KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CAPRELSA 300 mg film kaplı tablet
Sitotoksik.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet, 300 mg vandetanib içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafına "Z300" basılmış oval şekilli, bikonveks, beyaz, film kaplı bir tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CAPRELSA, semptomatik, progresif ve rezeke edilemeyen lokal olarak ilerlemiş veya metastatik medüller tiroit kanseri olan (MTK) RET mutant hastaların tedavisi için endikedir.

CAPRELSA yetişkinlerde ve 5 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, MTK tedavisinde antikanser tıbbi ürünlerin kullanımında ve elektrokardiyogram (EKG) değerlendirmesinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve gözetilmelidir.

<u>Transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenme (RET) durumu</u>
Mevcut verilere dayanarak, CAPRELSA'nın aktivitesi tanımlanmış RET mutasyonu olmayan hastalarda yetersiz kabul edildiğinden, CAPRELSA ile tedaviye başlamadan önce bir RET mutasyonunun varlığı, doğrulanmış bir test ile belirlenmelidir. RET mutasyon durumu belirlenirken tanı anında değil, mümkünse tedaviye başlandığı sırada doku numuneleri alınmalıdır.

Pozoloji:
Yetişkin hastalarda MTK'ye yönelik pozoloji
Tavsiye edilen doz, yiyecekle veya yiyecekten ayrı olarak her gün yaklaşık aynı saatte alınan günde bir kez 300 mg'dır.

Eğer bir doz unutulursa hasta hatırlar hatırlamaz dozu almalıdır. Bir sonraki doza 12 saatten az süre kalmışsa, hasta unutulan dozu almamalıdır. Hastalar unutulan dozu telafi etmek için çift doz (iki doz birden) almamalıdır.

Yetişkin MTK hastalarında doz ayarlamaları
QTc aralığı, tedavi başlatılmadan önce dikkatlice değerlendirilmelidir. Advers olaylar için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE) derece 3 veya daha yüksek toksisite veya EKG QTc aralığı uzaması durumunda vandetanib dozu en azından geçici olarak kesilmeli ve toksisite ortadan kalktığında veya CTCAE derece 1'e düzeldiğinde azaltılmış bir dozla devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4) 300 mg günlük doz, gerekirse 200 mg'a (iki adet 100 mg tablet) ve daha sonra 100 mg'a düşürülebilir. Hasta uygun şekilde izlenmelidir. 19 günlük yarılanma ömrü nedeniyle uzayan bir QTc aralığı dahil advers reaksiyonlar, hızlı biçimde ortadan kalkmayabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik MTK hastalarında pozoloji
Pediyatrik hastalar için dozlama, mg/m^2 cinsinden Vücut Yüzey Alanı (VYA)'ya göre yapılmalıdır. CAPRELSA ile tedavi edilen pediyatrik hastalar ve hastaların bakıcılarına dozlama rehberi verilmeli ve bu kişiler, ilk reçeteyle birlikte alınacak doğru doz ve her bir müteakip doz ayarlaması hakkında bilgilendirilmelidir. Tavsiye edilen dozlama rejimi ve doz modifikasyonları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Pediyatrik MTK hastalarına yönelik dozlama nomogramı

VYA (m^2)	**Başlangıç dozu (mg)[a]**	**Başlangıç dozundan 8 hafta sonra iyi tolere edildiğinde doz artışı (mg)[b]**	**Doz azaltma (mg)[c]**
0,7 - <0,9	İki günde bir kez 100	Günde bir kez 100	CAPRELSA en azından geçici olarak kesilmelidir.
0,9 - <1,2	Günde bir kez 100	7 günlük program: 100-200-100-200-100-200-100	İki günde bir kez 100
1,2 - <1,6	7 günlük program: 100-200-100-200-100-200-100	Günde bir kez 200	Günde bir kez 100
≥1,6	Günde bir kez 200	Günde bir kez 300	7 günlük program: 100-200-100-200-100-200-100

[a] Başlangıç dozu, tedavinin başlatılması gereken dozdur.
[b] 150 mg/m^2'den yüksek vandetanib dozları, pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalarda kullanılmamıştır
[c] Bir doz azaltma gerektiren advers reaksiyon yaşamış hastalar, en az bir hafta vandetanib almayı bırakmalıdır. Dozlama, advers reaksiyon tamamen iyileştikten sonra azaltılmış bir dozla sürdürülebilir.

Pediyatrik MTK hastalarında doz ayarlamaları

- CTCAE derece 3 veya daha yüksek toksisite veya EKG'de QTc aralığı uzaması durumunda vandetanib dozu en azından geçici olarak kesilmeli ve toksisite ortadan kalktığında veya CTCAE derece 1'e gerilediğinde azaltılmış bir dozla devam edilmelidir.
- Başlangıç dozunda ilacı kullanan hastalarda (Tablo 1'deki [a]) tedavi, azaltılmış dozla tekrar başlanmalıdır (Tablo 1'deki[c]). Hastanın vücut yüzey alanı 0,7-0,9 m^2 aralığındaysa CAPRELSA en azından geçici olarak kesilmelidir.
- Artırılmış dozda ilacı kullanan hastalarda (Tablo 1'deki[b]) tedavi, başlangıç dozuyla tekrar başlanmalıdır (Tablo 1'deki[a]). Eğer advers olaylar için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE) derece 3 veya daha yüksek toksisite veya EKG QTc aralığı uzaması durumu yaşanırsa CAPRELSA dozu en azından geçici olarak kesilmeli ve toksisite ortadan kalktığında veya CTCAE derece 1'e gerilediğinde azaltılmış bir dozla (Tablo 1'deki[c]) devam edilmelidir.
- Azaltılmış dozda ilacı kullanan hastalarda CTCAE derece 3 veya daha yüksek toksisite veya EKG QTc uzaması durumu yaşanırsa vandetanib dozu tamamen kesilmelidir.

Hasta uygun şekilde izlenmelidir. İlacın 19 günlük yarılanma ömrü nedeniyle advers reaksiyonlar, uzun QTc aralığı da dahil olmak üzere, hızlı biçimde ortadan kalkmayabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama sıklığı ve süresi:
Vandetanib, hastalık ilerlemesine kadar ya da tedaviye devam etmenin faydaları, riskinden daha fazla olmayana kadar uygulanabilir, dolayısıyla advers olayların şiddeti (bkz. Bölüm 4.8) tümör durumunun klinik stabilizasyon derecesi bakımından göz önüne alınmalıdır.

Uygulama şekli:
CAPRELSA oral kullanıma yöneliktir. Yutma zorluğu yaşayan hastalar için vandetanib tabletleri, yarım bardak karbonatlı olmayan içme suyunda eritilebilir. Başka sıvı kullanılmamalıdır. Tablet ezilmeden suya atılır ve eriyene kadar (yaklaşık 10 dakika) karıştırılır ve elde edilen dispersiyon derhal yutulur. Bardaktaki kalıntılar yarım bardak suyla karıştırılır ve yutulur. Sıvı ayrıca nazogastrik ve gastrostomi tüpleri yardımıyla da uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Yetişkin MTK hastalarında böbrek yetmezliği
Hafif, orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan gönüllülerdeki bir farmakokinetik çalışma, tek doz sonrası vandetanibe maruziyetin, başlangıçta hafif, orta dereceli (kreatinin klirensi 30 mL/dk'a eşit veya 30 mL/dk'dan büyük ila 50 mL/dk'dan küçük) ve şiddetli (30 mL/dk altı klirensi) böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 1,5, 1,6 ve 2 kat arttığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Klinik veriler, hafif dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunda değişiklik gerekmediğini göstermektedir. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda 300 mg ile ilgili veriler sınırlıdır: QT uzamasının bir advers reaksiyonu sebebiyle dozun, 6 hastanın 5'inde 200 mg'a düşürülmesi gerekmiştir. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu 200 mg'a düşürülmelidir ancak

200 mg'ın güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlı olduğu ve güvenlilik ve etkililik belirlenmediği için vandetanibin şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Pediyatrik MTK hastalarında böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda vandetanib kullanımıyla ilgili deneyim mevcut değildir. Böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda mevcut veriler göz önüne alındığında:

- Hafif dereceli böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda başlangıç dozunda değişiklik önerilmemektedir.
- Tablo 1'de belirtilen azaltılmış doz, orta dereceli böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda kullanılmalıdır. Özellikle düşük VYA'lı pediyatrik hastalarda doktor tarafından bireysel hasta yönetimi gerekli olacaktır.
- Vandetanib, şiddetli böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlı olduğundan ve güvenlilik ve etkililik belirlenmediği için vandetanibin, karaciğer yetmezliği olan (referans aralık üst sınırının (ULRR) 1,5 katından fazla serum bilirubin değeri, bu kriter, Gilbert Hastalığı ve ULRR'nin 2,5 katından daha fazla veya eğer doktor tarafından karaciğer metastazlarıyla ilgili olduğuna karar verilmişse ULRR'nin 5 katından daha fazla alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) veya alkalin fosfataz (ALP) olan hastalarda geçerli değildir) yetişkin ve pediyatrik hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Gönüllülere ait farmakokinetik verileri, hafif, orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunda değişiklik gerekmediğine işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
CAPRELSA, 5 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir. CAPRELSA'nın 5 yaşın altındaki çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir ve bu yaş grubu çocuklarda veri mevcut değildir.
9 yaş altı pediyatrik kalıtsal MTK hastalarında deneyim mevcut değildir (bkz. Bölüm 5.1). 5 ila 18 yaş arasındaki hastalar, Tablo 1'deki nomograma göre dozlanmalıdır. 150 mg/m^2'den yüksek vandetanib dozları, pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalarda kullanılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar için başlangıç dozunda ayarlama gerekli değildir. 75 yaş üzeri MTK hastalarında vandetanib hakkındaki klinik veriler sınırlıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Konjenital uzun QTc sendromu
- 480 ms üzeri QTc aralığı olan hastalar

- Vandetanibin, QTc aralığını uzattığı ve/veya Torsades de Pointes'i indüklediği bilinen aşağıdaki tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı:
  - Arsenik, sisaprid, eritromisin intravenöz (IV), toremifen, mizolastin, moksifloksasin, sınıf IA ve III antiaritmikler (bkz. Bölüm 4.5)
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İlişkili risklerin ışığında, vandetanib tedavisinin, tedaviye çok ihtiyacı olan, yani hastalığın semptomatik-agresif sürecindeki hastalarla sınırlanması önemlidir. Tek başına semptomatik hastalık veya ilerleyen hastalık, vandetanib tedavisine ihtiyaç duyulması için yeterli değildir. Kalsitonin (CTN) ve/veya karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi biyogösterge düzeylerindeki değişiklik oranı ve yakın izlem sırasında tümör hacminin değişiklik oranı, sadece tedaviye ihtiyaç duyan hastaların değil, ayrıca vandetanib tedavisine başlamak için uygun anın belirlenmesine yardımcı olabilir.

<u>QTc uzaması ve Torsades de Pointes</u>

300 mg'lık bir dozdaki vandetanib, QTc'de büyük ve konsantrasyona bağlı bir uzamayla ilişkilendirilmiştir (ortalama 28 ms, medyan 35 ms). İlk QTc uzamaları en sık tedavinin ilk 3 ayında meydana gelmiş, ancak bu süreden sonra da ortaya çıkmaya devam etmiştir. Vandetanibin yarılanma ömrü (19 gün) QTc aralığındaki bu uzamayı özellikle sorunlu kılmaktadır (bkz. Bölüm 4.8). Bir faz III çalışmasındaki hastaların %11'inde, MTK'de günde bir kez 300 mg'lık bir dozda, 500 ms üzerinde EKG QTc uzaması gözlenmiştir. EKG QTc uzaması doza bağlı görünmektedir. Torsades de Pointes ve ventriküler taşikardi, günde bir kez vandetanib 300 mg uygulanan hastalarda yaygın olmayan şekilde bildirilmiştir. Torsades riski, elektrolit dengesizliği olan hastalarda artabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Vandetanib tedavisi, EKG QTc aralığı 480 ms'den fazla olan hastalarda başlatılmamalıdır. Vandetanib, Torsades de Pointes öyküsü olan hastalara verilmemelidir. Vandetanib, ventriküler aritmileri olan veya yakın dönemde miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalarda çalışılmamıştır.

Başlangıçta, tedavi başladıktan 1, 3, 6 ve 12 hafta sonra ve sonrasında en az bir yıl boyunca 3 ayda bir EKG çekilmeli ve serum potasyum, kalsiyum ve magnezyum ve tiroit uyarıcı hormon (TSH) düzeyleri ölçülmelidir. Bu program, QTc uzaması nedeniyle bir doz azaltma sonrasındaki ve iki haftayı aşkın doza ara verme sonrasındaki periyoda uygulanmalıdır. Bu periyot sırasında ve sonrasında klinik olarak gösterildiği üzere EKG'ler çekilmeli ve kan tahlilleri yapılmalıdır. QTc aralığının EKG ile sıklıkla izlenmesine devam edilmelidir.

EKG QTc uzama riskinin azaltılması için serum potasyum, serum magnezyum ve serum kalsiyum normal aralıkta tutulmalıdır. Özellikle ishal, ishalde/dehidrasyonda artış, elektrolit dengesizliği ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda ek QTc, elektrolit ve böbrek fonksiyonu takibi gereklidir. QTc belirgin şekilde artar ancak 500 ms altında kalırsa kardiyoloğa başvurulmalıdır.

Vandetanibin, EKG QTc aralığını uzattığı bilinen maddelerle birlikte uygulanması kontrendikedir veya önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Vandetanibin ondansetron ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

500 ms'ye eşit veya 500 ms'den büyük tek bir QTc aralığı değerine sahip hastalar, vandetanib almayı bırakmalıdır. Dozlara, QTc aralığının tedavi öncesi duruma döndüğü doğrulandıktan ve olası elektrolit dengesizliği düzeltildikten sonra azalan bir dozda devam edilebilir.

Posterior geri dönüşlü (reversibl) ensefalopati sendromu, PRES (Reversibl posterior lökoensefalopati sendromu-RPLS)

Beyin MRG'si ile teşhis edilen, bir subkortikal vazojenik ödem sendromu olan PRES, kemoterapiyle kombinasyon olarak vandetanib tedavisinde seyrek gözlenmiştir. PRES ayrıca monoterapi olarak vandetanib alan hastalarda da gözlenmiştir. Bu sendrom, nöbetler, baş ağrısı, görme bozuklukları, konfüzyon veya zihinsel fonksiyon değişikliğiyle başvuran herhangi bir hastada düşünülmelidir. Nöbetler, konfüzyon veya zihinsel durum değişikliğiyle başvuran herhangi bir hastada beyin MRG'si çekilmelidir.

Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyonlar (SKAR'lar) ve diğer deri reaksiyonları

Vandetanib tedavisiyle ilişkili olarak, yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilen toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) dahil olmak üzere SKAR'lar bildirilmiştir. Reçete yazıldığı sırada hastalar belirti ve semptomlar hakkında bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Şüpheli SJS veya TEN için, vandetanib tedavisi durdurulmalı ve hasta değerlendirme ve tedavi için özel bir birime yönlendirilmelidir. SJS veya TEN doğrulanırsa, vandetanib kalıcı olarak sonlandırılmalı ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir (uygun olduğu şekilde).

Vandetanib alan hastalarda fotoduyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. Vandetanib tedavisi ile ilişkili potansiyel fototoksisite reaksiyonları riski nedeniyle koruyucu giysi giyilerek ve / veya güneş kremi kullanılarak güneşe maruz kalmaya karşı dikkatli olunmalıdır.

Hafif ila orta dereceli deri reaksiyonları, semptomatik tedaviyle ya da doz azaltma veya doza ara vermeyle yönetilebilir.

Diyare

Diyare, hastalıkla ilgili bir semptomdur ve ayrıca vandetanibin bilinen, istenmeyen bir etkisidir. Diyare tedavisi için rutin anti-diyare ilaçları önerilir. QTc ve serum elektrolitleri daha sık takip edilmelidir. Şiddetli diyare (CTCAE derece 3-4) gelişirse vandetanib alımı, diyare düzelene kadar durdurulmalıdır. Diyare düzeldiğinde tedaviye, azaltılmış bir dozda devam edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Hemoraji
İntrakraniyal hemoraj bildirildiği için beyin metastazları olan hastalara vandetanib uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Kalp yetmezliği
Vandetanib alan hastalarda kalp yetmezliği gözlenmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda tedavinin geçici veya tamamen kesilmesi gerekebilir. Vandetanib kesildiğinde kalp yetmezliği geri dönüşlü olmayabilir. Bazı vakalar ölümcül olmuştur.

Hipertansiyon
Vandetanib ile tedavi edilen hastalarda hipertansif kriz dahil hipertansiyon gözlenmiştir. Hastalar, hipertansiyon için izlenmeli ve uygun şekilde kontrol edilmelidir. Yüksek kan basıncı, tıbbi yönetimle kontrol edilemezse vandetanib, tansiyon tıbbi olarak kontrol altına alınana kadar tekrar başlatılmamalıdır. Doz azaltma gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Yara iyileşmesi komplikasyonları
Yara iyileşmesi üzerinde vandetanibin etkisine ilişkin resmi bir çalışma yürütülmemiştir. Vasküler endotelyal büyüme Faktörü (VEGF) sinyal yolağını inhibe eden ilaçlar alan hastalarda yetersiz yara iyileşmesi meydana gelebilir ve vandetanib alan hastalarda da yetersiz yara iyileşmesi bildirilmiştir. Planlanan ameliyattan önce tedaviye optimal ara verme süresine ilişkin kanıtlar çok sınırlı olmasına rağmen bireysel yarar-riske göre elektif ameliyattan önce en az 4 hafta vandetanib tedavisine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir. Büyük bir cerrahi işlemden sonra vandetanibe yeniden başlama kararı, yeterli yara iyileşmesinin klinik değerlendirmesine göre yapılmalıdır.

Osteonekroz
Vandetanib ile tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu dahil olmak üzere osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalar, daha önce veya eş zamanlı olarak antirezorptif kemik tedavisi almış hastalarda rapor edilmiştir. Vandetanib tedavisine başlamadan önce ve vandetanib tedavisi sırasında düzenli aralıklarla olarak ağız muayenesi yapılmalıdır. Hastalara ağız hijyeni uygulamaları konusunda bilgi verilmelidir. Mümkünse, özellikle bisfosfonatlar gibi osteonekroz ile ilişkili ilaçlar alan hastalarda, planlanan diş cerrahisi veya invaziv diş işlemlerinden en az 4 hafta önce vandetanib tedavisi durdurulmalıdır. Osteonekroz yaşayan hastalarda vandetanib tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Anevrizma ve arter diseksiyonları
Hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) yolak inhibitörlerinin kullanımı, anevrizma ve/veya arter diseksiyonlarının oluşumunu tetikleyebilir. Vandetanib başlatılmadan önce bu risk, hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda dikkatle düşünülmelidir.

Böbrek yetmezliği
Vandetanib ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İlaca ara verilmesi, doz ayarlanması veya ilacın kesilmesi gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Vandetanib maruziyeti böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artar. Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 30 mL/dk'a eşit veya 30 mL/dk'dan büyük ila 50 mL/dk'dan küçük) vandetanib başlangıç dozu 200 mg'a azaltılmalı ve QT aralığı yakından izlenmelidir.

Vandetanibin ciddi böbrek yetmezliği (klirens 30 mL/dk'nın altında) olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2). Diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalar için herhangi bir bilgi mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlı olduğu ve güvenlilik ve etkililik belirlenmediği için vandetanibin karaciğer yetmezliği (normalin üst sınırının 1,5 katından fazla serum bilirubin) olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Gönüllülere ait farmakokinetik verileri, hafif, orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozunda değişiklik gerekmediğine işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Alanin aminotransferaz artışları

Vandetanib ile tedavi edilen hastalarda alanin aminotransferaz artışları yaygın olarak görülebilir. Artışların çoğu, tedavi sırasında düzelirken bazı artışlar genellikle tedaviye 1-2 haftalık bir ara verildikten sonra düzelir. Alanin aminotransferazın periyodik olarak izlenmesi önerilir.

İnterstisyel akciğer hastalığı

Vandetanib alan hastalarda İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) gözlenmiştir ve bazı vakalar ölümcül olmuştur. Eğer bir hastada dispne, öksürük ve ateş gibi solunum semptomları görülürse vandetanib tedavisine ara verilmeli ve derhal inceleme başlatılmalıdır. İAH doğrulanırsa vandetanib tamamen kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

CYP3A4 indükleyicileri

Vandetanibin (rifampisin, St. John's Wort, karbamazepin, fenobarbital gibi) güçlü CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

500 pg/mL'den az CTN

Vandetanibin 500 pg/mL'den az CTN değeri olan hastalardaki yararı belirlenmediği için 500 pg/mL'den az CTN değerleri olan hastalarda kullanım düşünülürken vandetanibin tedaviyle ilgili riskleri nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Tüm vizitelerdeki boy ölçümlerine göre bir pediyatrik çalışmasındaki tüm çocuklar ve ergenler, vandetanib alırken doğrusal büyüme sergilemiştir. Ancak pediyatrik hastalarla ilgili uzun süreli veriler mevcut değildir.

Hasta uyarı kartı

CAPRELSA reçete eden doktorlar, Doktor Bilgi ve Yönetim Kılavuzları'ndan haberdar olmalıdır. Doktor, CAPRELSA tedavisinin risklerini hastayla görüşmelidir. Hastaya her bir reçeteyle birlikte Hasta Uyarı Kartı verilecektir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

Vandetanibin diğer tıbbi ürünleri üzerindeki etkileri
Sağlıklı gönüllülerde 800 mg tek doz vandetanib ile birlikte verildiğinde midazolam (CYP3A4 substratı) maruziyeti etkilenmemiştir.

Vandetanib organik katyon 2 (OCT2) taşıyıcısının bir inhibitörüdür. OCT2'e yönelik vahşi tipe sahip sağlıklı gönüllülerde, vandetanib ile birlikte verildiğinde metformin (OCT2 substratı) için $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} değerleri, sırasıyla %74 ve %50 artmış ve metforminin CLR değeri %52 azalmıştır. Metformin ve vandetanibi birlikte alan hastalar için uygun klinik ve/veya laboratuvar takibi önerilir ve bu hastalarda daha düşük bir metformin dozu gerekebilir.

Sağlıklı gönüllülerde, vandetanibin P-gp inhibisyonu nedeniyle, vandetanib ile birlikte verildiğinde digoksin (P-gp substratı) için $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} değerleri sırasıyla %23 ve %29 artmıştır. Ayrıca digoksinin bradikardiyak etkisi, vandetanib için QTc aralığı uzama ve Torsades de Pointes riskini artırabilir. Bu nedenle digoksin ve vandetanibi eş zamanlı alan hastalar için uygun klinik (örn. ECG) ve/veya laboratuvar takibi tavsiye edilir ve bu hastalarda daha düşük bir digoksin dozu gerekebilir (Vandetanib izlemi için bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Dabigatran gibi diğer P-gp substratları bakımından, vandetanib ile birlikte kullanılması durumunda klinik izlem önerilir.

Diğer tıbbi ürünlerin vandetanib üzerindeki etkisi
Sağlıklı gönüllülerde vandetanib (300 mg'lık tek bir doz) ve potent CYP3A4 inhibitörü itrakonazol (günde bir kez 200 mg'lık tekrarlayan dozlar) arasında klinik olarak anlamlı etkileşim gösterilmemiştir. Sağlıklı erkek gönüllülerde, potent CYP3A4 indükleyici rifampisin ile birlikte verildiğinde vandetanib maruziyeti %40 azalmıştır. Vandetanibin potent CYP3A4 indükleyicileriyle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde, omeprazol ile birlikte verildiğinde vandetanib için C_{maks} %15 azalırken $EAA_{(0-t)}$ etkilenmemiştir. Ranitidin ile birlikte verildiğinde vandetanib için C_{maks} ya da $EAA_{(0-t)}$ etkilenmemiştir. Bu nedenle omeprazol veya ranitidin ile birlikte verildiğinde vandetanib dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

Farmakodinamik etkileşimler
Değişmemiş vandetanibin safra ile atılımı, vandetanib için atılım yollarından biridir. Vandetanib çoklu ilaç direnç proteini 2 (MRP2), p-glikoprotein (P-gp) veya meme kanseri direnç proteini (BCRP) için bir substrat değildir.

QTc aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler
Vandetanibin EKG QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir; yaygın olmayan sıklıkta Torsades de Pointes bildirilmiştir. Bu nedenle vandetanibin, QTc aralığını uzattığı ve/veya Torsades de Pointes'i indüklediği bilinen tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı, mevcut alternatif tedavilere göre kontrendikedir veya önerilmemektedir.

- Kontrendike kombinasyonlar (bkz. Bölüm 4.3): Sisaprid, eritromisin intravenöz (IV), toremifen, mizolastin, moksifloksasin, arsenik, Sınıf IA ve III antiaritmikler
- Önerilmeyen kombinasyonlar: Metadon, haloperidol, amisulprid, klorpromazin, sulpirid, zuklopentiksol, halofantrin, pentamidin ve lumefantrin.

Uygun alternatif tedavi bulunmuyorsa vandetanib ile önerilmeyen kombinasyonlar, QTc aralığının ek EKG takibi, elektrolitlerin değerlendirilmesi ve diyare başlangıcında veya diyarenin kötüleşmesi durumunda daha fazla kontrol gerçekleştirilerek kullanılabilir.

Bir farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşme çalışmasının sonuçları, sağlıklı hastalarda ondansetron ile birlikte uygulamanın, vandetanib farmakokinetiği üzerinde çok az etki oluşturduğunu, ancak QTc aralığının uzaması üzerinde yaklaşık 10 ms'lik küçük bir aditif etki meydana getirdiğini göstermiştir. Bu nedenle vandetanib ile ondansetronun birlikte kullanılması önerilmez. Eğer ondansetron, vandetanib ile birlikte uygulanırsa serum elektrolitlerinin ve EKG'lerin daha yakından izlenmesi ve herhangi bir anormalliğin hızlı ve etkin şekilde tedavi edilmesi gerekir.

K Vitamini antagonistleri
Kanserli hastalarda trombotik risk artışı nedeniyle antikoagülan ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Eğer hastanın K vitamini antagonistleriyle tedavisine karar verilirse antikoagülasyona yanıtta bireysel değişkenliğin yüksek olması ve K vitamini antagonistleri ile kemoterapi arasındaki etkileşme olasılığı göz önüne alınarak INR'nin (International Normalised Ratio; Uluslararası Normalize Edilmiş Oran) izlenme sıklığının artırılması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Erkek ve kadınlarda doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve çocuk sahibi olma potansiyeli olan erkekler, tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az dört ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Vandetanibin gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Farmakolojik etkilerinden beklendiği üzere vandetanib, sıçanlarda dişi üremesinin tüm aşamaları üzerinde önemli etkiler meydana getirmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Vandetanib gebelik sırasında kullanılırsa veya hasta, vandetanib alırken gebe kalırsa, fetal anomaliler veya düşük potansiyeli hakkında uyarılmalıdır. Vandetanib gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebe kadınlarda tedaviye sadece, anne için potansiyel yarar, fetüse yönelik riskten daha önemli ise devam edilmelidir.

Laktasyon dönemi
Emzirme, vandetanib tedavisi süresince kontrendikedir.

Vandetanibin emziren kadınlarda kullanılmasına yönelik veri mevcut değildir. Vandetanib ve/veya metabolitleri sıçanlarda süte geçmektedir ve emziren sıçanların dozlanmasının ardından vandetanib ve/veya metabolitleri yavruların plazmasında bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Vandetanib'in insan fertilitesi üzerine etkisine yönelik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarının sonuçları, vandetanib'in erkek ve kadın fertilitesini bozabileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Vandetanib ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda üreme üzerindeki etki bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Vandetanibin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Ancak bitkinlik ve bulanık görme bildirilmiştir ve bu semptomları deneyimleyen hastalar, araç ve makine kullanırken dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
En yaygın bildirilen advers ilaç reaksiyonları diyare, döküntü, bulantı, hipertansiyon ve baş ağrısı olmuştur.

Advers reaksiyonların listesi
MTK tedavisi olarak vandetanib alan hastalarla yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası düzenlemelerde aşağıdaki advers reaksiyonlar belirlenmiştir. Sıklıkları aşağıda sunulmuştur ve Uluslararası Tıp Bilimleri Örgütleri Konseyi (GAOMS III) kullanılarak belirlenen advers reaksiyonlar MedDRA Sistemi Organ Sınıfına (SOC) göre ve tercih edilen terim düzeyinde ve ardından sıklık sınıflandırmasına göre listelenmiştir.

İstenmeyen etkilerin gerçekleşme sıklıkları şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın : Nazofarenjit bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları

Yaygın : Pnömoni, sepsis, influenza, sistit, sinüzit, larenjit, folikülit, fronkül, fungal enfeksiyon, piyelonefrit

Yaygın olmayan : Apandisit, stafilokokal enfeksiyon, divertikülit, selülit, abdominal duvar apsesi

Endokrin hastalıkları

Yaygın : Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : İştah kaybı, hipokalsemi

Yaygın : Hipokalemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, dehidrasyon, hiponatremi

Yaygın olmayan : Yetersiz beslenme

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın : Uykusuzluk, depresyon

Yaygın : Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı, parestezi, disestezi, baş dönmesi

Yaygın : Titreme, letarji, bilinç kaybı, denge bozuklukları, disguzi

Yaygın olmayan : Konvülsiyon, klonus, beyin ödemi

Göz hastalıkları

Çok yaygın : Bulanık görme, kornea ile ilgili yapısal değişiklik (korneal depozit ve korneal opasite dahil)

Yaygın : Görme bozukluğu, haleler görme, fotopsi, glokom, konjonktivit, göz kuruluğu, keratopati

Yaygın olmayan : Katarakt, uyum bozuklukları

Kardiyak hastalıklar

Çok yaygın : EKG'de QTc aralığında uzama (*), (**)

Yaygın olmayan : Kalp yetmezliği, akut kalp yetmezliği, atış hızı ve ritim bozuklukları, kardiyak iletim bozuklukları, ventriküler aritmi ve kardiyak arrest

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Hipertansiyon

Yaygın : Hipertansif kriz, iskemik serebrovasküler hastalıklar

Bilinmiyor : Anevrizma ve arter diseksiyonları

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Epistaksi, hemoptizi, pnömoni

Yaygın olmayan : Solunum yetmezliği, aspirasyon pnömonisi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın	: Abdominal ağrı, diyare, bulantı, kusma, dispepsi
Yaygın	: Kolit, ağız kuruluğu, stomatit, disfaji, konstipasyon, gastrit, gastrointestinal kanama
Yaygın olmayan	: Pankreatit, peritonit, ileus, bağırsak perforasyonu, fekal inkontinans

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın	: Kolelitiazis

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın	: Fotoduyarlılık reaksiyonu, döküntü ve diğer deri reaksiyonları (akne, deri kuruluğu, dermatit, prurit dahil), tırnak bozuklukları
Yaygın	: Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, alopesi
Yaygın olmayan	: Büllöz dermatit
Bilinmiyor	:Stevens-Johnson sendromu/Toksik epidermal nekroliz (***), eritrem multiform

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor	: Osteonekroz, çene osteonekrozu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın	: Proteinüri, nefrolitiyaz
Yaygın	: Dizüri, hematüri, böbrek yetmezliği, pollakiüri, idrar kaçırma
Yaygın olmayan	: Kromatüri, anüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın	: Asteni, bitkinlik, ağrı, ödem
Yaygın	: Pireksi
Yaygın olmayan	: Yetersiz iyileşme

Araştırmalar

Çok yaygın	: EKG'de QTc aralığında uzama
Yaygın	: Serum ALT ve AST artışı, kilo kaybı, kan kreatinin artışı
Yaygın olmayan	: Hemoglobin artışı, serum amilaz artışı

* %13,4 vandetanib hastasında, %1 plasebo hastası ile karşılaştırıldığında 500 ms'ye eşit ve 500 ms'den büyük QTc (Bazett) gözlenmiştir. QTcF uzaması hastaların %91'inde 20 ms'den büyük, %35'inde 60 ms'den büyük ve %1,7'sinde 100 ms'den büyük olarak bulunmuştur. Hastaların %8'inde QTc uzaması nedeniyle doz azaltımına gidilmiştir.
** QTc'si 550 ms'den büyük olan hastalarda iki ölüm dahil (bir hasta sepsis, diğer hasta kalp yetmezliği nedeniyle)
*** Bkz. Bölüm 4.4.

Seçili advers reaksiyonların tanımı
Vandetanib monoterapisiyle tedavi edilen hastalarda Torsades de Pointes, interstisyel akciğer hastalığı (bazen ölümcül) ve PRES (RPLS) gerçekleşmiştir. Bunların, MTK için vandetanib alan hastalarda yaygın olmayan advers reaksiyon olması beklenmektedir.

Bulanık görme gibi oküler olaylar, MTK için vandetanib alan hastalarda yaygındır. Planlanmış yarık lamba muayenesinde, tedavi edilen hastalarda kornea opasiteleri (vorteks keratopatileri) görülmüştür. Ancak vandetanib alan hastalar için rutin yarık lamba muayenesi gerekli değildir.

Çeşitli maruziyet sürelerinde, vandetanib ile tedavi edilen hastalarda medyan hemoglobin düzeyleri, başlangıca kıyasla 0,5-1,5 g/dL artmıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
İlaç geliştirme sırasında elde edilen MTK'li hastalarda vandetanib ile yapılan pediyatrik klinik çalışma verileri (bkz. Bölüm 5.1) kalıtsal medüller tiroit karsinomu olan 9 yaş ila 17 yaş arasındaki 16 hastayla sınırlıdır (Çalışma IRUSZACT0098). Çocuklarda MTK'nin nadir olması nedeniyle çalışma boyutu küçük olsa da hedef popülasyonu temsil ettiği kabul edilmektedir. Bu çalışmadaki güvenlilik bulguları, MTK'li yetişkin hastalarda vandetanibin güvenlilik profiliyle tutarlıdır. Pediyatrik hastalarda uzun süreli güvenlilik verileri mevcut değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vandetanib ile doz aşımı durumunda spesifik bir tedavi bulunmamaktadır ve olası doz aşımı semptomları belirlenmemiştir. Sağlıklı gönüllü çalışmaları ve hastalarda, 300 mg ve üzeri çoklu dozlarda döküntü, diyare ve hipertansiyon gibi bazı advers reaksiyonların sıklık ve şiddetinde bir artış gözlenmiştir. Ayrıca QTc uzaması ve Torsades de Pointes olasılığı düşünülmelidir. 150 mg/m^2'den yüksek vandetanib dozları, pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalarda kullanılmamıştır.

Doz aşımıyla ilişkili advers reaksiyonlar, semptomatik olarak tedavi edilir; özellikle şiddetli diyare uygun şekilde tedavi edilmelidir. Doz aşımı durumunda daha fazla doz alımına ara verilmelidir ve bir advers olayın yaşanmaması için uygun önlemler alınmalıdır; örneğin, QTc uzamasının belirlenmesi için 24 saat içinde EKG çekilmelidir. Vandetanibin uzun yarılanma ömrü nedeniyle doz aşımıyla ilişkili advers reaksiyonların süresi uzayabilir (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve bağışıklık düzenleyici ajanlar, antineoplastik ajanlar, diğer protein kinaz inhibitörleri
ATC Kodu: L01EX04

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler
Vandetanib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2, reseptör içeren kinaz ekleme alanı [KDR] olarak da bilinir), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve RET tirozin kinazlarının potent bir inhibitörüdür. Vandetanib ayrıca vasküler endotelyal reseptör-3 tirozin kinazın bir alt mikromolar inhibitörüdür.

Vandetanib, *in vitro* anjiyojegenez modellerinde VEGF ile stimüle endotelyal hücre migrasyonu, çoğalması, sağkalımı ve yeni kan damarı oluşumunu inhibe eder. Ek olarak vandetanib tümör hücrelerinde ve endotelyal hücrelerde epidermal büyüme faktörü (EGF) ile stimüle EGF reseptörü tirozin kinazı inhibe eder. Vandetanib, *in vitro* EGFR bağımlı hücre çoğalması ve hücre canlılığını inhibe eder. Ayrıca vandetanib yabancı tip ve mutasyona uğramış, aktive edilmiş RET formlarının çoğunu inhibe eder ve *in vitro* MTK hücre hatlarının çoğalmasını önemli ölçüde inhibe eder.

İn vivo vandetanib uygulaması, tümör hücrelerinin indüklediği anjiyogenezi, tümör damar geçirgenliğini, tümör mikro-damar yoğunluğunu azaltmış ve bir dizi insan ksenograf tümör modelinin tümör gelişimini atimik farelerde inhibe etmiştir. Vandetanib ayrıca *in vivo* MTK ksenograf tümörlerin büyümesini inhibe etmiştir.

Vandetanibin lokal olarak ilerlemiş veya metastatik MTK'deki kesin etki mekanizması bilinmemektedir.

Yetişkinlerde klinik etkililik

MTK'ye ait klinik veriler
Vandetanib 300 mg'ın plaseboya karşı güvenliliğinin ve etkililiğinin gösterilmesi için randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma (Çalışma 58) yürütülmüştür. Bu çalışmaya, rezeke edilemeyen lokal olarak ilerlemiş veya metastatik MTK'li 331 hasta dahil edilmiştir. Sadece CTN'si 500 pg/mL'ye eşit ve 500 pg/mL'den büyük (konvansiyonel birim) veya 146,3 pmol/L'ye eşit ve 146,3 pmol/L'den büyük (uluslararası standart birim) değerlere sahip hastalar kaydedilmiştir. Çalışmaya kaydedilen hastalardan, vandetanib alan 10 hastada ve plasebo alan 4 hastada (tüm hastaların %4'ü) 2'ye eşit ve 2'den büyük bir Dünya Sağlık Örgütü performans durumu (DSÖ PS) skoru vardı ve vandetanib alan 28 (%12,1) hastada ve plasebo alan 10 (%10,1) hastada kardiyak bozukluk bulunmaktaydı. Kardiyak bozukluk, hastaların daha önce kardiyovasküler anormallik yaşaması ile tanımlanmıştır.

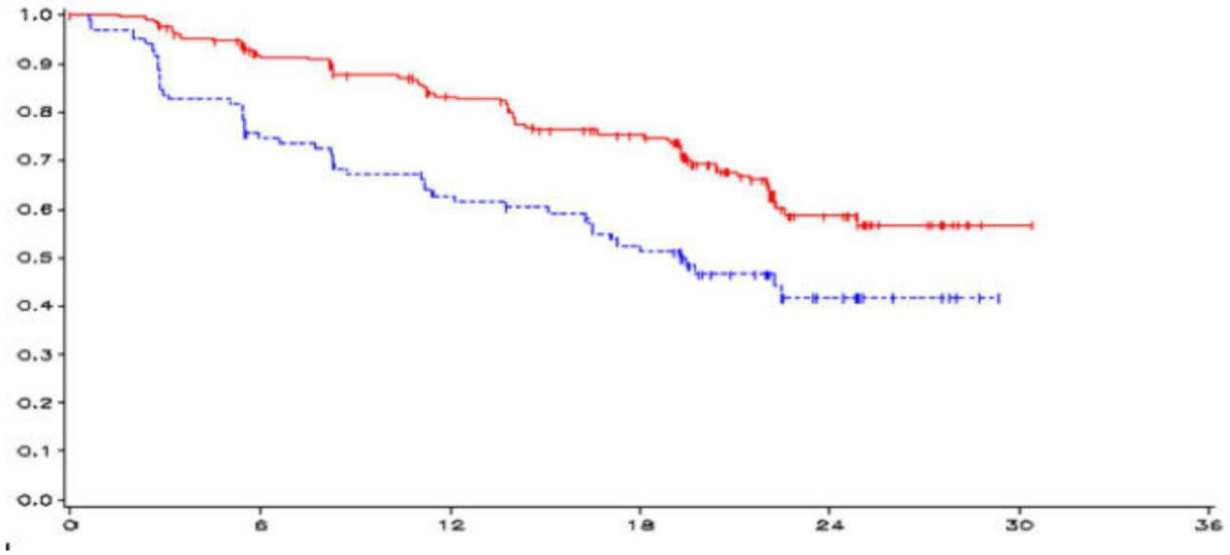
Bu çalışmanın birincil amacı, plasebo ile karşılaştırıldığında vandetanib ile ilerlemesiz sağkalımda (PFS) bir iyileşmenin gösterilmesi olmuştur. İkincil sonlanım noktaları objektif genel yanıt oranı (ORR) değerlendirmesi, kısmi yanıt (PR) veya tam yanıt (CR) ya da en az 24 hafta süren stabil hastalık (SD) olarak tanımlanan hastalık kontrol oranı (DCR), yanıt süresi (DOR), Kısa Ağrı Envanteri (BPI) en kötü ağrı ölçeğine göre ağrının kötüleşmesine kadar geçen süre ve genel sağkalım (OS) olmuştur. PFS birincil sonlanım noktası, ORR ve DCR, görüntüleme verilerinin merkezi, bağımsız, kör incelemesine göreydi. CTN ve CEA ile ölçüldüğü üzere plasebo ile karşılaştırıldığında vandetanib ile biyokimyasal yanıt da ikincil sonlanım noktaları olarak değerlendirilmiştir.

Objektif hastalık ilerlemesine ulaşana kadar hastalar vandetanib veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Araştırmacının değerlendirmesine göre objektif hastalık ilerlemesinde hastaların kör çalışma tedavisine son verilmiş ve kendilerine açık etiketli vandetanib alma seçeneği tanınmıştır. Vandetanib alan 231 hastanın 28'i (%12,1) ve plasebo alan 99 hastanın 3'ünde (%3) bir advers olay nedeniyle tedaviye son verilmiştir. Bir advers olay nedeniyle vandetanib almayı bırakan 28 hastanın 14'ü (%50), bir doz azaltımı olmaksızın tedavisine son vermiştir. Vandetanib ile tedavi edilen orta dereceli böbrek yetmezliği olan 6 hastadan 5'inde (%83), advers reaksiyon nedeniyle doz 200 mg'a azaltılmıştır; 1 hastada 100 mg'a daha fazla doz azaltımı gerekmiştir.

PFS birincil analizinin sonucu, plasebo ile karşılaştırıldığında vandetanib ile randomize edilen hastalar için PFS'de istatistiksel olarak önemli bir iyileşme göstermiştir (Tehlike Oranı (TO) = 0,46; %95 Güven Aralığı (GA) = 0,31-069; p=0,0001).

Vandetanibe randomize edilen hastalar için medyan PFS'ye ulaşılmamıştır; ancak, 43. yüzdelik dilime kadar gözlemlenen verilerin istatistiksel modellemesine göre medyan PFS'nin 25,5 ila 36,5 ay arasında %95'lik güven aralığında 30,5 ay olacağı tahmin edilmektedir. Plaseboya randomize edilen hastalar için medyan PFS 19,3 aydı. 12. ayda hayatta ve ilerlemesiz hastaların oranı, vandetanibe randomize edilen hastalar için 192 (%83) ve plaseboya randomize edilen hastalar için 63'tü (%63). Vandetanib kolunda toplam 73 (%32) hastanın hastalığı ilerlemiştir: 64'ünde (%28) solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterlerine (RECIST) göre ilerleme ve 9'unda (%4) ilerleme olmadan ölüm görülmüştür. Geriye kalan 158 hasta (%68), PFS analizinde sansürlenmiştir. Plasebo kolunda toplam 51 (%51) hastanın hastalığı ilerlemiştir: 46'sında (%28) RECIST'e göre ilerleme ve 5'inde (%5) ilerleme olmadan ölüm görülmüştür. Geriye kalan 49 hasta (%49), PFS analizinde sansürlenmiştir.

Şekil 1: PFS Kaplan-Meier Grafiği



Aylar	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-plasebo	100	71	57	45	13	0	0

___vandetanib 300 mg, plasebo, y ekseni= PFS, x ekseni= Ay cinsinden süre, n-vandetanib= Risk altında olan hasta sayısı-vandetanib, n-plasebo= Risk altında olan hasta sayısı-plasebo

TO = 0,46, %95 GA (0,31-0,69), p = 0,0001

PFS	**N**	**Medyan PFS**	**TO**	**%95 GA**	**p-değeri**
Vandetanib 300 mg	73/231 (%32)	Ulaşılmamıştır (tahmini 30,5 ay)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Plasebo	51/100 (%51)	19,3 ay			

Sağkalım durumu ve medyan final genel sağkalım (vandetanib kolunda 81,6 ay ve plasebo kolunda 80,4 ay), her iki tedavi kolunda benzerdir. Final OS'de istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (TO 0,99, %95,002 GA 0,72, 1,38, p=0,9750). Plasebo kolunda, açık etiketli vandetanibe geçiş yapan yüksek hasta yüzdesi (hastaların %79'u [79/100]) nedeniyle sonuçlar yorumlanırken dikkatli olunmalıdır.

Çoğunda (hastaların %95'i) metastatik hastalık tespit edilmiştir. Vandetanib ile tedavi edilen 14 hasta ve plasebo alan 3 hastada sadece cerrahi yöntemlerle çıkartılamayan, lokal olarak ilerlemiş hastalık bulunmaktaydı. Cerrahi yöntemlerle çıkartılamayan, lokal olarak ilerlemiş ve metastaz olmayan hastalarda vandetanib ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır.

Vandetanib için yanıt oranı, hastalık kontrol oranı ve biyokimyasal yanıtın ikincil sonlanım noktaları konusunda istatistiksel olarak önemli avantajlar görülmüştür.

Tablo 2: Çalışma 58'deki diğer etkililik bulgularının özeti

ORR[a]	**N**	**Yanıt oranı**	**OR[b]**	**%95 GA**	**p-değeri**
Vandetanib 300 mg	104/231	%45	5,48	2,99; 10,79	<0,0001
Plasebo	13/100	%13			
DCR[a]	**N**	**Yanıt oranı**	**OR[b]**	**%95 GA**	**p-değeri**
Vandetanib 300 mg	200/231	%87	2,64	1,48; 4,69	0,001
Plasebo	71/100	%71			
CTN Yanıtı	**N**	**Yanıt oranı**	**OR[b]**	**%95 GA**	**p-değeri**
Vandetanib 300 mg	160/231	%69	72,9	26,2; 303,2	<0,0001
Plasebo	3/100	%3			
CEA Yanıtı	**N**	**Yanıt oranı**	**OR[b]**	**%95 GA**	**p-değeri**
Vandetanib 300 mg	119/231	%52	52	16; 320,3	<0,0001
Plasebo	2/100	%2			
GENEL SAĞKALIM	**N**	**Yanıt oranı**	**TO[c]**	**%95 GA**	**p-değeri**
Vandetanib 300 mg	116/231	81,6 ay	0,99	0,72; 1,38	0,9750
Plasebo	52/100	80,4 ay			

[a] Genel yanıt oranı = Tam + kısmi yanıtlar. Hastalık kontrol oranı = Yanıt oranı + 24 haftada stabil hastalık. Tedavi amaçlı (ITT) analiz, merkezi okumaya göre ilerleme öncesinde açık etiketli vandetanib alan hastalardan oluşmaktadır.

[b] OR= Tahmini Bağıl Risk. >1'lik bir değer, vandetanib lehinedir. Analiz, tek faktör olarak tedavi kullanılarak bir lojistik regresyon modeliyle gerçekleştirilmiştir.

[c] TO= Tehlike Oranı. <1'lik bir değer, vandetanib lehinedir. Analiz, tek faktör olarak tedavi kullanılarak bir log-rank testiyle gerçekleştirilmiştir.

N= Olay sayısı/randomize hasta sayısı

Ağrının kötüleşmesine kadar geçen sürenin ikincil sonlanım noktası (BPI en kötü ağrı skorundan ve bildirilmiş hasta opioid analjezik kullanımından oluşan bir sonlanım noktası olarak elde edilen) bakımından vandetanib için istatistiksel olarak önemli bir avantaj görülmüştür (vandetanib %49, plasebo %57, TO 0,61, %97,5 GA 0,43-0,87, p<0,006: 8 aya karşı 3 ay). Diyarenin (dışkı sıklığı olarak bildirilen) araştırmacı sonlanım noktası için istatistiksel olarak önemli farklar gözlenmemiştir.

RET mutasyon durumu

Çalışma 58'deki RET mutasyon durumunun yeniden analizi

Çalışma 58'de RET mutasyon testi, ilk olarak M918T mutasyonu için Amplifikasyon Refrakter Mutasyon Sistemi (ARMS) testine dayalı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve DNA'nın mevcut olduğu (297/298) tüm sporadik hastalarda ekson 10, 11, 13, 14, 15 ve 16'daki (M918T mutasyonu alanı) mutasyonları için doğrudan DNA dizileme kullanılarak gerçekleştirilmiştir. M918T mutasyonu olmayan numunelerin yeniden analizi için, RET sekansları özel bir Agilent SureSelect reaktifi kullanılarak zenginleştirilmiştir ve bir Illumina sıralayıcısında sıralanmıştır.

RET varyantlarının veri işlemesi ve otomatik çağrılması, Broad Integrative Genomics Viewer (IGV) kullanılarak zor vakaların manuel olarak iyileştirilmesiyle Broad Genome Analysis ToolKit (GATK) veri hattı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Başlangıçta, 79 hastada M918T mutasyonu tanımlanmamıştır. Bu 79 hastanın 69'u, mevcut yeni testlere dayanarak RET mutasyon durumunun post-hoc yeniden analizini sağlamak için yeterli doku numunesine sahipti. Çoğu hasta RET mutantı (52/69) olarak yeniden sınıflandırılmış ve 17/69 hastada (11'i vandetanib ve 6'sı plasebo almış) RET mutasyonu (M918T veya diğer) tespit edilmemiştir. RET mutantı olarak yeniden sınıflandırılan hastalar (N = 52), başlangıçta RET mutantı olarak tanımlanan 187 hasta ile bir araya getirilmiştir ve toplamda 239 RET mutant hastasına neden olmuştur (172'si vandetanib ile tedavi edilmiş ve 67'si plasebo ile tedavi edilmiştir). Sonuçlar, körlenen merkezi bir görüntüleme incelemesine dayandırılmıştır.

Tablo 3: RET mutant hastalarda etkililik sonlanım noktaları

Etkililik sonlanım noktası (Vandetanibe karşı plasebo)	**RET mutasyonu olan hastalar (n=239)**
Objektif yanıt oranı	%51,7'ye karşı %14,9
Etkililik sonlanım noktası PFS HR (%95 güven aralığı)	0,46 (0,29; 0,74)
2 yıllık PFS oranı	%55,7'ye karşı %40,1

Pediyatrik hastalarda klinik etkililik:
Bir Faz I/II tek merkezli, açık etiketli, tek kollu çalışmada (Çalışma IRUSZACT0098) rezeke edilemeyen, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik kalıtsal MTK'li 16 hastada vandetanibin aktivitesi değerlendirilmiştir. Çalışma başlangıcında hastaların özellikleri şunlardı: Ortalama yaş 14,2 yıl (aralık 9-17 yıl), %50 kız, %50 oğlan, %93,8 Beyaz, %26,7 Hispanik ve %6,3 Siyahi idi. Çoğu hasta (%81,3) çalışma başlamadan önce kısmi veya total tiroidektomi olmuştur. Başlangıç vandetanib dozu, 150 mg/m^2/gün dozda başlayan bir hasta hariç tüm hastalar için 100 mg/m^2/gündür. İlk 1 veya 2 döngü tedaviyi (1 döngü = 28 gün) iyi tolere ettikten sonra geriye kalan hastalar 100 mg/m^2 ile tedaviye devam etmiştir. Birincil etkililik sonucu, RECIST v 1.0'a göre ORR olmuştur. Tümü kısmi yanıtlar olmak üzere objektif yanıt oranı, %43,8 olarak gözlenmiştir. Hastaların %31,3'ünün hastalık hali en az 8 hafta boyunca stabil olarak kalmıştır. Hastalık kontrol oranı, en iyi yanıt veya 24 hafta ve 24 haftadan uzun Stabil Hastalık dahil olmak üzere %75'ti. Bu çalışmada 5-8 yaş hastalarda vandetanib ile deneyim bulunmamaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Vandetanib oral uygulaması sonrasında emilim, pik plazma konsantrasyonları tipik olarak dozlama sonrasında medyan 6 saat olmak üzere, 4-10 saatlik aralıkta gerçekleşmekle birlikte yavaştır. Yaklaşık 2 aydan itibaren kararlı duruma ulaşan vandetanib çoklu dozlamada yaklaşık 8 kat birikir.

Dağılım:
Yaklaşık %90'luk *in vitro* protein bağlanması ile vandetanib, insan serum albümine ve alfa-1-asit-glikoproteine bağlanır. Günde bir kez alınan 300 mg'dan sonra kararlı durum maruziyetinde kolorektal kanser hastalarından alınan *eks vivo* plazma numunelerinde, ortalama protein bağlanma yüzdesi %93,7'dir (%92,2 ila %95,7 aralığında).
MTK hastalarında 300 mg dozda vandetanibin farmakokinetiği, yaklaşık 7450 L'lik bir dağılım hacmiyle karakterizedir.

Biyotransformasyon:
^{14}C-vandetanibin oral dozlaması sonrasında plazma, idrar ve dışkıda değişmemiş vandetanib ve metabolitleri vandetanib N-oksit ve N-desmetil-vandetanib belirlenmiştir. Sadece ekskretada minör bir metabolit olarak bir glukuronid konjugatı görülmüştür. N-desmetil-vandetanib, esas olarak CYP3A4 tarafından ve vandetanib-N-oksit, flavin içeren monooksijenaz enzimleri (FM01 ve FMO3) tarafından üretilir. N-desmetil-vandetanib ve vandetanib-N-oksit dolaşımda, vandetanib konsantrasyonunun yaklaşık %11 ve %1,4'ü konsantrasyonlarda bulunur.

Eliminasyon:
MTK hastalarında 300 mg dozda vandetanibin farmakokinetiği, yaklaşık 13,2 L/sa'lik bir klirens ve yaklaşık 19 günlük plazma yarı ömrü ile karakterizedir. Tek bir doz ^{14}C- vandetanib sonrasında 21 günlük bir toplama periyodunda, dışkıda %44 ve idrarda %25 olmak üzere yaklaşık %69 geri kazanılmıştır. Doz atılımı yavaş seyretmiştir ve plazma yarılanma ömrüne göre 21 gün sonrasında atılım beklenebilir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Gönüllülerde yapılan bir tek doz farmakokinetiği çalışması vandetanibe maruziyetin, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla hafif, orta dereceli ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 1,5, 1,6 ve 2 kat arttığını göstermektedir (bkz.Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.5).

Karaciğer yetmezliği:
Gönüllülerde yapılan bir tek doz farmakokinetiği çalışması, karaciğer yetmezliğinin vandetanibe maruziyeti etkilemediğini göstermiştir. Karaciğer yetmezliği (normalin üst sınırının 1,5 katından fazla serum bilirubin) olan hastalardaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik:
9-17 yaş pediyatrik MTK hastalarında vandetanibin farmakokinetik parametreleri, yetişkinlerdeki ile benzerlik göstermiştir. Glioma ile ilgili endikasyonları olan 5-8 yaşlarındaki çocuklarda vandetanibe maruziyet, 9-18 yaş MTK hastalarınki ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. Pediyatrik hastalarda endike pozolojinin (VYA fonksiyonu)
100 mg/m^2/gün'lük dozu, yetişkinlerde günde bir kez 300 mg doz'da ulaşılana benzer

maruziyet sağlamaktadır.

Yiyecek etkisi:
Vandetanibe maruziyet, yiyecek ile birlikte alımından etkilenmez.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Vandetanib, mutajenik veya klastojenik potansiyel sergilememiştir.
En fazla 9 ay süreli tekrarlayan doz toksisite çalışmalarında gözlenen etkiler köpeklerde kusma, vücut ağırlığında kayıp ve diyare; açık epifizyal plakları olan genç köpekler ve sıçanlarda fizeal displazi olmuştur. Sıçanlarda dişler, böbrekler ve deri üzerinde etkiler belirlenmiştir. Bu bulgular klinik olarak uygun plazma konsantrasyonlarında gerçekleşmiş, dozlama kesildikten sonra 4 hafta içinde büyük oranda tersine çevrilebilir olmuştur ve vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) veya EGFR inhibisyonuna atfedilebilir bulunmuştur.

Diğer çalışmalarda belirlenen etkilere, insan ether-à-go-go ile ilgili gen (hERG) akımının inhibisyonu ve köpeklerde QTc aralığının uzaması da dahildir. Sıçanlar ve köpeklerde sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı gözlenmiştir. Farelerde vandetanibin yara iyileşmesini geciktirdiği ancak önlemediği gösterilmiştir. Vandetanib ayrıca bir *in vitro* sitotoksisite testinde fototoksik potansiyel belirtisi göstermiştir. Bir hayvan yara iyileşmesi modelinde vandetanib uygulanan farelerde, kontrollere kıyasla deride dökülme şiddetinde azalma gözlenmiştir. Bu, vandetanibin yara iyileşmesini yavaşlattığı ancak engellemediğini düşündürmektedir. Vandetanibin sonlandırılması ile yetersiz yara iyileşmesi riskinin önlenmesi için gerekli olan izleyen sonraki elektif cerrahi arasında uygun aralık belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda vandetanib alırken az sayıda hastaya cerrahi müdahale yapılmıştır ve yara iyileşmesi komplikasyonları bildirilmemiştir.

Üreme toksikolojisi
Erkek sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, tedavi edilmemiş dişiler, vandetanib ile tedavi edilmiş erkeklerle çiftleştirildiğinde kopülasyon veya fertilite oranı üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir; ancak aynı çalışmada canlı embriyo sayısında bir miktar azalma ve implantasyon öncesi kayıpta artış gözlenmiştir. Bir dişi fertilite çalışmasında östrus döngüsü düzensizliği artışına yönelik bir eğilim, gebelik insidansında bir miktar azalma ve implantasyon kaybında artış gözlenmiştir. Sıçanlardaki bir tekrarlayan doz toksisite çalışmasında 1 ay boyunca vandetanib verilen sıçanların yumurtalıklarında *corpora lutea* sayısında bir azalma görülmüştür.

Sıçanlarda embriyofetal toksisite, fetal kayıp, fetal gelişimde gecikme, kalp damar anormallikleri ve bazı kafatası kemiklerinin prekosiyöz osifikasyonu şeklinde gözlenmiştir. Bir sıçan pre- ve post-natal gelişim çalışmasında, gestasyon ve/veya emzirme sırasında maternal toksisiteye neden olan dozlarda vandetanib, doğum öncesi kaybı artırmış ve post-natal yavru büyümesini azaltmıştır. Emziren sıçanlara uygulama sonrasında vandetanib sıçan sütüne geçmiş ve yavruların plazmasında bulunmuştur.

Karsinojenite
Vandetanib, rasH2 transgenik farelerdeki 6 aylık bir karsinojenite çalışmasında karsinojenik potansiyel etki göstermemiştir. Sıçanlarda yapılan 2 yıllık bir karsinojenite çalışması, yüksek doz uygulanan dişi grubunda düşük sağkalım ve hayvanların vandetanibe sınırlı maruziyeti nedeniyle bozulmuştur ancak geriye kalan hayvanlarda karsinojenik etkiler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Mikrokristalin selüloz
Krospovidon (tip A)
Povidon (K 29-32)
Magnezyum stearat

Film kaplama maddesi (Opadry Beyaz 03B28460)
Hipromelloz
Makrogol (300)
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum folyoyla kapatılmış, her biri 30 film kaplı tablet içeren PVC/ PVDC/Alu blister.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliği'ne göre yapılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2026/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.01.2026
Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

23.05.2026