib på grund av biverkning (adverse event, AE) avbröt behandlingen utan dosreduktion. För 5 av 6 patienter (83 %) med måttlig njursvikt som behandlades med vandetanib minskades dos en till 200 mg p.g.a. biverkningar; för en (1) patient minskades dos en ytterligare till 100 mg.

Resultatet från den primära analysen av PFS visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS för patienter som randomiserats till vandetanib jämfört med placebo (riskkvot (HR) = 0,46; 95 % konfidensintervall (CI) = 0,31-0,69; $p=0,0001$).

Medianvärdet för PFS hos patienter som randomiserats till vandetanib har inte uppnåtts, däremot, baserat på statistisk modellering av data som observerades upp till 43:e percentilen,

förutsägs medianvärdet för PFS att bli 30,5 månader med 95 % konfidensintervall för 25,5 till 36,5 månader. Medianvärdet för PFS hos patienter som randomiserats till placebo var 19,3 månader. Vid 12 månader var andelen patienter som var vid liv och progressionsfria 192 (83 %) för patienter som randomiserats till vandetanib och 63 (63 %) för patienter som randomiserats till placebo. I vandetanibarmen hade totalt 73 (32 %) patienter progredierat: 64 (28 %) hade progredierat enligt RECIST-kriterier (response evaluation criteria in solid tumours) och 9 (4 %) hade avlidit utan tumörprogression. Återstående 158 patienter (68 %) uteslöts ur analysen av PFS. I placeboarmen hade totalt 51 (51 %) patienter progredierat: 46 (46 %) hade progredierat enligt RECIST-kriterier (response evaluation criteria in solid tumours) och 5 (5 %) hade avlidit utan tumörprogression. Återstående 49 patienter (49 %) uteslöts ur analysen av PFS.

Figur 1. Kaplan Meier-diagram för PFS



Månad	0	6	12	18	24	30	36
	231	196	169	140	40	1	0

n-vande						
tanib						
n-place	100	71	57	45	13	0
bo						0

____ vandetanib 300 mg, ----- placebo, y-axel=PFS, x-axel=tid i månader, n-vandetanib=antal patienter i farozonen-vandetanib, n-placebo=antal patienter i farozonen-placebo

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

PFS	N	Median PFS	95 % CI	p-värde
Vandetanib 300 mg	73/231 (32 %)	Inte uppnådd (estimerat 30,5 månader)	0,31, 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51 %)	19,3 månader		

Överlevnadsstatus och median slutlig överlevnad (81,6 månader i vandetanibarmen och 80,4 månader i placeboarmen) var likartade över båda behandlingsarmarna. Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i det slutliga OS (HR 0,99; 95,002% CI 0,72 1,38, p = 0,9750). Resultaten ska tolkas med försiktighet på grund av den höga andelen patienter i placeboarmen som bytte till öppen behandling med vandetanib (79,0% [79/100] av patienterna).

De flesta (95 % av patienterna) hade metastaserande sjukdom. Fjorton patienter som behandlades med vandetanib och tre som behandlades med placebo hade endast icke-resektabel lokalt framskriden sjukdom. Det finns begränsad klinisk erfarenhet av vandetanib för patienter med icke-resektabel och icke-metastaserande lokalt framskriden sjukdom.

Statistiskt signifikanta fördelar visades för vandetanib avseende sekundära effektmått som svarsfrekvens, sjukdomskontroll, biokemisk respons.

Tabell 3: Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten i studie 58

ORR^a	N	Svarsfrekvens	OR^b	95 % CI	p-värde
Vandetanib 300 mg	104/231	45 %	5,48	2,99, 10,79	<0,0001
Placebo	13/100	13 %			
DCR^a	N	Svarsfrekvens	OR^b	95 % CI	p-värde
Vandetanib 300 mg	200/231	87 %	2,64	1,48, 4,69	0,001
Placebo	71/100	71 %			
Kalcitonin-RESPONS	N	Svarsfrekvens	OR^b	95 % CI	p-värde
Vandetanib 300 mg	160/231	69 %	72,9	26,2, 303,2	<0,0001
Placebo	3/100	3 %			
CEA (Carcinoembryo)	N	Svarsfrekvens	OR^b	95 % CI	p-värde

nalt antige n)-RESPON S					
Vandetanib 300 mg	119/231	52 %	52,0	16,0, 320, 3	<0,0001
Placebo	2/100	2 %			
SLUTLIG ÖVERLEVN AD (OS)	N	Median OS	HR^c	95 % CI	p-värde
Vandetanib 300 mg	116/231	81.6 månader	0.99	0.72, 1.38	0.9750
Placebo	52/100	80.4 månader			

^a Total svarsfrekvens = kompletta + partiella svar. Sjukdomskontroll = svarsfrekvens + stabil sjukdom vid 24 veckor. Intent to treat-analys (ITT) inkluderar patienter som fått öppen behandling med vandetanib före progression enligt central avläsning.

^b OR = Oddsquot. Ett värde > 1 innebär fördel för vandetanib. Analysen utfördes med hjälp av en logistisk regressionsmodell med behandling som enda faktor.

^c HR= Riskförhållande. Ett värde <1 gynnar vandetanib. Analysen utfördes med användning av ett logrank test med behandling som den enda faktorn.

N = Antal händelser/antal randomiserade patienter

En statistiskt signifikant fördel sågs hos patienterna som fick vandetanib för det sekundära effektmåttet av tid till förvärrad smärta (härlett som ett sammansatt effektmått med hjälp av

smärtskalan från BPI och patientrapporterad användning av smärtstillande opioider) (vandetanib 49 %, placebo 57 %, HR 0,61, 97,5 % CI 0,43-0,87, $p < 0,006$: 8 vs. 3 månader). Inga statistiskt signifikanta skillnader observerades för exploratoriska effektmått för diarré (rapporterat som tarmtömningsfrekvens).

RET-mutationsstatus

Återanalys av RET-mutationsstatus i studie 58

I studie 58 gjordes initialt RET-mutationstestning med analysmetoden Amplification Refractory Mutation System (ARMS) som baserar sig på polymeraskedjereaktion för M918T-mutation och med direkt sekvensering av DNA för mutationer i exonerna 10, 11, 13, 14, 15 och 16 (läge för M918T-mutation). Testningen gjordes hos alla sporadiska patienter för vilka DNA fanns tillgängligt (297/298).

Prov som inte hade M918T-mutation analyserades på nytt så att RET-sekvenserna berikades med en anpassad Agilent SureSelect-reagens och sekvenserades med en Illumina-sekvenserare. För datahantering och automatisk igenkänning av RET-varianter användes Broad Genome Analysis ToolKit (GATK)-processen, och de svåra fallen hanterades manuellt med Broad Integrative Genomics Viewer (IGV)-verktyget.

Initialt hade M918T-mutation inte identifierats hos 79 patienter. Av dessa 79 patienter hade 69 patienter tillräckligt med vävnadsprov för att RET-mutationsstatus kunde analyseras på nytt i efterhand med nya tillgängliga test. De flesta patienter klassificerades på nytt som RET-mutationspositiva (52/69) och hos 17/69 patienter (11 fick vandetanib och 6 placebo) identifierades inte någon RET-mutation (M918T eller annan). Patienterna som klassificerats på nytt som

RET-mutationspositiva (N=52) poolades med de 187 patienter som initialt hade identifierats som RET-mutationspositiva, vilket resulterade i totalt 239 RET-mutationspositiva patienter (172 fick vandetanib och 67 placebo). Resultaten baserades på en blind central utvärdering av resultaten av bilddiagnostiska undersökningar.

Tabell 4: Effektmått hos RET-mutationspositiva patienter

Effektmått (vandetanib vs. placebo)		Patienter med RET-mutation (n=239)	
Objektiv svarsfrekvens		51,7 % vs 14,9 %	
Effektmått	PFS HR (95 %)	0,46 (0,29; 0,74)	
konfidensintervall			
2-års PFS-frekvens		55,7 % vs 40,1 %	

Klinisk effekt hos pediatrika patienter:

En fas I/II öppen, enarmad studie på ett center (studie IRUSZACT0098) utvärderade aktiviteten av vandetanib hos 16 patienter med icke-resektabel lokalt framskriden eller metastaserande ärftlig MTC. Patienternas karaktäristik var vid studiestart följande: medelålder 14,2 år (mellan 9-17 år), 50 % flickor, 50 % pojkar, 93,8 % var vita, 26,7 % spanska/latinamerikanska och 6,3 % svarta. De flesta patienter (81,3 %) hade genomgått partiell eller fullständig tyreoidektomi före studiestarten. Startdosen vandetanib var 100 mg/m²/dag för alla patienter utom en som började på 150 mg/m²/dag. Efter god tolereras av de första 1 eller 2 behandlingscyklerna (en cykel = 28 dagar), fortsatte de återstående patienterna med behandling med 100 mg/m². Det primära effektmåttet var ORR enligt RECIST v 1.0. Den observerade objektiva

svarsfrekvensen (ORR) var 43,8 %, där alla svar var partiella. 31,3 % av patienterna hade en stabil sjukdom i minst 8 veckor. Sjukdomskontroll (DCR), inklusive bästa respons eller stabil sjukdom > 24 veckor var 75,0 %. Det finns ingen erfarenhet med Caprelsa hos patienter i åldern 5-8 år i denna studie.

Farmakokinetik

Absorption

Vid oral administrering av vandetanib är absorptionen långsam och maximal plasmakoncentration nås normalt vid en mediantid av 6 timmar, intervall 4-10 timmar efter dosering. Vandetanib ackumuleras ungefär 8-faldigt vid multipel dosering och steady state uppnås från ungefär 2 månader.

Distribution

Vandetanib binder till humant serumalbumin och surt alfa-1-glykoprotein med en proteinbindningsgrad *in vitro* på ungefär 90 %. I plasmaprover *ex vivo* från patienter med kolorektal cancer, vid steady state-exponering efter 300 mg en gång dagligen, var den genomsnittliga proteinbindningsgraden 93,7 % (intervall 92,2 till 95,7 %). Farmakokinetiken för vandetanib vid dosering av 300 mg till patienter med MTC karakteriseras av en distributionsvolym på ungefär 7 450 l.

Metabolism

Vid oral dosering av ¹⁴C-vandetanib detekterades oförändrad vandetanib och metaboliter av vandetanib-N-oxid och N-desmetyl-vandetanib i plasma, urin och feces. Ett glukuronidkonjugat identifierades som en mindre metabolit enbart i exkret. N-desmetyl-vandetanib produceras primärt av CYP3A4, och vandetanib-N-oxid av flavininnehållande monooxygenasenzym

(FM01 och FM03). N-desmetyl-vandetanib och vandetanib-N-oxid cirkulerar vid koncentrationer på ungefär 11 % och 1,4 % för vandetanib.

Eliminering

Farmakokinetiken för vandetanib vid dosering av 300 mg till patienter med MTC karakteriseras av en eliminering på ungefär 13,2 l/tim och en plasmahalveringstid på ungefär 19 dagar. Under en insamlingsperiod på 21 dagar efter en engångsdos av ¹⁴C-vandetanib återfanns ungefär 69 % med 44 % i feces och 25 % i urin. Dosen utsöndrades långsamt och ytterligare utsöndring efter de 21 dagarna kan förväntas baserat på plasmahalveringstiden.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en farmakokinetisk studie med engångsdoser på frivilliga visades att exponeringen för vandetanib är förhöjd (upp till 1,5, 1,6 och 2 gånger) hos patienter med lindrigt, måttligt respektive svårt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Nedsatt leverfunktion

I en farmakokinetisk studie med engångsdoser till frivilliga visades att nedsatt leverfunktion inte påverkade exponeringen för vandetanib. Data från patienter med nedsatt leverfunktion är begränsade (serumbilirubin högre än 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Effekter av föda

Exponeringen för vandetanib påverkas inte av föda.

Farmakokinetik i den pediatriiska populationen

De farmakokinetiska parametrarna för vandetanib i pediatriiska MTC-patienter 9-17 år var likartade de hos vuxna.

Vandetanibexponering hos barn mellan 5-8 år med gliom-relaterade indikationer var jämförbar med MTC-patienter i åldern 9-18 år. Dosering på 100 mg/m²/dag av angiven dosering (beroende på BSA) i pediatriiska patienter ger liknande exponering som uppnås hos vuxna vid 300 mg per dag.

Prekliniska uppgifter

Vandetanib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential.

I studier av toxicitet med upprepade doser med upp till 9 månaders varaktighet observerades emesis, viktninskning och diarré hos hundar och fyseal dysplasi hos unga hundar och råttor med öppna tillväxtplattor. Hos råttor observerades effekter på tänder, njure och hud. Dessa fynd, som påträffades vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer, var i hög grad reversibla inom 4 veckor efter att doseringen upphört och kunde anses bero på hämning av vaskulär endotelial tillväxtfaktorreceptor (VEGFR) eller EGFR.

Effekter som noterades i andra studier inkluderade hämning av hERG-kanalen (human ether-a-go-go related gene) och förlängning av QTc-intervallet hos hundar. Ett förhöjt systoliskt och diastoliskt blodtryck observerades hos råttor och hundar. Hos möss visade sig vandetanib fördröja, men inte förhindra, sårhäkning. Vandetanib uppvisade även evidens för fototoxisk potential i en cytotoxicitets-assay *in vitro*. I en djurmodell för sårhäkning hade

möss som doserades med vandetanib reducerad hudhållfasthet jämfört med kontrollerna. Detta antyder att vandetanib fördröjer, men inte förhindrar, sårhäkning. Lämpligt intervall mellan avbrytandet av behandlingen med vandetanib vid elektiv kirurgi för att undvika risken för försämrad sårhäkning har inte fastställts. I kliniska studier opererades ett mindre antal patienter samtidigt under behandling med vandetanib och inga sårhåkningskomplikationer rapporterades.

Reproduktionstoxikologi

Vandetanib hade ingen effekt på fertiliteten hos hanråttor. I en fertilitetsstudie på honor fanns en trend mot ökad oregelbundenhet i brunstcykeln, en svag nedgång i dräktighetsincidens och en ökning av förluster efter implantation. I en toxicitetsstudie med upprepade doser på råttor sågs en minskning i antalet *corpora lutea* i äggstockarna hos råttor som fått vandetanib under 1 månad.

Evidens för embryofetal toxicitet hos råttor var fetal förlust, fördröjd fetal utveckling, abnormiteter i hjärtkärl och för tidig ossifikation av vissa skallben. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor, vid dosering som producerade maternell toxicitet under dräktighet och/eller digivning, ökade vandetanib missfallen och minskade den postnatala tillväxten av ungarna. Vandetanib utsöndrades i mjölken hos råttor och påträffades i plasma från ungarna efter dosering av digivande råttor.

Karcinogenicitet

Vandetanib visade inte någon potentiell karcinogenisk effekt hos rasH2-transgena möss i en 6-månaders karcinogenicitetsstudie. En

2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor försämrades av låg överlevnad hos honor i högdosgruppen och begränsade exponering av djuren för vandetanib. Däremot observerades inga karcinogena effekter hos de återstående djuren.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Caprelsa 100 mg tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg vandetanib.

Caprelsa 300 mg tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg vandetanib.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kalciumhydrogenfosfatdihydrat

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon (typ A)

Povidon (K 29-32)

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Makrogol (300)

Titandioxid (E171)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Vandetanib

Miljörisk: Användning av vandetanib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Vandetanib är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Vandetanib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0

P = number of inhabitants in Sweden = $1 \cdot 10^7$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)(Ref 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default)(Ref 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

$$A = 0.09 \text{ kg}$$

$$R = 0$$

$$PEC = 1.37 * 10^{-6} * 0.09 * (100-0) = 0.0000123 \text{ } \mu\text{g/L}$$

(Note: Whilst vandetanib is metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100 % of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent vandetanib).

Metabolism

After oral administration 69 % of vandetanib was excreted either as parent compound or metabolites. Approximately 44 % was excreted via faeces and 25 % via urine (Ref 2).

Ecotoxicity Data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
EC50 - Based on Growth Rate	<i>Pseudo-kirchneriella subcapitata</i>	Green Algae	OECD 201	72 h	0.30 mg/L Note 1	3
NOEC - Based on Growth Rate					0.11 mg/L Note 1	
				48 h	2.6 mg/L	4

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202		Note 4	
NOEC - Based on Immobilisation					0.10 mg/L Note 4	
EC50 - Based on Reproduction & Length	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 211	21 d	>0.61 mg/L Note 1	5
NOEC - Based on Reproduction & Length					0.30 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Reproduction & Length					0.61 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Overall Endpoints	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218	28 d	100 mg/kg sediment (dry weight)	6

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
Note 5					Note 3	
LOEC - Based on Overall Endpoints Note 5					100 mg/ kg sediment (dry weight) Note 3	
LC50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow Trout	OECD 203	96 h	4.1 mg/L Note 4	7
NOEC - Based on Mortality					2.5 mg/L Note 4	
NOEC - Based on Overall Endpoints	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	0.010 mg/L Note 4	8
LOEC - Based on Overall Endpoints					>0.010 mg/L Note 4	
EC50 - Based on Activated Sludge	-	-	OECD 209	3 h	>100 mg/L Note 3	9

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Reference
Respiration Inhibition						
NOEC - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition					10 mg/L Note 3	

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Long term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on results from the assessment of the most sensitive species, fathead minnow (*Pimephales promelas*), NOEC = 10 µg/L and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 10).

$$\text{PNEC} = 10/10 \text{ µg/L} = 1.0 \text{ µg/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$0.0000123 \text{ µg/L} / 1.0 \text{ µg/L} = 0.0000123$ i.e. $\text{PEC/PNEC} < 0.1$ which justifies the phrase "Use of vandetanib has been considered to result in insignificant environmental risk".

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
Percentage Biodegradation	OECD 301F	10 mg/L Note 3	28 d	<5 %	11
Soil Dissipation Rate	OECD 307	Sandy Loam Soil	119 d	Bound rapidly to soil, no degradation observed	12
		Clay Soil	119 d	Bound rapidly to soil, no degradation observed	
Percentage Mineralisation	OECD 308	HOM sediment (aerobic system)	98 d	<1 %	
		LOM sediment (aerobic system)		<1 %	
		HOM sediment		<1 %	

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Reference
		(anaerobic system)			13
		LOM sediment (anaerobic system)		<1 %	
Dissipation Half lives from water*		HOM and LOM sediment (aerobic system)	-	<11 days	
		HOM and LOM sediment (anaerobic system)	-	<11 days	
Sewage Adsorption Coefficient	OPPTS 835.1110	0.250 mg/L	-	Kd = 8400	14

HOM = High Organic Matter, LOM = Low Organic Matter

*Only a small % of the Applied Radioactivity could be extracted from the sediment. Not possible to determine total system half-life.

Biodegradation

Vandetanib is not readily biodegradable in accordance to the OECD 301F. There is evidence that the substance will strongly bind to sludge and sediment in the aquatic environment.

In the OECD 308 study, radiolabeled test substance was dosed into the overlying water and the subsequent dissipation from the water phase, and partitioning and/or degradation in the sediment, phase was observed over a 98 day test period. Aerobic and anaerobic test systems containing water and sediment differing in organic carbon content were used in the study. Evidence from the study shows that vandetanib is likely to rapidly dissipate from the aqueous phase and partition into the solid phase in both aerobic and anaerobic systems. By Day 11, in both high organic matter (HOM) and low organic matter (LOM) of the aerobic and anaerobic test systems, <2 % of the applied radioactivity (AR) remained in the overlying waters with the rest partitioning into the sediment. Despite extraction using Ethanol, Tetrahydrofuran (THF) and Soluene, only a small proportion of the AR was extractable from the sediment (<17 % aerobic test system; <24 % anaerobic test system). Non extractable residues accounted for >74 % of the AR at Day 98 so it was not possible to establish degradation half-lives in the sediment and the total system, or to determine whether primary degradation had taken place.

No degradation products or extractable metabolites with concentrations of > 10 % of the AR were detected during the study.

No significant mineralization or volatile components were detected throughout the study.

Based on the data above, vandetanib is not predicted to be readily biodegradable during wastewater treatment, and therefore the phrase "Vandetanib is potentially persistent" is assigned.

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Solubility Water	OECD 105	30°C followed by 24 h @ 20°C	≥3200 mg/L @ pH 5 260 mg/L @ pH 7 1.2 mg/L @ pH 9	15
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 107	-	LogD _{ow} = -0.684 @ pH 3, 20°C LogD _{ow} = 2.21 @ pH 7, 20°C LogD _{ow} >3.9 0 @ pH 11, 20°C	16
Percentage Hydrolysis	OECD 111	-	<10 % @ pH 4, 7 & 9, 50°C	17
Hydrolysis H alf-life			T _{1/2} ≥1 yr (Estimated)	
Dissociation Constant	OECD 112	-	pKa = 5.14 (NH Group)	18

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	Reference
Dissociation Constant	Estimated using ACD Software for N with adjoining methyl group	-	pKa = 9.32	
Soil Adsorption Coefficient	OECD 121	-	Log Koc = 2.1 @ pH 1.0 Log Koc > 5.0 @ pH 11.5	19

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations

Note 2: The relevant endpoints measured were emergence, survival and growth

Note 3: Results are expressed as nominal concentrations

Note 4: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal

Bioaccumulation

$\text{Log } D_{ow} = < 4$ at pH 7.

Vandetanib has no significant bioaccumulation potential, as indicated by the $\text{Log } D_{ow}$. Therefore the "statement" Vandetanib has low potential for bioaccumulation' is assigned.

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. February 2016. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0)
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi
2. Investigator's Brochure Vandetanib (Zactima. ZD6474), Section 5 Effects in humans. January 2007.
3. ZD674: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, Report BL7990. Feb 2005.
4. ZD6474: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, Report BL7991. Feb 2005.
5. ZD6474. Chronic Toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8340. July 2007.
6. [14C]ZD6474: Effects in sediment on emerging midge, *Chironomus riparius*. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8389. Dec 2006.
7. ZD6474 Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, Report BL7992. Feb 2005.
8. ZD6474: Determination of effects of the Early -Life Stage of the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, Report BL8374. October 2006.
9. ZD6474: Effect on the respiration rate of activated sludge. Brixham Environmental Laboratory, Report BL7950. January 2005.
10. ECHA, European Chemicals Agency. May 2008. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi
11. ZD6474: Determination of 28 day ready biodegradability. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8023. Feb 2005.

12. ZD6474: Transformation in soil. Brixham Environmental Laboratory, Report No. BL8676/B. December 2008.
13. ZD6474: Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8312. January 2007.
14. ZD6474: Adsorption to Sewage Sludge. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8348. April 2007.
15. ZD6474: Water solubility. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8075. July 2005.
16. ZD6474: Determination of n-octanol/water partition coefficient. Report No. BL8076/B. Brixham Environmental Laboratory, Brixham, UK. July 2005.
17. ZD6474: Hydrolysis as a function of pH. Brixham Environmental Laboratory, Report BL8077. June 2005.
18. BL8055. ZD6474: Determination of dissociation constants in water. Safepharm Laboratories. March 2005.
19. BL7993. ZD6474: Estimation of the adsorption coefficient on soil. (HPLC method). Brixham Environmental Laboratory. June 2005.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Caprelsa 100 mg tabletter

Caprelsa 100 mg tabletten är en rund, bikonvex, vit filmdragerad tablett märkt "Z100" på ena sidan.

Caprelsa 300 mg tabletter

Caprelsa 300 mg tabletten är en oval, bikonvex, vit filmdragerad tablett märkt "Z300" på ena sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg (rund, bikonvex, vit, filmdragerad, märkt "Z100" på ena sidan)

3 x 10 styck blister, 21467:92, F

Filmdragerad tablett 300 mg (oval, bikonvex, vit, filmdragerad, märkt med "Z300" på ena sidan)

3 x 10 styck blister, 42886:83, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 100 mg