

# EDUKACIJSKI MATERIJAL ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE ZA LIJEK CAPRELSA (vandetanib)

Ovo je edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Caprelsa u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

# SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Caprelsa se ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih status RET (engl. *Rearranged during Transfection*, RET) mutacije nije poznat ili je negativan. Prije početka liječenja vandetanibom treba potvrditi prisutnost RET mutacije validiranim testom.

## Produljenje QTc-intervala i *torsades de pointes*

- Lijek Caprelsa može produljiti QTc-interval i može uzrokovati *torsades de pointes* i iznenadnu smrt.
- Liječenje lijekom Caprelsa ne smije se započeti u bolesnika:
  - koji na EKG-u imaju QTc-interval dulji od 480 ms
  - koji imaju urođeni sindrom dugog QTc-intervala
  - koji u anamnezi imaju *torsades de pointes*, osim ukoliko su svi rizični faktori koji su pridonijeli nastupu *torsades de pointes* uklonjeni.
- Potreba za kontrolom EKG-a i serumskih razina kalija, kalcija i magnezija te hormona koji stimulira štitnjaču (TSH), kao i podatke o vremenskim točkama i situacijama u kojima treba provoditi te kontrole.
- Bolesnici kojima se na EKG-u utvrdi i samo jedan korigirani QTc-interval od najmanje 500 ms moraju prestati uzimati lijek Caprelsa. Primjena lijeka može se nastaviti u nižoj dozi nakon potvrde da se QTc-interval na EKG-u vratio na vrijednosti prije liječenja i korekcije eventualne neravnoteže elektrolita.
- Ako se QTc-interval vidno produlji, ali ostane ispod 500 ms, treba zatražiti savjet kardiologa.
- Detalji o lijekovima čija je istodobna primjena s lijekom Caprelsa kontraindicirana ili se ne preporučuje.
- Uloga i korištenje Kartice s upozorenjima za bolesnika

## Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES), poznat i kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

- Na PRES treba pomisliti u svakog bolesnika u kojega se pojave napadaji, glavobolja, smetnje vida, konfuzija ili promjene mentalnih funkcija. Svakom bolesniku u kojega se pojave napadaji, konfuzija ili promjene mentalnog statusa treba učiniti MR mozga.
- Napomena da je bolesnicima potrebno objasniti rizik od produljenja QTc-intervalu i PRES-a te ih uputiti kojih simptoma i znakova moraju biti svjesni i što treba poduzeti ako se pojave.
- Uloga i korištenje Kartice s upozorenjima za bolesnika

## Abnormalnosti u razvoju zubi i kosti u pedijatrijskih bolesnika

- U kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata utvrđeno je da vandetanib ne smanjuje linearni rast;
- U nekliničkim ispitivanjima vandetanib je pokazao štetan učinak na rastućem tkivu ovisnom o vaskularizaciji, kao što su zubi i zone rasta;
- Potreba za pažljivim nadzorom abnormalnosti zubi i kosti u pedijatrijskoj populaciji;

## Medikacijske pogreške u pedijatrijskoj populaciji

Vodič za liječnike o doziranju i praćenju primjene lijeka Caprelsa u pedijatrijskih bolesnika sadrži sljedeće ključne elemente:

- kako se računa doza lijeka Caprelsa za djecu i adolescente;
- režime doziranja prema bolesnikovoj površini tijela, uključujući vizualni prikaz dvotjednog režima doziranja po površini tijela;
- kako se lijek Caprelsa koristi/primjenjuje;
- upute kako koristiti Vodič za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka Caprelsa (vandetanib) za bolesnike i njegovatelje te dnevnik praćenja

# **1. DIO**

## **VAŽNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE O OZBILJNIM RIZICIMA POVEZANIM S UZIMANJEM LIJEKA CAPRELSA**

VAŽNE INFORMACIJE ZA  
ZDRAVSTVENE RADNIKE O  
OZBILJNIM RIZICIMA POVEZANIM S  
UZIMANJEM LIJEKA CAPRELSA

Edukacijski materijali za lijek Caprelsa fokusiraju se na rizik od produljenja QTc-intervalu, nastupa *torsades de pointes*, iznenadne smrti i sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES; poznat i kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije [engl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS]) kod primjene lijeka Caprelsa. To nisu jedini rizici koji se povezuju s primjenom lijeka Caprelsa.

Liječnici koji propisuju lijek Caprelsa (vandetanib) **moraju**:

Pročitati **edukacijske materijale za zdravstvene radnike** i dostavljene cjelovite informacije o lijeku Caprelsa (sažetak opisa svojstava lijeka), koji uključuju:

- informacije o ozbiljnim rizicima i za pedijatrijsku i za odraslu populaciju uključujući:
  - produljenje QTc-intervalu, *torsades de pointes* i iznenadnu smrt
  - uvjete EKG praćenja i kontrole elektrolita
  - sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije)
  - informacije o interakcijama s drugim lijekovima
  - elemente koje treba imati na umu pri odabiru bolesnika
- informacije o rizicima koji se odnose samo na pedijatrijsku populaciju:
  - rizik od abnormalnosti u razvoju zubi i kosti
  - rizik od medikacijskih pogrešaka

Pregledati **Karticu s upozorenjima za bolesnika** i objasniti bolesnicima koji će uzimati lijek Caprelsa koja je uloga te kartice i kako je koristiti.

Bolesniku treba dati Karticu s upozorenjima za bolesnika uz svaki liječnički recept.

- Važno je upozoriti bolesnike na rizik od produljenja QTc-intervalu i nastupa PRES-a te ih upoznati sa simptomima i znakovima na koje moraju pripaziti i reći im što trebaju učiniti ako se oni pojave.

**Posebno za pedijatrijske bolesnike**, potrebno je njegovateljima ili pedijatrijskom bolesniku predati **Vodič za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka** Caprelsa (vandetanib) **za bolesnike i njihove njegovatelje** zajedno sa Karticom s upozorenjima za bolesnika i uputom o lijeku.

# Ozbiljni rizici i za pedijatrijsku i za odraslu populaciju

## Produljenje QTc-intervala, *torsades de pointes* i iznenadna smrt

- Caprelsa produljuje QTc-interval ovisno o koncentraciji lijeka i može uzrokovati *torsades de pointes* i iznenadnu smrt; u kliničkim su ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Caprelsa prijavljeni slučajevi *torsades de pointes*, ventrikularne tahikardije i slučajevi iznenadne smrti.
- Prvo produljenje QT-intervala najčešće je nastupilo u prva 3 mjeseca liječenja, ali je prva pojava zabilježena i nakon tog razdoblja.
- S obzirom na poluvijek lijeka od 19 dana, potrebno je snimiti EKG radi praćenja QTc-intervala prema preporukama za EKG praćenje navedenim dalje u tekstu.
- Bolesnici u kojih se utvrdi i samo jedna vrijednost QTc-intervalu  $\geq 500$  ms moraju prestati uzimati lijek Caprelsa. Primjena lijeka može se nastaviti u nižoj dozi nakon potvrde da se QTc-interval vratio na status vrijednosti prije liječenja i korekcije eventualne neravnoteže elektrolita.
- Ako se QTc-interval vidno produlji, ali ostane ispod 500 ms, treba zatražiti savjet kardiologa.
- Rizik od nastupa *torsades de pointes* može biti povećan u bolesnika s neravnotežom elektrolita.
- Može biti potrebno i češće EKG praćenje kao i češća kontrola razine elektrolita u serumu u slučajevima proljeva/dehidracije, neravnoteže elektrolita i oštećenja bubrežne funkcije zbog mogućeg rizika od produljenja QTc-intervalu.

- Hipokalcijemija, hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija moraju se korigirati prije primjene lijeka Caprelsa. Potrebno je periodički kontrolirati serumске razine kalija, kalcija i magnezija, kao i vrijednosti hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) te održavati njihove razine u granicama normalnih vrijednosti kako bi se smanjio rizik od produljenja QTc-intervala. Preporuke za praćenje elektrolita su navedene dalje u tekstu.
- Postojeću hipertenziju potrebno je korigirati prije početka liječenja lijekom Caprelsa; u bolesnika liječenih vandetanibom zabilježena je hipertenzija, uključujući i hipertenzivnu krizu, stoga je potrebno periodički nadzirati bolesnike zbog moguće hipertenzije koju treba primjereno kontrolirati; možda će biti neophodno smanjenje doze lijeka.
- Također zbog 19-dnevnog poluvijeka, nuspojave (uključujući produljeni QTc-interval) se možda neće brzo povući. Treba provoditi odgovarajuće praćenje.

## Preporuke za EKG praćenje

- EKG treba snimiti:
  - na početku liječenja,
  - 1, 3, 6 i 12 tjedana nakon početka liječenja lijekom Caprelsa, a zatim svaka 3 mjeseca tijekom najmanje godinu dana – u tom razdoblju i nakon njega, EKG i krvne pretrage treba provoditi i sukladno kliničkoj indikaciji,
  - nakon svakog smanjenja doze zbog produljenja QTc-intervala ili prekida primjene dulje od 2 tjedna (praćenje na prethodno opisan način).

## Preporuke za praćenje elektrolita

- Kako bi se pridonijelo smanjenju rizika od produljenja QTc-intervalu:
  - razine kalija, magnezija i kalcija u serumu treba održavati u granicama normalnih vrijednosti.
- Serumske razine kalija, kalcija, magnezija i hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) treba odrediti:
  - na početku liječenja,
  - 1, 3, 6 i 12 tjedana nakon početka liječenja lijekom Caprelsa, a zatim svaka 3 mjeseca tijekom najmanje godinu dana – u tom razdoblju i nakon njega treba provoditi i EKG praćenje te krvne pretrage sukladno kliničkoj indikaciji,
  - nakon svakoga smanjenja doze zbog produljenja QTc-intervalu ili prekida primjene duljeg od 2 tjedna (praćenje na prethodno opisan način).
- Može biti potrebna češća kontrola elektrolita u slučajevima proljeva/ dehidracije, neravnoteže elektrolita i/ili oštećenja bubrežne funkcije



## Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije)

- Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES; poznat i kao sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije [RPLS]) je sindrom supkortikalnog vazogenog edema koji se dijagnosticira magnetskom rezonancijom mozga.
- PRES je povremeno opažen tijekom liječenja vandetanibom u kombinaciji s kemoterapijom kao i u bolesnika koji su primali vandetanib kao monoterapiju.
- Taj sindrom treba razmotriti u svakog bolesnika u kojega se pojave napadaji, glavobolja, smetnje vida, smetenost ili promjene mentalnih funkcija.
- Bolesnike treba upozoriti na simptome PRES-a i uputiti ih da se odmah obrate liječniku ako primijete bilo koji od tih simptoma.
- Ako bolesnik pokazuje simptome koji ukazuju na PRES, preporučuje se da liječnik odmah provede magnetsku rezonanciju mozga.

## Interakcije s drugim lijekovima

- Istodobna primjena lijeka Caprelsa s **lijekovima za koje se zna** da također produljuju QTc-interval i/ili da induciraju *torsades de pointes* je ili kontraindicirana ili se ne preporučuje, ovisno o drugim postojećim terapijskim mogućnostima:
  - Kombinacije koje su kontraindicirane: cisaprid, eritromicin intravenski (i.v.), toremifen, mizolastin, moksifloksacin, arsen te antiaritmici skupine IA i III
  - Kombinacije koje se ne preporučuju: metadon, amisulprid, klorpromazin, haloperidol, sulpirid, zuklopentiksol, halofantrin, pentamidin, lumefantrin i ondanzetron
- Ako ne postoji neka druga odgovarajuća terapija, mogu se primijeniti lijekovi čija se kombinacija s lijekom Caprelsa inače ne preporučuje, ali uz dodatno EKG praćenje QTc-intervalu, određivanje elektrolita i daljnje kontrole u slučaju nastupa ili pogoršanja proljeva

## Odabir bolesnika

- Caprelsa se ne smije primjenjivati u bolesnika u kojih status RET (engl. *Rearranged during Transfection*, RET) mutacije nije poznat ili je negativan.
- Prije početka liječenja vandetanibom treba potvrditi prisutnost RET mutacije validiranim testom.

### Elementi koje treba razmotriti pri odabiru bolesnika

- Liječenje lijekom Caprelsa **ne smije** se započeti u bolesnika:
  - kojima je QTc-interval  $> 480$  ms
  - koji imaju prirodni sindrom dugog QTc-interval
  - koji u anamnezi imaju *torsades de pointes*, osim ukoliko su svi rizični faktori koji su pridonijeli nastupu *torsades de pointes* uklonjeni.
- Caprelsa se nije ispitivala u bolesnika s ventrikularnim aritmijama ili nedavnim infarktom miokarda.

# Rizici koji se odnose samo na pedijatrijsku populaciju

## Abnormalnosti u razvoju zubi i kosti u pedijatrijskih bolesnika

U kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata utvrđeno je da vandetanib ne smanjuje linearni rast.

U nekliničkim ispitivanjima vandetanib je pokazao štetan učinak na rastućem tkivu ovisnom o vaskularizaciji, kao što su zubi i zone rasta.

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 9 mjeseci, provedenima u mladim pasa i štakora koji su primali vandetanib primijećeni su slučajevi fizalne displazije, uz dokaze otvorenih ploča rasta i učinaka na zube. Ovi su nalazi nastupili pri koncentracijama u plazmi značajnima za kliničku primjenu, a bili su uglavnom reverzibilni unutar četiri tjedna od prestanka doziranja. Ti su se učinci mogli pripisati inhibitornom djelovanju vandetaniba na receptor vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) ili receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR).

Zbog rezultata iz nekliničkih ispitivanja, abnormalnosti u razvoju zubi i kosti u pedijatrijskoj populaciji smatraju se važnim mogućim rizikom i stoga pedijatrijsku populaciju treba pažljivo nadzirati zbog njihove moguće pojave.

## Mogući rizik od medikacijskih pogrešaka

Da biste izbjegli mogući rizik od **medikacijskih pogrešaka** uslijed korištenja različitih režima doziranja, također ćete morati:

- pročitati Vodič za liječnike o doziranju i praćenju primjene lijeka Caprelsa u pedijatrijskih bolesnika (2. dio edukacijskog materijala).
- ispuniti dnevnik praćenja - tablicu za svakodnevno praćenje, koja se nalazi u sklopu Vodiča za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka Caprelsa (vandetanib) za bolesnike i njihove negovatelje, kada prvi puta propišete lijek i pri svakoj prilagodbi doze.
- Molimo vas da bolesnicima/skrbnicima uručite novi vodič prilikom sljedeće posjete/kontrole i podsjetite ih da ispunjene tablice donesu na svaki kontrolni pregled
- Ispunjene tablice potrebno je pohraniti u karton bolesnika



## **2. DIO**

# VODIČ ZA LIJEČNIKE O DOZIRANJU I PRAĆENJU PRIMJENE LIJEKA CAPRELSA U PEDIJATRIJSKIH BOLESNIKA

## **2. DIO**

VODIČ ZA LIJEČNIKE O DOZIRANJU  
I PRAĆENJU PRIMJENE LIJEKA  
CAPRELSA U PEDIJATRIJSKIH  
BOLESNIKA

Ovaj Vodič za liječnike za doziranje i praćenje primjene lijeka Caprelsa u pedijatrijskih bolesnika izrađen je da bi Vam pomogao utvrditi točnu dozu i prilagoditi je u skladu s tjelesnom površinom pedijatrijskih bolesnika.

Kako bi se izbjegao rizik od **medikacijskih pogrešaka** uslijed korištenja različitih režima doziranja, također ćete morati ispuniti dnevnik praćenja koji se nalazi u sklopu Vodiča za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka Caprelsa (vandetanib) za bolesnike i njihove negovatelje, kada prvi put propišete lijek i pri svakoj prilagodbi doze.

## Što je Caprelsa i što se njome liječi?

Caprelsa (vandetanib) je inhibitor tirozin kinaze (engl. *Tyrosine Kinase Inhibitor*, TKI) za peroralnu primjenu koji djeluje protiv protoonkogenog RET (engl. *Rearranged During Transfection*), receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR) i receptora epidermalnog faktora rasta (EGFR). Točan mehanizam djelovanja vandetaniba kod lokalno uznapredovalog ili metastatskog medularnog karcinoma štitnjače nije poznat.



Caprelsa je indicirana za liječenje agresivnog i simptomatskog medularnog karcinoma štitnjače s mutacijom protoonkogenog RET (engl. *Rearranged during Transfection*, RET) u bolesnika s neoperabilnom lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću.

Caprelsa je indicirana u odraslih, djece i adolescenata u dobi od 5 ili više godina čija tjelesna površina iznosi  $\geq 0,7 \text{ m}^2$ .

Prije početka liječenja lijekom Caprelsa treba potvrditi prisutnost RET mutacije validiranim testom.



Lijek dolazi u obliku tableta s trenutnim otpuštanjem, u dvije jačine.

<b>100 mg</b> 	<b>300 mg</b> 
Tableta od 100 mg je okrugla, bikonveksna, bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom 'Z100' na jednoj strani; na drugoj strani nema nikakvih oznaka.	Tableta od 300 mg je ovalna, bikonveksna, bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom 'Z300' na jednoj strani; na drugoj strani nema nikakvih oznaka.

## Kako se izračunava doza lijeka Caprelsa za djecu i adolescente?

### Izračunavanje tjelesne površine

Doza za pedijatrijske bolesnike mora se temeljiti na tjelesnoj površini izraženoj u  $\text{mg}/\text{m}^2$ , koja se izračunava prema sljedećoj jednadžbi (ili nekoj drugoj jednadžbi prilagođenoj za pedijatrijske bolesnike):

$$\sqrt{\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)} \div 3600} = \text{tjelesna površina (m}^2\text{)}$$

### Primjer izračuna doze

Ako je bolesnik visok 125 cm i teži 35 kg

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

Tjelesnu površinu treba zaokružiti na najbližu vrijednost na 2 decimale.

### Režimi doziranja lijeka Caprelsa prema bolesnikovoj tjelesnoj površini

Postoje 4 osnovna režima doziranja, ovisno o tjelesnoj površini (vidjeti pregled u tablici 1).

Svaki režim uključuje **početnu dozu**, koja se može zamijeniti:

- **povećanom dozom**, ako se vandetanib dobro podnosi nakon 8 tjedana liječenja početnom dozom
- **smanjenom dozom**, u slučaju neželjenih nuspojava

Ovisno o pojedinačnom slučaju, raspored doziranja odgovara jednoj od sljedeće 3 sheme:

- **raspored primjene „svaki dan“** (ista doza svaki dan: 1. dan = 2. dan = 3. dan itd.)
- **raspored primjene „svaki drugi dan“** (ista doza svaki drugi dan: 1. dan = 3. dan = 5. dan itd.)
- **„7-dnevni“ raspored primjene** (naizmjenična primjena dvije doze, imajte na umu da je 1. dan = 8. dan)

U bolesnika u dobi od 5 do 18 godina lijek treba dozirati prema nomogramu prikazanom u tablici 1.

**Tablica 1. Nomogram za doziranje u pedijatrijskih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače**

Tjelesna površina (m <sup>2</sup> )	Početna doza (mg) <sup>a</sup>	Povećanje doze (mg) <sup>b</sup> ako bolesnik dobro podnosi lijek nakon 8 tjedana liječenja početnom dozom	Smanjenje doze (mg) <sup>c</sup>
0,7 – < 0,9	100 svaki drugi dan	100 svaki dan	-
0,9 – < 1,2	100 svaki dan	7-dnevni raspored: 100-200-100-200-100-200-100	100 svaki drugi dan
1,2 – < 1,6	7-dnevni raspored: 100-200-100-200-100-200-100	200 svaki dan	100 svaki dan
≥ 1,6	200 svaki dan	300 svaki dan	7-dnevni raspored: 100-200-100-200-100-200-100

<sup>a</sup> Početna doza je doza kojom treba započeti liječenje.

<sup>b</sup> Doze vandetaniba više od 150 mg/m<sup>2</sup> nisu se koristile u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika

<sup>c</sup> **Bolesnici s nuspojavama koje zahtijevaju smanjenje doze moraju prestati uzimati vandetanib barem tjedan dana.** Liječenje se zatim može nastaviti sa smanjenom dozom nakon što se bolesnik potpuno oporavi od nuspojava

### **Ukupna dnevna doza u djece ne smije premašiti 300 mg.**

U djece s **umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije može se koristiti smanjena doza** kako je navedeno u tablici 1. Liječnik će svakog bolesnika morati liječiti individualno, osobito pedijatrijske bolesnike koji imaju malu tjelesnu površinu.

Vandetanib se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Vandetanib se ne preporučuje za primjenu u djece s oštećenjem jetrene funkcije.

**Bolesnici s nuspojavom koja zahtijeva smanjenje doze moraju prestati uzimati vandetanib na najmanje tjedan dana.** Liječenje se zatim može nastaviti smanjenom dozom nakon što se bolesnik potpuno oporavi od nuspojava.

#### Prilagodbe doze u pedijatrijskih bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače

- U slučaju toksičnosti ili produljenja QTc-intervalu na EKG-u 3. ili višeg stupnja prema općim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), primjenu vandetaniba treba barem privremeno prekinuti te nastaviti liječenje smanjenom dozom nakon što se toksičnost povuče ili umanjuje do CTCAE 1. stupnja.
- U bolesnika koji uzimaju početnu dozu (<sup>a</sup> u tablici 1), liječenje treba nastaviti smanjenom dozom (<sup>c</sup> u tablici 1).

- U bolesnika koji uzimaju povećanu dozu (<sup>o</sup> u tablici 1), liječenje treba nastaviti početnom dozom (<sup>a</sup> u tablici 1). Ako nastupi još jedan događaj toksičnosti ili produljenja QTc-intervalu na EKG-u CTCAE 3. ili višeg stupnja, primjenu vandetaniba treba barem privremeno ponovno prekinuti te nastaviti liječenje smanjenom dozom nakon što se toksičnost povuče ili umanjuje do CTCAE 1. stupnja.
- Ako dođe do još događaja toksičnosti ili produljenje QTc-intervalu na EKG-u CTCAE 3. ili višeg stupnja, liječenje vandetanibom mora se trajno prekinuti.

**Bolesnika se mora odgovarajuće nadzirati** (vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka).

Vizualni prikaz preporuka za 14 dnevni režim doziranja prema rasponima tjelesne površine za pedijatrijske bolesnike (tablice 2 – 5)

DOSTUPNE DOZE	
100 mg	
200 mg	 2 tablete od 100 mg
300 mg	

**Tablica 2. Režim doziranja lijeka Caprelsa za djecu čija je tjelesna površina od 0,7 m<sup>2</sup> do < 0,9 m<sup>2</sup>\***

Doza	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja
Početna doza <sup>a</sup>	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg

Povećana doza <sup>b</sup>	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
----------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

\* Smanjena doza nije primjenjiva: u slučaju nuspojava, liječenje treba privremeno prekinuti kako je prethodno opisano

<sup>a</sup> Početna doza je doza kojom treba započeti liječenje

<sup>b</sup> U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nisu se primjenjivale doze vandetaniba veće od 150 mg/m<sup>2</sup>

**Tablica 3. Režim doziranja lijeka Caprelsa za djecu čija je tjelesna površina od 0,9 m<sup>2</sup> do < 1,2 m<sup>2</sup>**

Doza	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja*	Ponedjeljak*	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja
Početna doza <sup>a</sup>	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
Povećana doza <sup>b</sup>	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
Smanjena doza <sup>c</sup>	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg	–	100 mg

<sup>a</sup> Početna doza je doza kojom treba započeti liječenje

<sup>b</sup> U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nisu se primjenjivale doze vandetaniba veće od 150 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Bolesnici s nuspojavom koja zahtijeva smanjenje doze moraju prestati uzimati vandetanib na najmanje tjedan dana. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom nakon što se bolesnik potpuno oporavi od nuspojava.

\* Imajte na umu da „7 dnevni“ raspored uključuje 2 uzastopna dana s primjenom iste doze.

**Tablica 4. Režim doziranja lijeka Caprelsa za djecu čija je tjelesna površina od 1,2m<sup>2</sup> do < 1,6 m<sup>2</sup>**

Doza	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja*	Ponedjeljak*	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Nedjelja
Početna doza <sup>a</sup>	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

Povećana doza <sup>b</sup>	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
----------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Smanjena doza <sup>c</sup>	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
----------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

<sup>a</sup> Početna doza je doza kojom treba započeti liječenje

<sup>b</sup> U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nisu se primjenjivale doze vandetaniba veće od 150 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Bolesnici s nuspojavom koja zahtijeva smanjenje doze moraju prestati uzimati vandetanib na najmanje tjedan dana. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom nakon što se bolesnik potpuno oporavi od nuspojava.

\* Imajte na umu da „7 dnevni“ raspored uključuje 2 uzastopna dana s primjenom iste doze.



**Tablica 5. Režim doziranja lijeka Caprelsa za djecu čija je tjelesna površina  $\approx 1,6 \text{ m}^2$**

Doza	Ponedjeljak	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Neđelja*	Ponedjeljak*	Utorak	Srijeda	Četvrtak	Petak	Subota	Neđelja
Početna doza <sup>a</sup>	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

Povećana doza <sup>b</sup>	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
----------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Smanjena doza <sup>c</sup>	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
----------------------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

<sup>a</sup> Početna doza je doza kojom treba započeti liječenje

<sup>b</sup> U kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika nisu se primjenjivale doze vandetaniba veće od 150 mg/m<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Bolesnici s nuspojavom koja zahtijeva smanjenje doze moraju prestati uzimati vandetanib na najmanje tjedan dana. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom nakon što se bolesnik potpuno oporavi od nuspojava.

\* Imajte na umu da „7 dnevni“ raspored uključuje 2 uzastopna dana s primjenom iste doze.

## Kako se Caprelsa uzima?

Izračunatu dozu treba uzimati s hranom ili bez nje u približno isto doba dana.

Bolesnici koji imaju poteškoća s gutanjem mogu otopiti lijek Caprelsa u pola čaše negazirane vode. Ne smiju se koristiti nikakve druge tekućine. Tabletu treba staviti u vodu (bez drobljenja) i miješati dok se ne rastopi (približno 10 minuta), a dobivenu otopinu odmah popiti. Sav preostali lijek u čaši treba pomiješati s pola čaše vode i popiti. Tekućina se može primijeniti i kroz nazogastričnu ili gastrostomsku sondu.

Ako pedijatrijski bolesnici koji uzimaju lijek svaki dan propuste uzeti dozu vandetaniba, mogu je uzeti čim se oni ili njihovi njegovatelji sjete. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Bolesnici ne smiju uzeti dvostruku dozu (dvije doze odjednom) kako bi nadoknadili zaboravljenu dozu.

## Vodič za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka Caprelsa (vandetanib) za bolesnike i njihove njegovatelje

Pedijatrijski bolesnici i/ili njegovatelji bolesnika koji se liječe lijekom Caprelsa moraju dobiti **Vodič za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka Caprelsa (vandetanib) za bolesnike i njihove njegovatelje** i **Karticu s upozorenjima za bolesnika**, koji služe da bi:

- informirali bolesnike ili njihove njegovatelje i sve zdravstvene radnike o rizicima povezanim s liječenjem vandetanibom i režimima doziranja
- pridonijeli pridržavanju liječenja i praćenju radi smanjivanja rizika od nuspojava i medikacijskih pogrešaka

Liječnik mora u „dijelu za propisivača“ navesti bolesnikovu tjelesnu površinu i preporučeni režim doziranja. Bolesnik ili njegovatelj mora ispunjavati dnevnik praćenja, a može unositi i napomene.

Pri prvom propisivanju lijeka i svakoj sljedećoj prilagodbi doze (povećanje, smanjenje ili promjena u skladu s promjenom raspona tjelesne površine), kao i pri svakoj kontroli u razdoblju od 3 mjeseca bolesniku ili njegovu njegovatelju mora se dati novi Vodič za doziranje i praćenje pedijatrijske primjene lijeka Caprelsa (vandetanib) za bolesnike i njihove njegovatelje s dnevnikom praćenja, s obzirom da dnevnik pokriva period od 14 tjedana.

U slučaju potrebe za dodatnim primjercima edukacijskih materijala za zdravstvene radnike i/ili bolesnike/negovatelje molimo vas da se obratite medicinsko-informativnoj službi lokalnog predstavnika nositelja odobrenja, kompaniji Swixx Biopharma d.o.o., putem mail adrese: [medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com).

**U privitku ovog vodiča dostavlja se i sažetak opisa svojstava lijeka.**

## Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Nuspojave možete prijaviti i odjelu farmakovigilancije lokalnog predstavnika nositelja odobrenja, kompaniji Swixx Biopharma d.o.o., putem e-mail adrese: [medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com).

sanofi

Caprelisa™  
vandetanib

Verzija 3, travanj, 2023.