

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Caprelsa 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Caprelsa 300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Caprelsa 100 mg δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg βανδετανίμπης.

Caprelsa 300 mg δισκία
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 300 mg βανδετανίμπης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Caprelsa 100 mg δισκία
Το δισκίο Caprelsa 100 mg είναι στρογγυλό, αμφίκυρτο, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένη τη σήμανση "Z100" στη μια πλευρά.

Caprelsa 300 mg δισκία
Το δισκίο Caprelsa 300 mg είναι οβάλ σχήματος, αμφίκυρτο, λευκό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με εντυπωμένη τη σήμανση "Z300" στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Caprelsa ενδείκνυται για τη θεραπεία της επιθετικής και συμπτωματικής μετάλλαξης του ογκογονιδίου Rearranged during Transfection (RET) μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς (ΜΚΘ) σε ασθενείς με ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Το Caprelsa ενδείκνυται σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους ηλικίας 5 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη θεραπεία του ΜΚΘ και στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων και έμπειρο στην αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ).

Κατάσταση ογκογονιδίου Rearranged during transfection (RET)

Δεδομένου ότι η δραστηριότητα του Caprelsa, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, θεωρείται ανεπαρκής σε ασθενείς χωρίς ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET, η παρουσία μιας μετάλλαξης ογκογονιδίου RET θα πρέπει να προσδιορίζεται με επικυρωμένο τεστ πριν από την έναρξη της θεραπείας με Caprelsa. Κατά τον καθορισμό της κατάστασης μετάλλαξης ογκογονιδίου RET, δείγματα ιστού θα πρέπει να λαμβάνονται, εάν είναι δυνατόν, κατά τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας και όχι κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Δοσολογία για ΜΚΘ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg μια φορά ημερησίως, λαμβανόμενη με ή χωρίς τροφή την ίδια ώρα περίπου κάθε ημέρα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Σε περίπτωση που απομένουν λιγότερες από 12 ώρες μέχρι την επόμενη δόση, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που ξέχασε. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν διπλή δόση (δύο δόσεις ταυτόχρονα) για να αναπληρώσουν τη δόση που παραλείφθηκε.

Προσαρμογές της δόσης σε ενήλικες ασθενείς με ΜΚΘ

Θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά το διάστημα QTc πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση βανδετανίμπης θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξή της να γίνεται με μειωμένη δόση όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE (βλέπε παράγραφο 4.4). Η ημερήσια δόση των 300 mg μπορεί να μειωθεί σε 200 mg (δύο δισκία των 100 mg), και στη συνέχεια σε 100 mg εφόσον κριθεί απαραίτητο. Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα. Λόγω του χρόνου ημίσειας ζωής των 19 ημερών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc μπορεί να μην παρέλθουν ταχέως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσολογία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

Η χορήγηση της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με βάση την επιφάνεια σώματος (BSA) σε mg/m². Στους παιδιατρικούς ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Carrelisa καθώς και στους φροντιστές των ασθενών πρέπει να χορηγείται ο οδηγός δοσολογίας καθώς και πληροφορίες σχετικά με τη σωστή δόση που πρέπει να ληφθεί με την αρχική συνταγή και κάθε μεταγενέστερη προσαρμογή της δόσης. Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα και οι τροποποιήσεις της δόσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Νομογράφημα εύρεσης της δόσης για παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

BSA (m ²)	Αρχική δόση (mg) ^a	Αύξηση της δόσης (mg) ^b όταν είναι καλά ανεκτή μετά από 8 εβδομάδες με την αρχική δόση	Μείωση της δόσης (mg) ^γ
0,7 - <0,9	100 κάθε δεύτερη ημέρα	100 ημερησίως	-
0,9 - <1,2	100 ημερησίως	Πρόγραμμα 7 ημερών: 100-200-100-200-100- 200-100	100 mg κάθε δεύτερη ημέρα
1,2 - <1,6	Πρόγραμμα 7 ημερών: 100-200-100-200-100- 200-100	200 ημερησίως	100 ημερησίως
≥ 1,6	200 ημερησίως	300 ημερησίως	Πρόγραμμα 7 ημερών: 100-200-100-200-100- 200-100

^a Η αρχική δόση είναι η δόση με την οποία θα πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία

^b Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις βανδετανίμπης άνω των 150 mg/m²

^γ Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητη ενέργεια για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται μείωση της δόσης, θα πρέπει να διακόψουν τη λήψη της βανδετανίμπης για τουλάχιστον μία εβδομάδα. Η χορήγηση της δόσης μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα με μειωμένη δόση μετά την πλήρη αποδρομή των ανεπιθύμητων ενεργειών

Προσαρμογές της δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

- Σε περίπτωση εμφάνισης τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα CTCAE ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση βανδετανίμπης θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξή της να γίνεται με μειωμένη δόση όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με την αρχική δόση (^a στον Πίνακα 1), συνιστάται να συνεχίσουν τη θεραπεία με μειωμένη δόση (^γ στον Πίνακα 1).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με την αυξημένη δόση (^b στον Πίνακα 1), συνιστάται να συνεχίσουν τη θεραπεία με την αρχική δόση (^a στον Πίνακα 1). Σε περίπτωση εμφάνισης άλλου συμβάντος τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα κοινά κριτήρια ορολογίας για

ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση του Carrelisa θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον προσωρινά και η επανέναρξή του να γίνεται με μειωμένη δόση (΄ στον Πίνακα 1) όταν η τοξικότητα έχει παρέλθει ή βελτιωθεί σε βαθμού 1 κατά CTCAE.

- Σε περίπτωση εμφάνισης ενός επιπλέον συμβάντος τοξικότητας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα CTCAE ή παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ, η χορήγηση της βανδετανίμης θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται κατάλληλα. Λόγω του χρόνου ημίσειας ζωής των 19 ημερών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QTc ενδέχεται να μην παρέλθουν γρήγορα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Διάρκεια

Η βανδετανίμη μπορεί να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή έως ότου τα οφέλη από τη συνέχιση της θεραπείας δεν υπερτερούν πλέον του κινδύνου, λαμβάνοντας έτσι υπόψη τη βαρύτητα των ανεπιθύμητων συμβάντων (βλέπε παράγραφο 4.8) σε σχέση με το βαθμό της κλινικής σταθεροποίησης της κατάστασης του όγκου.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Carrelisa δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Carrelisa σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 9 ετών με κληρονομικό ΜΚΘ (βλέπε παράγραφο 5.1). Στους ασθενείς ηλικίας 5-18 ετών, η δόση θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το νομογράφημα του Πίνακα 1. Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις βανδετανίμης άνω των 150 mg/m².

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη βανδετανίμη σε ασθενείς με ΜΚΘ ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία σε ενήλικες ασθενείς με ΜΚΘ

Μια φαρμακοκινητική μελέτη σε εθελοντές με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δείχνει ότι η έκθεση στη βανδετανίμη μετά από εφάπαξ δόση αυξάνεται έως και κατά 1,5, 1,6 και 2 φορές αντίστοιχα σε ασθενείς με ήπια, μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min) και σοβαρή (κάθαρση χαμηλότερη από 30 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Τα δεδομένα για τα 300 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα: απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε 200 mg για 5 από τους 6 ασθενείς λόγω της εμφάνισης παράτασης του διαστήματος QT ως ανεπιθύμητης ενέργειας. Η αρχική δόση θα πρέπει να μειωθεί σε 200 mg σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 200 mg δεν έχουν ωστόσο τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4). Η βανδετανίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένου ότι τα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ

Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση της βανδετανίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

- Δεν συνιστάται μεταβολή της αρχικής δόσης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.
- Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η μειωμένη δόση, όπως ορίζεται στον Πίνακα 1. Από τον ιατρό απαιτείται εξατομικευμένη αντιμετώπιση των ασθενών, ιδιαίτερα των παιδιατρικών ασθενών με χαμηλή BSA.
- Η βανδετανίμη δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η βανδετανίμπη δεν συνιστάται για χρήση σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο όριο του εύρους αναφοράς (ULRR)). Το κριτήριο αυτό δεν ισχύει για ασθενείς με νόσο Gilbert και τιμή αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) υψηλότερη κατά 2,5 φορές το ULRR, ή υψηλότερη κατά 5,0 φορές το ULRR αν σύμφωνα με την κρίση του ιατρού σχετίζεται με ηπατικές μεταστάσεις), εφόσον τα δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται μεταβολή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Caprelsa προορίζεται για από στόματος χρήση. Στην περίπτωση ασθενών με δυσκολία κατάποσης, τα δισκία βανδετανίμπης μπορούν να διασπαρούν σε μισό ποτήρι μη ανθρακούχου πόσιμου νερού. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα υγρά. Το δισκίο πρέπει να τοποθετηθεί σε νερό, χωρίς να συνθλιβεί, αναδευόμενο μέχρι να διασπαρεί (περίπου 10 λεπτά), ενώ η προκύπτουσα διασπορά πρέπει να καταπίνεται αμέσως. Τυχόν υπολείμματα στο ποτήρι πρέπει να αναμιγνύονται με μισό ποτήρι νερό και να καταπίνονται. Το υγρό μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου διαστήματος QTc.
- Ασθενείς με διάστημα QTc υψηλότερο των 480 msec.
- Ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμπης με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, που είναι γνωστό ότι παρατείνουν επίσης το διάστημα QTc και/ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes): Αρσενικό, σιζαπρίδη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (IV), τορεμφαίνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III (βλέπε παράγραφο 4.5).
- Θηλασμός (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεδομένων των σχετικών κινδύνων, είναι σημαντικός ο περιορισμός της θεραπείας με βανδετανίμπη σε ασθενείς που έχουν αντικειμενική ανάγκη θεραπείας, δηλαδή με συμπτωματική-επιθετική πορεία της νόσου. Η συμπτωματική νόσος ή η εξελισσόμενη νόσος από μόνες τους δεν είναι αρκετές για να αιτιολογήσουν την ανάγκη θεραπείας με βανδετανίμπη. Ο ρυθμός της μεταβολής των επιπέδων των βιοχημικών δεικτών όπως της καλσιτονίνης (CTN) και/ή του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) καθώς και ο ρυθμός μεταβολής του μεγέθους του όγκου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης (watchful waiting), μπορεί να βοηθήσουν στην επιλογή όχι μόνο των ασθενών που χρήζουν θεραπείας, αλλά και του βέλτιστου χρόνου έναρξης της θεραπείας με βανδετανίμπη.

Παράταση διαστήματος QTc και Κοιλιακή Ταχυκαρδία Δίκην Ριπιδίου (Torsades de Pointes)

Η βανδετανίμπη σε δόση 300 mg συσχετίζεται με σημαντική και δοσοεξαρτώμενη παράταση του QTc (μέση τιμή 28 msec, διάμεση τιμή 35 msec). Οι πρώτες παρατάσεις του QTc προέκυψαν συχνότερα στους πρώτους 3 μήνες θεραπείας, αλλά συνέχισαν να προκύπτουν για πρώτη φορά και μετά από αυτόν το χρόνο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της βανδετανίμπης (19 ημέρες) καθιστά την παράταση αυτή του QTc ιδιαίτερα προβληματική (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε μια μελέτη φάσης III, παρατηρήθηκε παράταση του QTc άνω των 500 msec στο 11% των ασθενών με ΜΚΘ, που έλαβαν βανδετανίμπη σε δόση των 300 mg ημερησίως. Η παράταση του QTc στο ΗΚΓ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) και κοιλιακή ταχυκαρδία έχουν αναφερθεί

όχι συχνά σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε βανδετανίμη 300 mg ημερησίως. Ο κίνδυνος της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με βανδετανίμη σε ασθενείς των οποίων το διάστημα QTc του ΗΚΓ είναι άνω των 480 msec. Η βανδετανίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ιστορικό κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Η βανδετανίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με κοιλιακές αρρυθμίες ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Θα πρέπει να διενεργούνται ΗΚΓ και μετρήσεις στα επίπεδα ορού καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) πριν την έναρξη της θεραπείας, και σε διάστημα 1, 3, 6 και 12 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 3 μήνες για τουλάχιστον ένα έτος. Το πρόγραμμα αυτό θα πρέπει να εφαρμόζεται κατά την περίοδο, που ακολουθεί τη μείωση της δόσης λόγω παράτασης του διαστήματος QTc και κατόπιν διακοπής της δόσης για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων. Θα πρέπει επίσης να διενεργούνται ΗΚΓ και αιματολογικές εξετάσεις, όπως ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια καθώς και ακολούθως αυτής της περιόδου. Η συχνή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του διαστήματος QTc θα πρέπει να συνεχισθεί.

Το κάλιο ορού, το μαγνήσιο ορού και το ασβέστιο ορού θα πρέπει να διατηρούνται εντός του φυσιολογικού εύρους προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος παράτασης του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ. Απαιτείται επιπλέον παρακολούθηση του QTc, των ηλεκτρολυτών και της νεφρικής λειτουργίας ιδιαίτερα σε περίπτωση διάρροιας, αύξησης της διάρροιας/αφυδάτωσης, ηλεκτρολυτικής διαταραχής και/ή νεφρικής δυσλειτουργίας. Εάν το QTc αυξηθεί σημαντικά αλλά παραμένει κάτω από 500 msec, θα πρέπει να αναζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου.

Η συγχορήγηση της βανδετανίμης με ουσίες που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc του ΗΚΓ αντενδείκνυται ή δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με την ονδανσετρόνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ασθενείς που εμφανίζουν μια μόνο τιμή διορθωμένου διαστήματος QTc ≥ 500 msec θα πρέπει να διακόπτουν τη λήψη βανδετανίμης. Η δοσολογία μπορεί να ξαναρχίσει σε χαμηλότερη δόση αφού επιβεβαιωθεί η επαναφορά του διαστήματος QTc στα προ της θεραπείας επίπεδα και έχει πραγματοποιηθεί διόρθωση πιθανής διαταραχής των ηλεκτρολυτών.

Σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας, PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome ή Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome-RPLS)

Το PRES αποτελεί σύνδρομο υποφλοιώδους αγγειογενούς οιδήματος, που διαγιγνώσκεται μέσω μαγνητικής τομογραφίας (MRI) του εγκεφάλου και έχει παρατηρηθεί όχι συχνά με τη θεραπεία βανδετανίμης σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το PRES έχει επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη ως μονοθεραπεία. Το σύνδρομο αυτό θα πρέπει να εξετάζεται για κάθε ασθενή που εμφανίζει σπασμούς, κεφαλαλγία, οπτικές διαταραχές, σύγχυση ή διαταραγμένη ψυχική κατάσταση. Θα πρέπει να πραγματοποιείται μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει σπασμούς, σύγχυση ή διαταραγμένη ψυχική κατάσταση.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (SCARs) και άλλες δερματικές αντιδράσεις

SCARs, συμπεριλαμβανομένων της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και του συνδρόμου Stevens-Johnson (SJS), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με βανδετανίμη. Κατά το χρόνο της συνταγογράφησης οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν υπάρχει υποψία για SJS ή TEN, η θεραπεία με βανδετανίμη θα πρέπει να αναστέλλεται και ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται σε εξειδικευμένη μονάδα για αξιολόγηση και θεραπεία. Εάν επιβεβαιωθεί SJS ή TEN, η θεραπεία με βανδετανίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά και να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση).

Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη. Συνιστάται

προσοχή κατά την έκθεση στον ήλιο με χρήση προστατευτικής ενδυμασίας και/ή αντηλιακής προστασίας λόγω του πιθανού κινδύνου αντιδράσεων φωτοευαισθησίας, που σχετίζονται με τη θεραπεία με βανδετανίμη.

Οι ήπιες έως μέτριες δερματικές αντιδράσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με συμπτωματική θεραπεία, ή με μείωση ή προσωρινή διακοπή χορήγησης της δόσης.

Διάρροια

Η διάρροια αποτελεί σύμπτωμα σχετιζόμενο με τη νόσο καθώς και γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της βανδετανίμης. Για την αντιμετώπιση της διάρροιας συνιστώνται οι συνήθεις αντιδιαρροϊκοί παράγοντες. Το QTC και οι ηλεκτρολύτες του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνότερα. Εάν εκδηλωθεί σοβαρού βαθμού διάρροια (βαθμού 3-4 κατά CTCAE), η βανδετανίμη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι να βελτιωθεί η διάρροια. Μόλις υπάρξει βελτίωση, η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει σε μειωμένη δόση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αιμορραγία

Η χορήγηση βανδετανίμης σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ενδοκρανιακή αιμορραγία.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη έχει παρατηρηθεί καρδιακή ανεπάρκεια. Η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Μπορεί να μην είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή της βανδετανίμης. Ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες.

Υπέρταση

Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη έχει παρατηρηθεί υπέρταση, περιλαμβανομένης υπερτασικής κρίσης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εκδήλωση υπέρτασης και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Εφόσον δεν μπορεί να ελεγχθεί η υψηλή αρτηριακή πίεση με ιατρική αντιμετώπιση, η βανδετανίμη δεν θα πρέπει να επαναχορηγηθεί μέχρι να ελεγχθεί ιατρικά η αρτηριακή πίεση. Μπορεί να κριθεί απαραίτητη η μείωση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επιπλοκές στην επούλωση τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την επίδραση της βανδετανίμης στην επούλωση τραυμάτων. Ατελής επούλωση τραυμάτων μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φάρμακα που αναστέλλουν το μονοπάτι σηματοδότησης του VEGF και έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη. Αν και τα στοιχεία για τη βέλτιστη διάρκεια διακοπής της θεραπείας πριν από μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση είναι πολύ περιορισμένα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της βανδετανίμης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από μία εκλεκτική χειρουργική επέμβαση με βάση την ατομική σχέση οφέλους-κινδύνου. Η απόφαση για συνέχιση της θεραπείας με βανδετανίμη μετά από μία μείζονα χειρουργική διαδικασία θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση όσον αφορά την επαρκή επούλωση του τραύματος.

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με βανδετανίμη σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βανδετανίμη έχει αναφερθεί νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Ενδέχεται να είναι απαραίτητη η προσωρινή διακοπή, προσαρμογή ή οριστική διακοπή της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η έκθεση στη βανδετανίμη είναι αυξημένη στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η αρχική δόση της βανδετανίμης θα πρέπει να μειώνεται στα 200 mg στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 έως < 50 ml/min) και το διάστημα QT θα πρέπει να

παρακολουθείται στενά.

Η βανδετανίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση μικρότερη από 30 ml/min) (βλέπε παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που χρήζουν αιμοδιύλισης.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η βανδετανίμη δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο), εφόσον τα δεδομένα από ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα και η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από εθελοντές υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται μεταβολή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης

Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη. Η πλειονότητα των αυξήσεων αποκαθίσταται κατά τη συνέχιση της θεραπείας, ενώ άλλες παρέρχονται μετά από διακοπή της θεραπείας διάρκειας 1-2 εβδομάδων. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των επιπέδων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη έχει παρατηρηθεί Διάμεση Πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Εάν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα από το αναπνευστικό όπως δύσπνοια, βήχα και πυρετό, η θεραπεία με βανδετανίμη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά άμεση διερεύνηση. Εφόσον επιβεβαιωθεί ILD, η βανδετανίμη θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα και ο ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπεία.

Επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

CTN χαμηλότερη των 500 pg/ml

Το όφελος της βανδετανίμης σε ασθενείς με επίπεδα CTN χαμηλότερα των 500 pg/ml δεν έχει καθοριστεί, επομένως η χρήση σε ασθενείς με CTN < 500 pg/ml θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά λόγω των κινδύνων που σχετίζονται με τη χρήση της βανδετανίμης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τις μετρήσεις του ύψους σε όλες τις επισκέψεις, όλα τα παιδιά και οι έφηβοι σε μία παιδιατρική μελέτη επέδειξαν γραμμική ανάπτυξη ενόσω λάμβαναν βανδετανίμη. Ωστόσο, δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Κάρτα προειδοποίησης ασθενούς

Όσοι συνταγογραφούν το Caprelsa πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τα Έγγραφα Πληροφόρησης των Ιατρών και τις Κατευθυντήριες Οδηγίες Διαχείρισης της θεραπείας. Οι συνταγογράφοι πρέπει να συζητούν τους κινδύνους της θεραπείας με Caprelsa με τον ασθενή. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς θα δίνεται στον ασθενή με κάθε συνταγή.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επίδραση της βανδετανίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε υγιή άτομα, η έκθεση για τη μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4) δεν επηρεάστηκε όταν χορηγήθηκε μαζί με εφάπαξ δόση βανδετανίμης των 800 mg.

Η βανδετανίμη είναι αναστολέας του οργανικού κατιονικού 2 (OCT2) μεταφορέα. Σε υγιή άτομα με φυσικό τύπο (wild type) για OCT2 η AUC_(0-t) και C_{max} για τη μετορμίνη (υπόστρωμα) αυξήθηκαν

κατά 74% και 50% αντίστοιχα και η CL_R για τη μετορμίνη μειώθηκε κατά 52% όταν συγχρηγήθηκε με βανδετανίμη. Συνιστάται κατάλληλη κλινική και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα μετορμίνη και βανδετανίμη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση μετορμίνης.

Σε υγιή άτομα η $AUC_{(0-t)}$ και C_{max} για τη διγοξίνη (υπόστρωμα P-gr) αυξήθηκαν κατά 23% και 29% αντίστοιχα, όταν συγχρηγήθηκαν λόγω της αναστολής του P-gr από την βανδετανίμη. Επιπλέον, η επίδραση βραδυκαρδίας της διγοξίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes). Κατά συνέπεια, συνιστάται η απαραίτητη κλινική (π.χ. ΗΚΓ) και/ή εργαστηριακή παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διγοξίνη και βανδετανίμη και αυτοί οι ασθενείς μπορεί να χρειαστούν χαμηλότερη δόση διγοξίνης. (Για την παρακολούθηση της βανδετανίμης, βλέπε παράγραφο 4.2 Δοσολογία και Τρόπος χορήγησης και παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Αναφορικά με άλλα υποστρώματα P-gr όπως η δαβιγατράνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση σε περίπτωση συνδυασμού με βανδετανίμη.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη βανδετανίμη

Σε υγιή άτομα δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της βανδετανίμης (εφάπαξ δόση των 300 mg) και του ισχυρού αναστολέα CYP3A4, ιτρακοναζόλη (επαναλαμβανόμενες δόσεις των 200 mg, μία φορά ημερησίως). Σε υγιείς άρρενες συμμετέχοντες, η έκθεση στη βανδετανίμη μειώθηκε κατά 40% όταν συγχρηγήθηκε με τον ισχυρό επαγωγέα CYP3A4, ριφαμπικίνη. Η χορήγηση της βανδετανίμης με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται.

Σε υγιή άτομα η C_{max} της βανδετανίμης μειώθηκε κατά 15% ενώ η $AUC_{(0-t)}$ για τη βανδετανίμη δεν επηρεάστηκε όταν συγχρηγήθηκε με ομεπραζόλη. Ούτε η C_{max} αλλά ούτε και η $AUC_{(0-t)}$ για τη βανδετανίμη επηρεάστηκαν όταν συγχρηγήθηκαν με ρανιτιδίνη. Κατά συνέπεια δεν απαιτείται αλλαγή στη δόση της βανδετανίμης όταν η βανδετανίμη συγχρηγείται είτε με ομεπραζόλη είτε με ρανιτιδίνη.

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Η χολική απέκκριση της αμετάβλητης βανδετανίμης αποτελεί μια από τις οδούς απέκκρισης της βανδετανίμης. Η βανδετανίμη δεν αποτελεί υπόστρωμα της πρωτεΐνης διασταυρούμενης αντοχής 2 (multidrug resistance protein, MRP2), της p-γλυκοπρωτεΐνης (p-glycoprotein, P-gr) ή της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (breast cancer resistance protein, BCRP).

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc

Έχει καταδειχθεί ότι η βανδετανίμη παρατείνει το διάστημα QTc του ΗΚΓ. Έχει αναφερθεί όχι συχνά κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes). Κατά συνέπεια η ταυτόχρονη χρήση της βανδετανίμης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επίσης παρατείνουν το διάστημα QTc και/ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) είτε αντενδείκνυται είτε δεν συνιστάται, ανάλογα με τις διαθέσιμες εναλλακτικές θεραπείες.

- Συνδυασμοί που αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3): Σιζαπρίδη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη (IV), τορεμφαΐνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, αρσενικό, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας IA και III
- Συνδυασμοί που δεν συνιστώνται: Μεθαδόνη, αλοπεριδόλη, αμισουλπρίδη, χλωροπρομαζίνη, σουλπριδία, ζουκλοπενθιζόλη, αλοφαντρίνη, πενταμιδίνη και λουμεφαντρίνη.

Εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία, μπορούν να γίνουν μη συνιστώμενοι συνδυασμοί με βανδετανίμη με επιπλέον παρακολούθηση του διαστήματος QTc του ΗΚΓ, εκτίμηση των ηλεκτρολυτών και περαιτέρω έλεγχο κατά την έναρξη ή την επιδείνωση της διάρροιας.

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων υπέδειξαν ότι η συγχρηγήση με ονδανσετρόνη σε υγιείς ασθενείς φάνηκε να έχει μικρή επίδραση στη

φαρμακοκινητική της βανδετανίμης, ωστόσο είχε μια μικρή αθροιστική επίδραση στην παράταση του διαστήματος QTc της τάξης των 10 ms. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση της ονδανσετρόνης με τη βανδετανίμη. Σε περίπτωση συγχορήγησης της ονδανσετρόνης με τη βανδετανίμη, απαιτείται προσεκτικότερη παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών του ορού και του ΗΚΓ και επιθετική αντιμετώπιση των τυχόν μη φυσιολογικών εξετάσεων.

Ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς με καρκίνο, η χρήση αντιπηκτικών είναι συχνή. Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή ενδοατομική μεταβλητότητα της ανταπόκρισης στην αντιπηκτική αγωγή και την πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ και της χημειοθεραπείας, συνιστάται αυξημένη συχνότητα παρακολούθησης του INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση), εφόσον αποφασισθεί η θεραπεία του ασθενούς με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών μετά από την τελευταία δόση.

Κύηση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βανδετανίμης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι περιορισμένα. Όπως αναμένεται από τις φαρμακολογικές της δράσεις, η βανδετανίμη έχει δείξει σημαντικές επιδράσεις σε όλα τα στάδια της αναπαραγωγής θηλυκών επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Εάν η βανδετανίμη χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει βανδετανίμη, θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο εμβρυικών ανωμαλιών, ή αποβολής. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί σε έγκυες γυναίκες μόνον εφόσον το πιθανό όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βανδετανίμης σε γυναίκες που θηλάζουν. Η βανδετανίμη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα επίμυων και ανιχνεύονται στο πλάσμα κουταβιών μετά από χορήγηση σε επίμυες που θηλάζουν (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βανδετανίμη.

Γονιμότητα

Η βανδετανίμη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων επίμυων, ωστόσο επηρέασε τη γονιμότητα των θηλυκών επίμυων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Οι επιδράσεις στην αναπαραγωγή σε παιδιατρικούς ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με βανδετανίμη δεν είναι γνωστές.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για να καταδειχθούν οι επιδράσεις της βανδετανίμης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί κόπωση και θαμπή όραση και οι ασθενείς που εκδηλώνουν τα συγκεκριμένα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, εξάνθημα, ναυτία, υπέρταση και κεφαλαλγία.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη ως θεραπεία για ΜΚΘ καθώς και μετά την εμπορική κυκλοφορία. Η συχνότητά τους παρουσιάζεται στον Πίνακα 2, ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το Συμβούλιο για τους Διεθνείς Οργανισμούς των Ιατρικών Επιστημών (CIOMS III), όπου παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) κατά MedDRA στο επίπεδο προτιμώμενου όρου και στη συνέχεια ανά κατηγορία συχνότητας. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες και κατηγορία οργανικού συστήματος

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<i>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</i>	Ρινοφαρυγγίτιδα, βρογχίτιδα, λοιμώξεις του άνωτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοιμώξεις	Πνευμονία, σηψαιμία, γρίπη, κυστίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, λαρυγγίτιδα, θυλακίτιδα, δοθιήνας, μυκητιασική λοιμώξη, πυελονεφρίτιδα	Σκωληκοειδίτιδα, σταφυλοκοκκική λοίμωξη, εκκολπωματίτιδα, κυτταρίτιδα, απόστημα του κοιλιακού τοιχώματος	
<i>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</i>		Υποθυρεοειδισμός		
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	Μειωμένη όρεξη, Υπασβεστιαμία	Υποκαλιαιμία, υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, αφυδάτωση, υπονατρίαμία	Πλημμελής θρέψη	
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	Αϋπνία, Κατάθλιψη	Άγχος		
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Κεφαλαλγία, παραισθησία, δυσαισθησία, ζάλη	Τρόμος, λήθαργος, απώλεια της συνείδησης, διαταραχές της ισορροπίας, δυσγευσία	Σπασμός, κλόνος, εγκεφαλικό οίδημα	
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Θαμπή όραση, δομική μεταβολή του κερατοειδούς (περιλαμβανομένων εναποθέσεων του κερατοειδούς και θολερότητας του κερατοειδούς)	Διαταραχή όρασης, όραση δίκη φωτοστεφάνου, φωτοψία, γλαύκωμα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, κερατινοπάθεια	Καταρράκτης, διαταραχές της προσαρμογής	
<i>Καρδιακές διαταραχές</i>	Παράταση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ(*) (**)		Καρδιακή ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές της καρδιακής συχνότητας και του ρυθμού, κοιλιακή αρρυθμία και καρδιακή ανακοπή	
<i>Αγγειακές διαταραχές</i>	Υπέρταση	Υπερτασική κρίση, ισχαιμικά αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια		Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</i>		Επίσταξη, αιμόπτυση, πνευμονίτιδα	Αναπνευστική ανεπάρκεια, πνευμονία από εισρόφηση	
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσπεψία	Κολίτιδα, ξηροστομία, στοματίτιδα, δυσφαγία, δυσκοιλιότητα, γαστρίτιδα, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα	Παγκρεατίτιδα, περιτονίτιδα, ειλεός, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, ακράτεια κοπράνων	
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>		Χολολιθίαση		
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις (περιλαμβανομένων ακμής, ξηροδερμίας, δερματίτιδας, κνησμού), διαταραχή ονύχων	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, αλωπεκία	Πομφολυγώ-δης δερματίτιδα	Σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (***), πολύμορφο ερύθημα
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Πρωτεϊνουρία, νεφρολιθίαση	Δυσουρία, αιματουρία, νεφρική ανεπάρκεια, πολλακιουρία, επιτακτική ούρηση	Χρωματουρία, ανουρία	
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Εξασθένιση, κόπωση, πόνος, οίδημα	Πυρεξία	Καθυστερη-μένη επούλωση	
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	Παράταση του διαστήματος QTc στο ΗΚΓ	Αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ορού, σωματικό βάρος μειωμένο, αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Αυξημένη αιμοσφαιρίνη, αυξημένη αμυλάση ορού	

* 13,4% των ασθενών της βανδετανίμπης είχαν QTc (Bazett's) \geq 500 ms σε σύγκριση με 1,0% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Η παράταση QTcF ήταν > 20 ms σε άνω του 91% των ασθενών, > 60 ms σε 35%, > 100 ms σε 1,7%. Σε οκτώ επί τοις εκατό των ασθενών η δόση μειώθηκε λόγω παράτασης του QTc.

** περιλαμβανομένων δύο θανάτων ασθενών με QTc > 550 ms (ένας λόγω σηψαιμίας και ένας λόγω

καρδιακής ανεπάρκειας)

*** Βλ. παράγραφο 4.4

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Συμβάματα όπως κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes), διάμεση πνευμονοπάθεια (μερικές φορές θανατηφόρα) και PRES (RPLS) έχουν εμφανιστεί σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία βανδετανίμης. Αναμένεται ότι τα συγκεκριμένα θα ήταν όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη για ΜΚΘ.

Οφθαλμικά συμβάματα όπως θαμπή όραση είναι συχνά σε ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη για ΜΚΘ. Προγραμματισμένες εξετάσεις με σχισμοειδή λυχνία αποκάλυψαν θολερότητα του κερατοειδούς (σπειροειδείς κερατοπάθειες) σε ασθενείς υπό αγωγή. Ωστόσο, δεν απαιτείται η τακτική διενέργεια εξέτασης με σχισμοειδή λυχνία για τους ασθενείς που λαμβάνουν βανδετανίμη.

Σε διαφορετικές διάρκειες έκθεσης, τα διάμεσα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ασθενών που έλαβαν βανδετανίμη αυξήθηκαν κατά 0,5-1, 5 g/dl σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: + 357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες με βανδετανίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΜΚΘ (βλέπε παράγραφο 5.1) που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της φάσης ανάπτυξης του φαρμάκου περιορίζονται σε 16 ασθενείς ηλικίας 9 έως 17 ετών με κληρονομικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (Μελέτη IRUSZACT0098). Παρά το γεγονός ότι το μέγεθος της μελέτης είναι μικρό λόγω της σπανιότητας του ΜΚΘ σε παιδιά, θεωρείται αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού-στόχου. Τα ευρήματα για την ασφάλεια σε αυτή τη μελέτη είναι σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας της βανδετανίμης σε ενήλικες ασθενείς με ΜΚΘ. Δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με βανδετανίμη και τα ενδεχόμενα συμπτώματα της υπερδοσολογίας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα και τη βαρύτητα ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως εξανθήματος, διάρροιας και υπέρτασης, σε πολλαπλές δόσεις των 300 mg και άνω, από μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς. Επιπλέον, θα

πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα της παράτασης του QTc και της κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Στις κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις βανδετανίμης άνω των 150 mg/m².

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την υπερδοσολογία πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά. Ιδίως η σοβαρού βαθμού διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι επόμενες δόσεις πρέπει να διακόπτονται και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να διασφαλιστεί η μη εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας, δηλ. διενέργεια ΗΚΓ εντός 24ώρου για να εκτιμηθεί η παράταση του QTc. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερδοσολογία μπορεί να παραταθούν λόγω της μεγάλης διάρκειας ζωής της βανδετανίμης (βλέπε παράγραφο 5.2).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική Κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών, Κωδικός ATC: L01EX04

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βανδετανίμη αποτελεί ισχυρό αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα-2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor [VEGFR-2], επίσης γνωστού ως kinase insert domain containing receptor [KDR]), του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor [EGFR]) και του ογκογονιδίου RET. Η βανδετανίμη είναι επίσης υπο-μικρομοριακός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του αγγειακού ενδοθηλιακού υποδοχέα-3.

Η βανδετανίμη αναστέλλει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων καθώς και το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, που διεγείρονται από το VEGF, σε *in vitro* μοντέλα αγγειογένεσης. Επιπλέον, η βανδετανίμη αναστέλλει την επαγόμενη από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα EGF σε καρκινικά κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Η βανδετανίμη αναστέλλει τον εξαρτώμενο από τον υποδοχέα EGF πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την επιβίωση των κυττάρων *in vitro*. Η βανδετανίμη αναστέλλει επίσης τόσο το φυσικό τύπο (wild type) όσο και την πλειοψηφία των μεταλλαγμένων, ενεργοποιημένων μορφών του RET και αναστέλλει *in vitro* σε σημαντικό βαθμό τον πολλαπλασιασμό των κυτταρικών σειρών ΜΚΘ.

Η *in vivo* χορήγηση βανδετανίμης μείωσε την επαγόμενη από τον όγκο αγγειογένεση, τη διαπερατότητα των αγγείων του όγκου και την πυκνότητα των μικροαγγείων του όγκου, ενώ ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου σε αριθμό ανθρώπινων μοντέλων αλλομοσχευμάτων καρκίνου του πνεύμονα σε ποντικούς χωρίς θύμο αδένες. Η βανδετανίμη επίσης ανέστειλε *in vivo* την ανάπτυξη αλλομοσχευμάτων όγκων ΜΚΘ.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της βανδετανίμης στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ είναι άγνωστος.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ενήλικες

Κλινικά δεδομένα για το ΜΚΘ

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη 58) προκειμένου να καταδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 300 mg βανδετανίμης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 331 ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΚΘ. Εντάχθηκαν μόνο ασθενείς με CTN ≥ 500 pg/mL (συμβατικές μονάδες) ή ≥ 146.3 pmol/L (διεθνείς πρότυπες μονάδες). Από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, 10 ασθενείς υπό βανδετανίμη και 4 υπό εικονικό φάρμακο (4% του συνόλου των ασθενών) είχαν κατάσταση λειτουργικής ικανότητας σύμφωνα με τον Παγκόσμιο

Οργανισμό Υγείας (WHO PS) ≥ 2 , ενώ 28 (12,1%) των ασθενών υπό βανδετανίμη και 10 (10,1%) υπό εικονικό φάρμακο είχαν καρδιακή δυσλειτουργία. Η καρδιακή δυσλειτουργία ορίστηκε ως ασθενείς με προηγούμενη καρδιαγγειακή ανωμαλία.

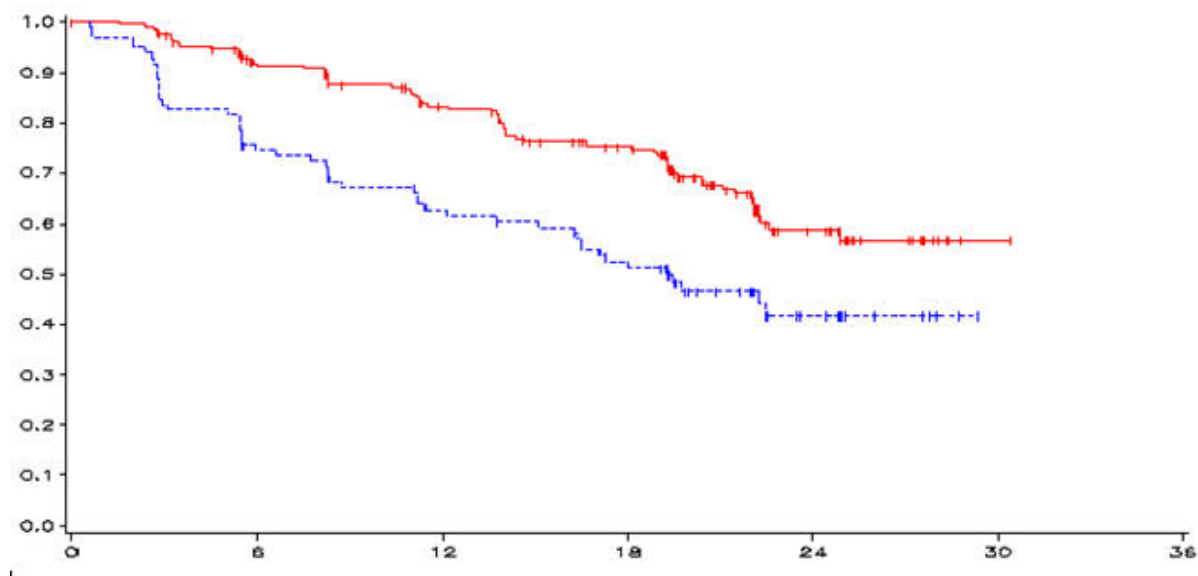
Ο κύριος στόχος της μελέτης αυτής ήταν να καταδειχθεί βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (progression-free survival, PFS) με τη βανδετανίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αξιολόγηση του συνολικού ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης (objective response rate, ORR), του ποσοστού ελέγχου της νόσου (disease control rate, DCR) οριζόμενου ως μερική ανταπόκριση (partial response, PR) ή πλήρης ανταπόκριση (complete response, CR) ή σταθερή νόσος (stable disease, SD) που διαρκεί για τουλάχιστον 24 εβδομάδες, της διάρκειας της ανταπόκρισης (duration of response, DOR), του χρόνου έως την επιδείνωση του πόνου με βάση τη βαθμολογία του χειρότερου πόνου της συνοπτικής κλίμακας εκτίμησης πόνου (brief pain inventory, BPI), και της συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS). Το κύριο καταληκτικό σημείο που αφορούσε στην PFS, καθώς και τα ORR και DCR βασίστηκαν σε κεντρική, ανεξάρτητη τυφλοποιημένη ανασκόπηση των απεικονιστικών δεδομένων. Επίσης, ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο εκτιμήθηκε η βιοχημική ανταπόκριση με τη βανδετανίμη έναντι του εικονικού φαρμάκου, μέσω μέτρησης της CTN και του CEA.

Οι ασθενείς έλαβαν βανδετανίμη ή εικονικό φάρμακο μέχρι την εμφάνιση αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου. Με την εμφάνιση αντικειμενικής εξέλιξης της νόσου βάσει της εκτίμησης του ερευνητή, οι ασθενείς αποσύρθηκαν από την τυφλοποιημένη θεραπεία της μελέτης και τους δόθηκε η επιλογή λήψης βανδετανίμης ανοιχτής επισήμανσης. Εικοσιοκτώ από τους 231 ασθενείς (12,1%) υπό βανδετανίμη και 3 από τους 99 (3,0%) υπό εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος. Σε δεκατέσσερις από τους 28 ασθενείς (50%) που διέκοψαν τη λήψη βανδετανίμης λόγω εμφάνισης ανεπιθύμητου συμβάντος δεν προηγήθηκε μείωση της δόσης. Σε πέντε από τους 6 ασθενείς (83%) με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια που έλαβαν βανδετανίμη η δόση μειώθηκε σε 200 mg λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Σε 1 ασθενή απαιτήθηκε περαιτέρω μείωση της δόσης στα 100 mg.

Το αποτέλεσμα της κύριας ανάλυσης της PFS έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη βανδετανίμη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Λόγος Κινδύνου (HR) =0,46, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) = 0,31-0,69, p=0,0001).

Η διάμεση PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βανδετανίμη δεν επιτεύχθηκε. Ωστόσο, με βάση το στατιστικό μοντέλο των δεδομένων που παρατηρήθηκαν έως και το 43^ο εκατοστημόριο, η διάμεση PFS προβλέπεται ότι είναι 30,5 μήνες με 95% διάστημα εμπιστοσύνης 25,5 έως 36,5 μηνών. Η διάμεση PFS για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ήταν 19,3 μήνες. Στους 12 μήνες, η αναλογία των εν ζωή ασθενών χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 192 (83%) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε βανδετανίμη και 63 (63%) για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο. Στην ομάδα της βανδετανίμης, συνολικά 73 (32%) ασθενείς επιδεινώθηκαν, εκ των οποίων οι 64 (28%) εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου βάσει των κριτηρίων εκτίμησης της ανταπόκρισης επί συμπαγών όγκων (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST) και οι 9 (4%) απεβίωσαν απουσία επιδείνωσης. Οι εναπομείναντες 158 ασθενείς (68%) «περικόπηκαν» στην ανάλυση της PFS. Στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, συνολικά 51 (51%) ασθενείς παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου, εκ των οποίων οι 46 (46%) εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου βάσει των κριτηρίων RECIST και οι 5 (5%) απεβίωσαν χωρίς να προηγηθεί εξέλιξη της νόσου. Οι εναπομείναντες 49 ασθενείς (49%) «περικόπηκαν» στην ανάλυση της PFS.

Σχήμα 1: Καμπύλη Kaplan Meier της PFS



μήνες	0	6	12	18	24	30	36
n-βανδετανίμπη	231	196	169	140	40	1	0
n-εικονικό φάρμακο	100	71	57	45	13	0	0

— βανδετανίμπη 300 mg, ---- εικονικό φάρμακο, άξονας y=PFS, άξονας x=διάρκεια σε μήνες, n-βανδετανίμπη=αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-βανδετανίμπη, n-εικονικό φάρμακο=αριθμός ασθενών σε κίνδυνο-εικονικό φάρμακο

HR = 0,46. 95%CI (0,36-0,69), p = 0,0001

PFS	N	Διάμεση PFS	HR	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμπη 300 mg	73/231 (32%)	Δεν επιτεύχθηκε (προβλεπόμενη 30,5 μήνες)	0,46	0,31, 0,69	0,0001
Εικονικό φάρμακο	51/100 (51%)	19,3 μήνες			

Η κατάσταση επιβίωσης και η διάμεση τελική ολική επιβίωση (81,6 μήνες στο σκέλος της βανδετανίμπης και 80,4 μήνες στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη της θεραπείας. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην τελική ολική επιβίωση (OS) (HR 0,99, 95,002% CI 0,72, 1,38, p=0,9750). Τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω του υψηλού ποσοστού των ασθενών του σκέλους του εικονικού φαρμάκου που μετέβησαν στο ανοιχτής-επισήμανσης σκέλος της βανδετανίμπης (79,0% [79/100] των ασθενών).

Οι περισσότεροι (95% των ασθενών) είχαν μεταστατική νόσο. Δεκατέσσερις ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμπη και 3 που έλαβαν εικονικό φάρμακο είχαν μόνο ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη νόσο. Η κλινική εμπειρία με τη βανδετανίμπη σε ασθενείς με ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη νόσο χωρίς μετάσταση είναι περιορισμένη.

Παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά πλεονεκτήματα για τη βανδετανίμπη στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν στο ποσοστό ανταπόκρισης, το ποσοστό ελέγχου της νόσου και τη βιοχημική ανταπόκριση.

Πίνακας 3: Σύνοψη των άλλων ευρημάτων αποτελεσματικότητας της μελέτης 58

ORR ^α	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR ^β	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99, 10,79	< 0,0001
Εικονικό φάρμακο	13/100	13%			
DCR ^α	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR ^β	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48, 4,69	0,001
Εικονικό φάρμακο	71/100	71%			
Ανταπόκριση βάσει CTN	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR ^β	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2, 303,2	< 0,0001
Εικονικό φάρμακο	3/100	3%			
Ανταπόκριση βάσει CEA	N	Ποσοστό ανταπόκρισης	OR ^β	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0, 320,3	< 0,0001
Εικονικό φάρμακο	2/100	2%			
ΟΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	N	Διάμεση OR	HR ^γ	95% CI	τιμή p
Βανδετανίμη 300 mg	116/231	81,6 μήνες	0,99	0,72, 1,38	0,9750
Εικονικό φάρμακο	52/100	80,4 μήνες			

^α Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης = πλήρεις + μερικές ανταποκρίσεις. Ποσοστό ελέγχου της νόσου = ποσοστό ανταπόκρισης + σταθερή νόσος στις 24 εβδομάδες. Η ανάλυση πρόθεσης θεραπείας (ITT) περιλαμβάνει ασθενείς που έλαβαν βανδετανίμη ανοιχτής επισημάνσης πριν την εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με την κεντρική επιτροπή.

^β OR=Λόγος Πιθανοτήτων. Τιμή > 1 είναι υπέρ της βανδετανίμης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με τη θεραπεία ως μόνο παράγοντα.

^γ HR= Λόγος Κινδύνου (Hazard Ratio). Τιμή <1 είναι υπέρ της βανδετανίμης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας δοκιμασία log rank με τη θεραπεία ως μόνο παράγοντα.

N=Αριθμός συμβάντων/αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών,

Στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα παρατηρήθηκε για τη βανδετανίμη για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο του χρόνου έως την επιδείνωση του πόνου (που προκύπτει ως σύνθετο καταληκτικό σημείο χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία χειρότερου πόνου κατά BPI και την αναφερόμενη από τον ασθενή χρήση αναλγητικών οπιοειδών) (βανδετανίμη 49%, εικονικό φάρμακο 57% HR 0,61, CI 0,43-0,87, p <0,006: 8 έναντι 3 μηνών). Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές που παρατηρήθηκαν για το διερευνητικό καταληκτικό σημείο της διάρροιας (καταγραφόμενης ως συχνότητα κενώσεων).

Κατάσταση μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET

Κατάσταση μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET στη Μελέτη 58

Στη Μελέτη 58, ο έλεγχος της μετάλλαξης RET πραγματοποιήθηκε αρχικά χρησιμοποιώντας τον προσδιορισμό Συστήματος Ανίχνευσης Μεταλλάξεων Ανθεκτικών στην Ενίσχυση (Amplification Refractory Mutation System, ARMS), που βασίζεται στην αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) για τη μετάλλαξη M918T και άμεση αλληλούχηση DNA για μεταλλάξεις στα εξόνια 10, 11, 13, 14, 15 και 16 (θέση της μετάλλαξης M918T) για όλους τους σποραδικούς ασθενείς, των οποίων το DNA ήταν διαθέσιμο (297/298). Για την εκ νέου ανάλυση δειγμάτων που στερούνται της μετάλλαξης M918T, οι αλληλουχίες RET εμπλουτίστηκαν χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοσμένο αντιδραστήριο Agilent SureSelect και αναλύθηκε η αλληλουχία τους σε έναν προσδιοριστή αλληλουχίας Illumina. Η επεξεργασία δεδομένων και η αυτοματοποιημένη κλήση παραλλαγών RET διεξήχθησαν με τη χρήση του αγωγού Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) με μη αυτόματη επιμέλεια οποιωνδήποτε δύσκολων περιπτώσεων χρησιμοποιώντας το Broad Integrative Genomics Viewer (IGV).

Αρχικά, σε 79 ασθενείς δεν είχε ταυτοποιηθεί η μετάλλαξη M918T. Από αυτούς τους 79 ασθενείς, οι 69 είχαν αρκετό δείγμα ιστού για να επιτραπεί μια νέα εκ των υστέρων ανάλυση της κατάστασης μετάλλαξης RET με βάση νέες διαθέσιμες δοκιμασίες. Οι περισσότεροι ασθενείς επαναταξινομήθηκαν ως ασθενείς με μετάλλαξη RET (52/69) και σε 17/69 ασθενείς δεν ανιχνεύθηκε

μετάλλαξη RET (M918T ή άλλη) (11 με βανδετανίμη και 6 με εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς που επαναταξινομήθηκαν ως ασθενείς με μετάλλαξη RET (N = 52) συγκεντρώθηκαν με τους 187 ασθενείς που αρχικά αναγνωρίστηκαν ως ασθενείς με μετάλλαξη RET, οδηγώντας σε συνολικό αριθμό 239 ασθενών με μετάλλαξη RET (172 έλαβαν θεραπεία με βανδετανίμη και 67 έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο). Τα αποτελέσματα βασίστηκαν σε μια τυφλή κεντρική ανασκόπηση της απεικόνισης.

Πίνακας 4: Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με μετάλλαξη RET

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (βανδετανίμη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Ασθενείς με μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET (n=239)
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης	51,7% έναντι 14,9%
Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, διάστημα εμπιστοσύνης PFS HR (95%)	0,46 (0,29, 0,74)
Ποσοστό PFS 2 ετών	55,7% έναντι 40,1%

Κλινική αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς:

Σε μία Φάσης I/II μονοκεντρική, ανοικτή, μονού σκέλους μελέτη (Μελέτη IRUSZACT0098) αξιολογήθηκε η δράση της βανδετανίμης σε 16 ασθενείς με μη εξαιρέσιμο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό κληρονομικό ΜΚΘ. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης ήταν τα εξής: μέση ηλικία 14,2 έτη (εύρος 9-17 έτη), 50% θήλεις, 50% άρρενες, 93,8% λευκοί, 26,7% ισπανικής καταγωγής και 6,3% μαύροι. Οι περισσότεροι ασθενείς (81,3%) είχαν υποβληθεί σε μερική ή ολική θυρεοειδεκτομή πριν από την ένταξη στη μελέτη. Η αρχική δόση βανδετανίμης ήταν 100 mg/m²/ημέρα για όλους τους ασθενείς εκτός από έναν που ξεκίνησε θεραπεία με 150 mg/m²/ημέρα. Αφού διαπιστώθηκε καλή ανοχή στους πρώτους 1 ή 2 κύκλους θεραπείας (1 κύκλος = 28 ημέρες), οι υπόλοιποι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με 100 mg/m². Η κύρια έκβαση ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ORR σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v 1.0. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης που παρατηρήθηκε ήταν 43,8%, το σύνολο του οποίου συνίστατο σε μερικές ανταποκρίσεις. Το 31,3% των ασθενών είχαν σταθερή νόσο για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Το Ποσοστό Ελέγχου της Νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βέλτιστης ανταπόκρισης ή της Σταθερής Νόσου για διάστημα \geq 24 εβδομάδων ήταν 75,0%. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπάρχει εμπειρία με το Caprelsa σε ασθενείς ηλικίας 5-8 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση βανδετανίμης, η απορρόφηση είναι βραδεία με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να επιτυγχάνονται συνήθως σε διάμεσο χρόνο 6 ωρών, με εύρος 4-10 ώρες, μετά τη χορήγηση. Η βανδετανίμη συσσωρεύεται περίπου κατά το οκταπλάσιο μετά από πολλαπλή χορήγηση, ενώ η σταθεροποιημένη κατάσταση (steady state) επιτυγχάνεται μετά από περίπου 2 μήνες.

Κατανομή

Η βανδετανίμη συνδέεται με την ανθρώπινη λευκοματίνη ορού και την άλφα-1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη με την πρωτεϊνική σύνδεση *in vitro* να είναι περίπου 90%. Σε *ex vivo* δείγματα πλάσματος από ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο σε έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης μετά από 300 mg μια φορά ημερησίως, η μέση πρωτεϊνική σύνδεση ήταν 93,7% (εύρος 92,2 έως 95,7%). Η φαρμακοκινητική της βανδετανίμης στη δόση των 300 mg σε ασθενείς με ΜΚΘ χαρακτηρίζεται από όγκο κατανομής περίπου 7450 l.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση ^{14}C -βανδετανίμης, η αναλλοίωτη βανδετανίμη και οι μεταβολίτες N-οξείδιο βανδετανίμης και N-απομεθυλωμένη βανδετανίμη ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, τα ούρα και τα κόπρανα. Ένα συζευγμένο γλυκουρονίδιο ανιχνεύθηκε ως ήσσονος σημασίας μεταβολίτης μόνο στα απεκκρίματα. Η N-απομεθυλωμένη βανδετανίμη σχηματίζεται κυρίως από το CYP3A4 και το N-οξείδιο της βανδετανίμης από τα ένζυμα της μονο-οξυγενάσης (FMO1 και FMO3), που περιέχουν φλαβίνη. Η N-απομεθυλωμένη βανδετανίμη και το N-οξείδιο βανδετανίμης ανιχνεύονται στην κυκλοφορία σε συγκεντρώσεις περίπου 11% και 1,4% εκείνων της βανδετανίμης.

Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της βανδετανίμης στη δόση των 300 mg σε ασθενείς με MKΘ χαρακτηρίζεται από κάθαρση περίπου 13,2 L/h και χρόνο ημίσειας ζωής πλάσματος περίπου 19 ημερών. Εντός περιόδου 21 ημερών μετά από εφάπαξ δόση ^{14}C -βανδετανίμης, ανακτήθηκε περίπου 69% από την οποία 44% στα κόπρανα και 25% στα ούρα. Η απέκκριση της δόσης ήταν βραδεία και περαιτέρω έκκριση μετά τις 21 ημέρες θα αναμενόταν με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής πλάσματος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε εθελοντές υπέδειξε ότι η έκθεση στη βανδετανίμη είναι ενισχυμένη (έως 1,5, 1,6 και 2 φορές) σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, συγκριτικά με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης σε εθελοντές υπέδειξε ότι η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε την έκθεση στη βανδετανίμη. Τα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού υψηλότερη κατά 1,5 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο) είναι περιορισμένα (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Επίδραση της τροφής

Η έκθεση στη βανδετανίμη δεν επηρεάζεται από την τροφή.

Φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της βανδετανίμης σε παιδιατρικούς ασθενείς με MKΘ ηλικίας 9-17 ετών ήταν παρόμοιες με τις παραμέτρους σε ενήλικες. Η έκθεση στη βανδετανίμη σε παιδιά ηλικίας 5-8 ετών με σχετιζόμενες με γλοιώμα ενδείξεις ήταν συγκρίσιμη με την έκθεση σε ασθενείς με MKΘ ηλικίας 9-18 ετών. Η χορήγηση 100 mg/m²/ημέρα στο πλαίσιο της υποδεικνυόμενης δοσολογίας (συνάρτηση της BSA) σε παιδιατρικούς ασθενείς οδηγεί σε παρόμοια έκθεση με εκείνη που επιτυγχάνεται σε ενήλικες με 300 mg ημερησίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η βανδετανίμη δεν έχει παρουσιάσει ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως 9 μηνών, οι επιδράσεις συμπεριέλαβαν έμετο, απώλεια σωματικού βάρους και διάρροια σε σκύλους και επιφυσιακή δυσπλασία σε νεαρούς σκύλους και επίμυες με ανοιχτούς αυξητικούς χόνδρους. Στους επίμυες σημειώθηκαν επιδράσεις στα δόντια, τους νεφρούς και το δέρμα. Τα ευρήματα αυτά εμφανίστηκαν σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις πλάσματος, ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμες εντός 4 εβδομάδων από τη διακοπή της δοσολογίας και αποδόθηκαν στην αναστολή του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ή του EGFR.

Οι επιδράσεις που σημειώθηκαν σε άλλες μελέτες συμπεριέλαβαν αναστολή του γονιδίου human ether-à-go-go related gene (hERG) και παράταση του διαστήματος QTc σε σκύλους. Σε επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκαν αυξήσεις της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Σε

ποντικούς, η βανδετανίμπη έδειξε να επιβραδύνει αλλά όχι να αναστέλλει την επούλωση τραυμάτων. Η βανδετανίμπη εμφάνισε επίσης ενδείξεις δυνητικής φωτοτοξικής δράσης σε μια *in vitro* ανάλυση κυτταροτοξικότητας. Σε ένα ζωικό μοντέλο επούλωσης τραυμάτων, ποντικοί υπό χορήγηση βανδετανίμπης είχαν μειωμένο όριο θραύσης του δέρματος σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Αυτό υποδεικνύει ότι η βανδετανίμπη επιβραδύνει αλλά δεν αναστέλλει την επούλωση τραυμάτων. Δεν έχει προσδιοριστεί το κατάλληλο μεσοδιάστημα μεταξύ της διακοπής της βανδετανίμπης και μιας επικείμενης προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης, που απαιτείται για να αποφευχθούν οι κίνδυνοι της καθυστερημένης επούλωσης τραυμάτων. Σε κλινικές μελέτες, ένας μικρός αριθμός ασθενών υπέστη χειρουργική επέμβαση κατά τη λήψη βανδετανίμπης και δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές στην επούλωση τραυμάτων.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Η βανδετανίμπη δεν είχε καμία επίδραση σε άρρνες επίμυες. Σε μια μελέτη αναπαραγωγικής ικανότητας θηλέων, παρατηρήθηκε τάση ακανόνιστου κύκλου εμμήνου ρύσεως, μικρή μείωση στη συχνότητα των κήσεων και αύξηση της απώλειας εμφυτεύσεων. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες, υπήρξε μείωση του αριθμού των ωχρών σωματίων στις ωοθήκες επίμυων που έλαβαν βανδετανίμπη για 1 μήνα.

Στους επίμυες, η εμβρυϊκή τοξικότητα εκδηλώθηκε ως απώλεια του εμβρύου, καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, ανωμαλίες των αγγείων της καρδιάς και πρόωρη οστεοποίηση ορισμένων οστών του κρανίου. Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης επίμυων, σε δόσεις που προκάλεσαν τοξικότητα στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης και/ή της γαλουχίας, η βανδετανίμπη αύξησε την προγεννητική απώλεια και μείωσε τη μεταγεννητική ανάπτυξη των κουταβιών. Η βανδετανίμπη απεκκρίθηκε στο γάλα επίμυων και ανιχνεύτηκε στο πλάσμα κουταβιών μετά από χορήγηση σε επίμυες που θηλάζουν.

Καρκινογένεση

Η βανδετανίμπη δεν έδειξε δυνητική καρκινογόνο δράση σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 6 μηνών σε rasH2 διαγονιδιακά ποντίκια. Μια διετής μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους επηρεάστηκε από τη χαμηλή επιβίωση στην ομάδα θηλέων που λάμβαναν υψηλές δόσεις και από την περιορισμένη έκθεση των ζώων στη βανδετανίμπη. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε καρκινογόνος δράση στα υπόλοιπα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Ασβέστιο φωσφορικό όξινο, διϋδρικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη (τύπου Α)
Ποβιδόνη (Κ 29-32)
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη (300)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC/Alu, σφραγισμένες με κάλυμμα αλουμινίου, που κάθε μια περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/749/001

EU/1/11/749/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Φεβρουαρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/08/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.