

Caprelsa®

Vandetanib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta gör att man snabbt kan upptäcka ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal ombeds att rapportera alla misstänkta biverkningar.

UTBILDNINGSMATERIAL FÖR HÄLSO- OCH SJUKVÅRDSPERSONAL

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal innehåller följande delar:

Del 1

Viktig information för hälso- och sjukvårdspersonal om allvarliga risker som förknippas med Caprelsa

- Allvarliga risker både för pediatrik och vuxen population
- Risker som endast gäller för pediatrik population: Risk för tand- och skelettavvikelse samt risk för felmedicinering

Del 2

Läkares doserings- och övervakningsguide för pediatrika patienter som behandlas med Caprelsa

DEL 1

VIKTIG INFORMATION FÖR HÄLSO- OCH
SJUKVÅRDSPERSONAL OM ALLVARLIGA
RISKER SOM FÖRKNIPPAS MED
CAPRELSA

Allvarliga risker både för pediatrisk och vuxen population

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta gör att man snabbt kan upptäcka ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal ombeds att rapportera alla misstänkta biverkningar.

VARNING: QT-FÖRLÄNGNING, TORSADE DE POINTES, PLÖTSLIG DÖD OCH POSTERIORT REVERSIBELT ENCEFALOPATISYNDROM (PRES, KALLAS ÄVEN REVERSIBELT POSTERIORT LEUKOENCEFALOPATISYNDROM, RPLS).

- Caprelsa kan förlänga QT-intervallet; fall med Torsade de pointes och plötslig död har rapporterats i kliniska studier med patienter som fått Caprelsa.
- Fall med posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES, kallas även RPLS) har rapporterats i kliniska studier med patienter som fått Caprelsa.
- Caprelsa ska inte användas hos patienter med hypokalcemi, hypokalemi eller hypomagnesemi. Caprelsa-behandling ska inte påbörjas hos patienter vars korrigerad QT-intervall är > 480 ms, som har medfött långt QT syndrom eller som har en anamnes med tidigare Torsade de pointes såvida inte alla riskfaktorer som bidrog till Torsades de pointes har korrigerats. Hypokalcemi, hypokalemi och/eller hypomagnesemi måste korrigeras före administrering av Caprelsa och ska övervakas regelbundet.
- Läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervall är kontraindicerade och rekommenderas inte. Om ett läkemedel som är känt för att förlänga QT-intervallet måste ges, rekommenderas tätare EKG övervakning.
- På grund av halveringstiden på 19 dagar bör EKG tas för att övervaka QT intervallet före behandlingsstart och 1, 3, 6 och 12 veckor efter att behandling med Caprelsa påbörjats samt var tredje månad under minst ett år därefter. Efter en dosminskning vid QT-förlängning eller vid uppehåll av doser under mer än 2 veckor ska en QT-bedömning utföras på det sätt som beskrivs ovan.

- På grund av halveringstiden på 19 dagar så kan det förekomma att biverkningar, även omfattande förlängt QT-intervall, inte återgår snabbt till det normala. Övervaka på lämpligt sätt.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Detta möjliggör fortsatt övervakning av nytta/riskbalansen för läkemedlet. Hälso- och sjukvårdspersonal ombeds att rapportera alla misstänkta biverkningar direkt till:

- webbplats: www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA
- Sanofi Oy, Läkemedelssäkerhetsenhet, drugsafety.finland@sanofi.com, tel: 0201 200 368

Instruktioner till läkare som ordinerar Caprelsa (vandetanib):

- Läs igenom utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal och den fullständiga produktinformationen för Caprelsa, däribland:
 - information om risker kring omfattande QT-förlängning, Torsades de pointes, plötslig död och PRES (kallas även RPLS) i samband med Caprelsa
 - överväganden vid urval av patienter
 - övervakningskrav beträffande EKG och elektrolyter
 - information om läkemedelsinteraktion.
- Läs patientinformationskortet och förklara dess roll och användning för patienter som får Caprelsa. Patienten ska få patientinformationskortet vid varje ordination.
 - Det är viktigt att informera patienter om risken för förlängt QT och PRES samt att informera dem om vilka tecken och symtom man ska vara uppmärksam på och vad patienten ska göra.

Detta informationsmaterial är inriktat på riskerna med QT-förlängning, Torsades de pointes, plötslig död och PRES som är förknippade med Caprelsa. Dessa är inte de enda riskerna som är förknippade med Caprelsa. Se den fullständiga produktinformationen för Caprelsa.

Rapportera fall av QT-förlängning, Torsade de pointes, plötslig död samt PRES enligt nationell lagstiftning om biverkningsrapportering.

QT-förlängning, Torsades de pointes och plötslig död

- Torsade de pointes, ventrikeltakykardi och plötsliga dödsfall har rapporterats hos patienter som fått Caprelsa.
- Caprelsa kan förlänga QT-intervallet på ett koncentrationsberoende sätt.
- Diarré kan orsaka elektrolytobalans, vilket kan öka risken för förlängning av QT-intervallet på ett EKG.
- Diarré kan leda till uttorkning och försämrad njurfunktion.
- Se mer information i den bifogade fullständiga produktinformationen för Caprelsa.

Läkemedelsinteraktioner

- Användning av Caprelsa samtidigt som andra läkemedel som också är kända för att förlänga QT-intervallet och/eller förorsaka Torsades de pointes är antingen kontraindicerat eller inte rekommenderat beroende på befintliga alternativa behandlingar:
 - Kontraindicerade kombinationer: cisaprid, erytromycin intravenöst (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsenik och antiarytmika av klass IA och III
 - Kombinationer som inte rekommenderas: metadon, amisulprid, klorpromazin, haloperidol, sulpirid, zuklopentixol, halofantrin, pentamidin, lumefantrin och ondansetron.
- Om det inte finns någon lämplig behandlingsalternativ, så kan de kombinationer med Caprelsa som inte rekommenderas ges med utökad EKG-övervakning av QT-intervallet, utvärdering av elektrolyter och ökade kontroller vid insättning eller förvarrad diarré.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom)

- Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES; kallas även reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom, RPLS) är ett syndrom med subkortikalt vasogent ödem som diagnosticeras med en magnetresonanstomografi av hjärnan.
- PRES har rapporterats med låg frekvens hos patienter som fått Caprelsa. Det har inte förekommit några bekräftade fall av PRES hos patienter med medullär sköldkörtelcancer och som fått Caprelsa, däremot har fall av PRES förekommit i det kliniska Caprelsa-programmet.
- Syndromet ska övervakas hos alla patienter som får krampfall, huvudvärk, synstörningar, förvirring eller förändrad kognitiv funktion.
- Patienter ska informeras om PRES och ska få instruktion om att uppsöka läkare omedelbart om de upplever något av symtomen.
- Om en patient söker för symtom som kan tyda på PRES så rekommenderas det att läkaren omedelbart utför en magnetresonanstomografi av hjärnan.

Patienturval

Med tanke på riskerna för QT-förlängning, Torsades de pointes, plötslig död och PRES (kallas även RPLS) som förknippas med Caprelsa, beakta följande under avgörandet om en patient är lämplig för behandling med Caprelsa.

Överväganden vid urval av patienter

- Använd inte Caprelsa hos patienter med medfött långt QT-syndrom.
- Caprelsa-behandling får inte påbörjas hos patienter vars korrigerad QT-intervall är > 480 ms.
- Caprelsa ska inte ges till patienter med en tidigare anamnes med:
 - torsades de pointes
 - bradyarytmier
 - okompenserad hjärtsvikt.
- Caprelsa har inte studerats hos patienter med ventrikulära arytmier eller nyligen genomgången hjärtinfarkt.

Andra fakta om Caprelsa

- Hos patienter med högt blodtryck sedan tidigare så behöver blodtrycket kontrolleras innan behandling med Caprelsa påbörjas.
- Utmattnig, asteni och viktnedgång har setts vara biverkningar av Caprelsa och förekomsten av dessa tillstånd, i synnerhet hos äldre personer, kan öka risken för lunginflammation.
- Alla fall av biverkningar ska rapporteras till den nationella myndigheten (Fimec) eller representanten av innehavare av godkännande för försäljning (Sanofi Oy). Rapportering av fall ska ske enligt nationell lagstiftning om biverkningsrapportering.

EKG-övervakning

Rekommendation för EKG-övervakning

- EKG ska tas:
 - Innan behandlingsstart
 - 1, 3, 6 och 12 veckor efter att behandling med Caprelsa påbörjats samt var tredje månad under minst ett år därefter – EKG och blodprover ska också tas om det är kliniskt indicerat under denna period och därefter
 - Efter alla dosreduktioner för QT-förlängning eller vid alla dosavbrott > 2 veckor (övervaka som det beskrivs ovan).
- Patienter som utvecklar ett enstaka värde på korrigerad QT-intervall > 500 ms ska avbryta behandling med Caprelsa. Behandlingen kan återupptas med en reducerad dos sedan det bekräftats att QT-intervallet återgått till status innan behandling och då eventuell obalans av elektrolyter har korrigerats.
- Om korrigerad QT-intervallet ökar markant men förblir under 500 ms ska kontakt tas med kardiolog för rådgivning.
- Tätare kontroll med EKG kan krävas vid fall av diarré/dehydrering, elektrolytobalans och/eller vid nedsatt njurfunktion.

Elektrolytövervakning

Rekommendationer för elektrolytövervakning

- För att minska risken för QT-förlängning:
 - Nivåer av kalium, magnesium och kalcium i serum ska hållas inom normala gränser.
- Nivåer av kalium, kalcium, magnesium och tyreoidestimulerande hormon (TSH) i serum ska tas:
 - vid behandlingsstart
 - 1, 3, 6 och 12 veckor efter att behandling med Caprelsa påbörjats samt var tredje månad under minst ett år därefter – EKG och blodprover ska också tas som det är kliniskt indicerat under denna period och efteråt
 - efter dosreduktion till följd av QT-förlängning eller vid uppehåll i doseringen > 2 veckor (kontrollera så som beskrivs ovan).
- Elektrolyter kan behöva kontrolleras oftare i fall av diarré/uttorkning, elektrolytobalans och/eller försämrad njurfunktion.

DEL 2

LÄKARES DOSERINGS- OCH ÖVERVAKNINGSGUIDE FÖR CAPRELSA FÖR PEDIATRISKA PATIENTER

DEL

2

Denna doserings- och övervakningsguide för Caprelsa är avsedd att hjälpa dig hitta rätt dos och göra korrekta dosjusteringar enligt kroppsytan (Body Surface Area, BSA) hos pediatrika patienter.

För att undvika risken för **medicineringsfel** orsakade av de olika dosregimerna, så måste du även fylla i patientens doserings- och övervakningsguide vid första ordinationen samt vid varje dosjustering.

Vad är Caprelsa och vad behandlar man med det?

Caprelsa, vandetanib, är en tyrosinkinashämmare (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI) som administreras oralt och som agerar mot proto-onkogenen RET (Rearranged during transfection), vaskulär endothelial tillväxtfaktorreceptor (VEGFR) och epidermal tillväxtfaktorreceptor (EGFR).



Den exakta verkningsmekanismen hos vandetanib vid lokalt avancerad eller metastaserad medullär sköldkörtelcancer är okänd.

Caprelsa är indicerat för behandling av aggressiv och symtomatisk medullär tyreoidcancer (MTC) hos patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom.

Caprelsa är indicerat hos vuxna samt barn och ungdomar från 5 års ålder och med en kroppsytan (BSA) på $\geq 0,7 \text{ m}^2$.

Vid ställningstagande till behandling hos patienter som är RET (Rearranged during Transfection) -mutationsnegativa, eller där förekomsten av RET-mutation inte är känd, ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre.

Produkten är formulerad som tabletter med omedelbar frisättning och finns i två styrkor.

100 mg 	300 mg 
Styrkan 100 mg är en rund, bikonvex, vit, filmdragerad tablett med "Z100" inpräglad på en sida, den andra sidan är slät.	Styrkan 300 mg är en oval, bikonvex, vit, filmdragerad tablett med "Z300" inpräglad på en sida, den andra sidan är slät.

Hur räknas dosen av Caprelsa ut för pediatrika patienter?

Uträkning av kroppsytan¹

Dosering för pediatrika patienter ska räknas ut utifrån BSA i mg/m² enligt formeln nedan (eller annan formel som anpassats för pediatrika patienter):

$$\sqrt{\text{Längd (cm)} \times \text{Vikt (kg)} \div 3600} = \text{BSA (m}^2\text{)}$$

Exempel på dosberäkning

Om patientens längd = 125 cm och vikt = 35 kg

$$\sqrt{125 \times 35 \div 3600} = 1,10 \text{ m}^2$$

BSA ska mätas och avrundas till närmsta 2 decimaler.

Doseringsregim för Caprelsa enligt patientens BSA

Det finns 4 huvuddoseringsregimer, beroende på BSA (se översikten i tabell 1).

Varje regim inkluderar **en startdos**, som kan ändras till:

- en **ökad dos**, när vandetanib tolereras väl efter 8 veckor med startdos
- en **minskad dos**, vid oönskade biverkningar.

1. Mosteller, RD. N Engl J Med. (1987) 317 (17): 1098. "Simplified calculation of body-surface area".

Beroende på fall, ska dosschemat motsvara ett av följande tre scheman:

- **"dagligt" -schema** (samma dos varje dag: dag 1 = dag 2 = dag 3 osv.)
- **"varannan dag" -schema** (samma dos varannan dag: dag 1 = dag 3 = dag 5 osv)
- **"7-dagars" -schema** (två omväxlande doser. Obs ! dag 1 = dag 8)

Patienter i åldern 5–18 år ska doseras enligt nomogrammet i tabell 1.

Tabell 1: Doseringsnomogram för pediatrika patienter med medullär sköldkörtelcancer

BSA (m ²)	Startdos* (mg)	Dosökning (mg), när den tolereras väl efter 8 veckor med startdos	Dosminskning (mg)
0,7 - < 0,9	100 mg varannan dag	100 mg dagligen	-
0,9 - < 1,2	100 mg dagligen	7-dagarsschema: 100 mg - 200 mg - 100 mg - 200 mg - 100 mg - 200 mg - 100 mg	100 mg varannan dag
1,2 - < 1,6	7-dagarsschema: 100 mg - 200 mg - 100 mg - 200 mg - 100 mg - 200 mg - 100 mg	200 mg dagligen	100 mg dagligen
≥ 1,6	200 mg dagligen	300 mg dagligen	7-dagarsschema: 100 mg - 200 mg - 100 mg - 200 mg - 100 mg - 200 mg - 100 mg

* Startdosen är den dos vid vilken behandling ska påbörjas. Vandetanibdosser högre än 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

Den totala dagliga dosen för barn får inte överstiga 300 mg.

För barn med **måttligt försämrad njurfunktion** kan **den minskade dosen** som beskrivs i tabell 1 användas. Individuell dosering krävs av läkaren, i synnerhet hos barn med låg BSA.

Vandetanib rekommenderas inte för pediatrika patienter med allvarligt försämrad njurfunktion.

Vandetanib rekommenderas inte för barn med nedsatt leverfunktion.

Patienter med en biverkan som kräver dosminskning ska sluta ta vandetanib under minst en vecka. Doseringen kan återupptas med lägre dos efter fullständig återhämtning från biverkningen.

I händelse av biverkan enligt biverkningskriterierna CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) med grad 3 eller högre toxicitet eller förlängning av QT-intervall på EKG ska dosering med vandetanib avbrytas tillfälligt och återupptas med en minskad dos när toxiciteten försvunnit eller förbättrats till CTCAE-grad 1:




- Patienter som står på startdos ska återuppta behandling med minskad dos.
- Patienter som står på ökad dos ska återuppta behandling med startdos.

I händelse av en annan CTCAE-grad 3 eller högre toxicitet eller förlängning av QT-intervall på EKG ska dosering med vandetanib avbrytas tillfälligt och återupptas med en minskad dos när toxicitet försvunnit eller förbättrats till CTCAE-grad 1.

Om en ytterligare biverkning med CTCAE-grad 3 eller högre toxicitet eller förlängt QT-intervall på EKG förekommer ska doseringen med vandetanib stoppas permanent.

Patienten måste övervakas på lämpligt sätt (se sista delen av guiden och avsnitt 4.4 i produktresumén). På grund av halveringstiden på 19 dagar så kan det förekomma att biverkningar, även omfattande förlängt QT-intervall, inte snabbt återgår till det normala.

Detaljerade rekommendationer utifrån BSA varierar för ett 14-dagarsschema (tabeller 2 till 5)

TILLGÄNGLIGA DOSER	
100 mg	
200 mg	
300 mg	

Var uppmärksam på att "7-dagars" -schema" omfattar 2 på varandra följande dagar med samma dos.

Tabell 2: Caprelsa-doseringsregim för barn med BSA 0,7 m² till < 0,9 m²

Dos	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag
Startdos ^a	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg
Ökad dos ^b	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

* En minskad dos är inte tillämpbar: i händelse av biverkningar måste behandlingen avbrytas enligt beskrivningen ovan.

^a Startdosen är den dos vid vilken behandling ska påbörjas.

^b Vandetanibdoser högre än 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

Tabell 3: Caprelsa-doseringsregim för barn med BSA 0,9 m² till < 1,2 m²

Dos	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag
Startdos ^a	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Ökad dos ^b	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg
Minskad dos ^c	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg

^a Startdosen är den dos vid vilken behandling ska påbörjas.

^b Vandetanibdoser högre än 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

^c Patienter med en biverkning som kräver dosminskning ska sluta ta vandetanib under minst en vecka. Doseringen kan återupptas med lägre dos efter fullständig återhämtning från biverkningen.

Tabell 4: Caprelsa-doseringsregim för barn med BSA 1,2 m² till < 1,6 m²

Dos	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag
Startdos ^a	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg
Ökad dos ^b	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Minskad dos ^c	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

^a Startdosen är den dos vid vilken behandling ska påbörjas.

^b Vandetanibdoser högre än 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

^c Patienter med en biverkning som kräver dosminskning ska sluta ta vandetanib under minst en vecka. Doseringsregimen kan återupptas med lägre dos efter fullständig återhämtning från biverkningen.

Tabell 5: Caprelsa-doseringsregim för barn med BSA ≥ 1,6 m²

Dos	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag	Måndag	Tisdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lördag	Söndag
Startdos ^a	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Ökad dos ^b	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Minskad dos ^c	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg

^a Startdosen är den dos vid vilken behandling ska påbörjas.

^b Vandetanibdoser högre än 150 mg/m² har inte använts i kliniska studier på pediatrika patienter.

^c Patienter med en biverkning som kräver dosminskning ska sluta ta vandetanib under minst en vecka. Doseringsregimen kan återupptas med lägre dos efter fullständig återhämtning från biverkningen.

Hur används Caprelsa?

Den beräknade dosen ska tas med eller utan mat ungefär vid samma tid på dagen.

För patienter som har svårt att svälja så kan Caprelsa-tabletter lösas upp i ett halvt glas dricksvatten utan kolsyra. Inga andra vätskor ska användas. Tabletten släpps ner i vatten, utan att krossas, och rörs om till den lösts upp (ca 10 minuter) och vätskan med den upplösta tabletten ska drickas omedelbart. Alla eventuella tablettrester i glaset ska blandas i ett halvt glas vatten och sväljas. Vätskan kan också ges genom en nasogastrisk sond eller gastrostomisond.

Pediatrika patienter som följer en doseringsregim med daglig dos, och som missar en dos, ska ta den missade dosen så snart som patienten eller hans/hennes vårdnadshavare kommer ihåg detta.

Om det är mindre än 12 timmar till nästa dos så ska patienten inte ta den missade dosen. Patienten ska inte ta dubbel dos (två doser samtidigt) för att kompensera för en missad dos.

Doserings- och övervakningsguide för pediatrika patienter och vårdnadshavare till patienter som behandlas med vandetanib

Patienter och/eller vårdnadshavare till patienter som behandlas med vandetanib måste få **doseringsguiden** och **patientinformationskortet** som finns tillgängliga för att:

- informera patienter eller deras vårdnadshavare och all annan hälso- och sjukvårdspersonal om de risker som är förknippade med vandetanibbehandling och doseringsregimerna
- säkerställa att läkemedlet tas (compliance) och övervakning sker för att minska risken för biverkningar och medicineringsfel.

Läkaren måste fylla i "ordinationsdelen" med patientens BSA och den rekommenderade doseringsregimen. Patienten måste fylla i dagboken varje dag och har möjlighet att lämna kommentarer.

Vid tidpunkten för den inledande ordinationen och vid varje efterföljande dosjustering (ökning, minskning eller förändring av BSA) så ska en ny sida i dagboken användas och ges till patienten eller patientens vårdnadshavare.

Produktresumén är bifogad tillsammans med denna läkarguide.

SANOFI GENZYME 

Sanofi Oy, tel: 0201 200 300,
druginfo.finland@sanofi.com, www.sanofigenzyme.fi