



UDDANNELSESMATERIALE TIL SUNDHEDSPERSONALE

Uddannelsesmateriale til sundhedspersonale indeholder:

Del 1

Vigtig information til sundhedspersoner om risici
forbundet med Caprelso

- Alvorlige risici for både den pædiatriske og voksne population
- Risici kun for den pædiatriske population: Risiko for tand- og knogleabnormiteter og risiko for medicineringsfejl

Del 2

Caprelso-lægens doserings- og overvågningsguide
for pædiatriske patienter

DEL 1
VIGTIG INFORMATION TIL
SUNDHEDSPERSONER OM
RISICI FORBUNDET MED
CAPRELSA®

Alvorlige risici for både den pædiatriske og voksne population

ADVARSEL: QTc-FORLÆNGELSE, TORSADES DE POINTES, PLUDSELIG DØD OG POSTERIORT REVERSIBELT ENCEFALOPATISK SYNDROM (PRES, OGSÅ KALDET REVERSIBELT POSTERIORT LEUKOENCEFALOPATISYNDROM [RPLS]).

- Caprelsa kan forlænge QTc-intervallet. Torsades de pointes, og pludselig død er rapporteret i kliniske studier
- Tilfælde af posterior reversible encephalopathy (PRES også kaldet RPLS) er rapporteret i kliniske studier
- Caprelsa bør ikke anvendes til patienter med hypokalcæmi, hypokaliæmi eller hypomagnesiæmi. Caprelsa-behandling må ikke indledes hos patienter med QTc-interval >480 ms, som har medfødt langt QTc-syndrom, eller som har torsades de pointes i anamnesen, med mindre alle de risikofaktorer, der førte til torsades de pointes, er korrigeret. Hypokalcæmi, hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi skal korrigeres forud for administration af Caprelsa og bør monitoreres periodisk
- Lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet, bør undgås. Hvis det er nødvendigt at administrere et lægemiddel, der vides at forlænge QTc-intervallet, anbefales hyppigere EKG-monitorering
- Eftersom halveringstiden er 19 dage, bør der indhentes EKG'er for at monitorere QTc ved baseline og 1, 3, 6 og 12 uger efter behandlingsstart med Caprelsa samt hver 3. måned i mindst et år derefter. Efter enhver dosisreduktion pga. QTc-forlængelse eller enhver afbrydelse af behandlingen, der varer længere end 2 uger, bør der udføres QTc-vurdering som beskrevet ovenfor.

- På grund af halveringstiden på 19 dage forsvinder bivirkninger som f.eks. forlænget QTc-interval muligvis ikke hurtigt. Patienterne bør monitoreres efter behov.

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

*Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk*

Læger, der ordinerer Caprelsa (vandetanib), bør:

- Gennemgå undervisningsmaterialet for sundhedspersonale samt den fulde produktinformation om Caprelsa, herunder:
 - Risikoinformation inklusive QTc-forlængelse, torsades de pointes, pludselig død og PRES (også kaldet RPLS) i forbindelse med Caprelsa
 - Overvejelser om patientselektion
 - Krav om monitorering af EKG og elektrolytter
 - Information om lægemiddelinteraktion

- Gennemgå patientinformationskortet med patienter, som skal have Caprelsa, og sætte dem ind i formålet med kortet. Patienten skal medgives et nyt patientinformationskort ved hver ny medicinudlevering
 - Det er vigtigt at rådgive patienterne om risikoen for QTc-forlængelse og PRES og oplyse dem om, hvilke symptomer de skal være opmærksomme på, og hvordan de skal reagere på disse

Dette undervisningsmateriale fokuserer på de risici for QTc-forlængelse, torsades de pointes, pludselig død og PRES, der er forbundet med Caprelsa. Disse er ikke de eneste risici forbundet med Caprelsa. Se den medfølgende fulde produktinformation om Caprelsa.

Rapporter tilfælde af QTc-forlængelse, torsades de pointes, pludselig død og PRES til Lægemiddelstyrelsen (se kontaktoplysninger på første side).

QT-forlængelse, torsades de pointes og pludselig død

- Der er indberettet torsades de pointes, ventrikulær takykardi og pludselig død hos patienter, der fik Caprelsa
- Caprelsa kan forlænge QTc-intervallet koncentrationsafhængigt
- Diarré kan give elektrolytubalance, hvilket kan øge risikoen for forlængelse af QTc-intervallet.
- Diarré kan føre til dehydrering og forværring af nyrefunktionen

- Se den medfølgende fulde produktinformation om Caprelsa for yderligere oplysninger

Lægemiddelinteraktioner

- Samtidig brug af Caprelsa og andre lægemidler, der vides at forlænge QTc-intervallet og/eller inducere torsades de pointes, er enten kontraindiceret eller ikke anbefalet, afhængigt af andre behandlingsmuligheder:
 - De kontraindicerede kombinationer omfatter cisaprid, erythromycin intravenøst (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsenik og klasse Ia- og III-antiarytmika
 - Ikke anbefalede kombinationer omfatter metadon, amisulprid, chlorpromazin, haloperidol, sulpirid, zuclophenthixol, halofantrin, pentamidin, lumefantrin og ondansetron
- Hvis der ikke findes andre behandlingsmuligheder, er det muligt at anvende de ikke anbefalede kombinationer med Caprelsa ved yderligere EKG-monitorering af QTc-intervallet, evaluering af elektrolytter og yderligere kontrol ved debut eller forværring af diarré

Posteriot reversibelt encefalopatisk syndrom (reversibelt posteriot leukoencefalopatisyndrom)

- Posteriot reversibelt encefalopatisk syndrom (PRES, også kaldet reversibelt posteriot leukoencefalopatisyndrom [RPLS]) er et syndrom med subkortikalt vasogent ødem diagnosticeret ved MR-scanning af hjernen
- Der er sjældent indberettet PRES hos patienter, der fik behandling med Caprelsa. Der har ikke været nogen bekræftede tilfælde af PRES hos patienter med medullær thyreoideacancer under behandling med Caprelsa. Der er dog forekommet tilfælde af PRES i det kliniske program for Caprelsa
- Dette syndrom bør overvejes hos alle patienter, som udviser krampeanfald, hovedpine, synsforstyrrelser, konfusion eller ændret mentalfunktion
- Patienterne bør informeres om symptomerne på PRES og skal rådgives om straks at kontakte en læge, hvis de får et af disse symptomer
- Hvis en patient udviser symptomer, der tyder på PRES, anbefales det straks at udføre en MR-scanning af hjernen

Patientseleksion

- **Caprelsa skal ikke anvendes til patienter, hvis status for RET-mutationer (rearranged during transfection mutation) er ukendt eller negativ.**
- **Før behandling med vandetanib initieres, bør tilstedeværelsen af RET-mutation bekræftes ved en valideret test.**

Ved overvejelse af de risici for QTc-forlængelse, torsades de pointes, pludselig død og PRES (også kaldet RPLS), der er forbundet med Caprelsa, skal følgende tages i betragtning, når det besluttes, om en patient egner sig til Caprelsa-behandling:

Overvejelser omkring patientseleksion

- Giv ikke Caprelsa til patienter med medfødt langt QTc-syndrom
- Behandling med Caprelsa må ikke startes hos patienter, hvis QTc-interval er >480 ms
- Caprelsa må ikke gives til patienter, som har en anamnese med:
 - Torsades de pointes
 - Bradyarytmier
 - Dekompenseret hjerteinsufficiens
- Caprelsa er ikke blevet undersøgt hos patienter med ventrikulær arytmie eller nyligt myokardieinfarkt

Andre fakta om Caprelsa

- Hos patienter med eksisterende hypertension er det nødvendigt at kontrollere blodtrykket før behandlingsstart med Caprelsa
- Træthed, asteni og vægttab er kendte bivirkninger ved Caprelsa, og forekomsten af disse, specielt hos ældre, kan øge risikoen for lungebetændelse
- Alle tilfælde af bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen (se kontaktoplysninger på første side)

EKG-monitorering

Anbefalinger for EKG-monitorering

- Der bør indhentes EKG'er:
 - Ved baseline
 - 1, 3, 6 og 12 uger efter behandlingsstart med Caprelsa samt hver 3. måned i mindst et år derefter – desuden skal der indhentes EKG'er og blodprøver i og efter denne periode, når det er klinisk indiceret
 - Efter enhver dosisreduktion pga. QTc-forlængelse eller enhver afbrydelse af behandlingen, der varer >2 uger (kontrol som beskrevet ovenfor)
- Patienter, som udvikler en enkelt værdi for QTc-intervallet på ≥ 500 ms, bør holde op med at tage Caprelsa. Behandlingen kan genoptages ved reduceret dosis, efter at QTc-intervallet er vendt tilbage til samme status som før behandlingsstart, og efter at en eventuel elektrolytubalance er korrigeret
- Hvis QTc-intervallet stiger markant, men holder sig under 500 ms, bør en kardiolog konsulteres
- Der kan være behov for hyppigere monitorering af EKG i tilfælde af diarré/dehydrering, elektrolytubalance og/eller nedsat nyrefunktion

Elektrolytmonitorering

Anbefalinger for monitorering af elektrolytter

- For at mindske risikoen for QTc-forlængelse:
 - Serumkoncentrationerne af kalium, magnesium og calcium bør holdes inden for normalområdet
- Serumkoncentrationerne af kalium, calcium, magnesium og thyreoideastimulerende hormon (TSH) bør kontrolleres:
 - Ved baseline
 - 1, 3, 6 og 12 uger efter behandlingsstart med Caprelsa samt hver 3. måned i mindst et år derefter – desuden skal der indhentes EKG'er og blodprøver i og efter denne periode, når det er klinisk indiceret
 - Efter enhver dosisreduktion pga. QTc-forlængelse eller enhver afbrydelse af behandlingen, der varer >2 uger (kontrol som beskrevet ovenfor)
- Der kan være behov for hyppigere monitorering af elektrolytter i tilfælde af diarré/dehydrering, elektrolytubalance og/eller nedsat nyrefunktion

DEL 2

CAPRELSA-LÆGENS DOSERINGS-
OG OVERVÅGNINGSGUIDE FOR
PÆDIATRISKE PATIENTER

**DEL
2**

CAPRELSA-LÆGENS DOSERINGS-
OG OVERVÅGNINGSGUIDE FOR
PÆDIATRISKE PATIENTER

Denne doserings- og overvågningsguide er lavet for at hjælpe dig med at finde den rigtige dosis og dosisjusteringer i henhold til legemsoverfladeareal (BSA) for pædiatriske patienter.

For at undgå risikoen for medicineringsfejl forårsaget af forskellige doseringsregimer, skal du også udfylde hele patientens doserings- og overvågningsguide (daglig afkrydsningstabel) ved første ordination og ved hver dosisjustering.

Hvad er Caprelsa og hvad behandler det?

Caprelsa (vandetanib) er en oralt administreret tyrosinkinasehæmmer (TKI) med aktivitet mod det omlejret under transfektion (RET = rearranged during transfection,) proto-onkogen, vaskulær endotelvækstfaktor-receptor (VEGFR) eller epidermal vækstfaktorreceptor (EGFR).

Den præcise virkningsmekanisme for vandetanib i lokalt fremskreden eller metastatisk medullær thyroideacancer (MTC) er ukendt.



Caprelsa er indiceret til behandling af aggressiv og symptomatisk RET-mutant medullær thyroideacancer (MTC) hos patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom.

Caprelsa er indiceret til voksne, børn og unge fra 5 år og opefter med

legemsoverfladeareal (BSA) $\geq 0,7 \text{ m}^2$.

Før behandling med Caprelsa initieres, bør tilstedeværelsen af RET-mutation bekræftes ved en valideret test.

Caprelsa er formuleret som tabletter med øjeblikkelig frigivelse i to styrker.

100 mg 	300 mg 
Caprelsa 100 mg er en rund, hvid fillovertrukket tablet mærket med "Z100" på den ene side.	Caprelsa 300 mg er en oval, hvid fillovertrukket tablet mærket med "Z300" på den ene side.

Hvordan beregnes dosis for Caprelsa hos spædbørn og børn?

Beregning af legemsoverfladeareal

Dosering til pædiatriske patienter bør baseres på BSA i mg/m² beregnet ud fra følgende formel (eller anden formel tilpasset pædiatriske patienter):

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

Eksempel på dosisberegning

Hvis patienten højde = 125 cm og vægt = 35 kg

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

BSA bør afrundes til to decimaler.

Caprelsa doseringsregime i forhold til patientens BSA

Der er fire overordnede doseringsregimer, afhængig af BSA (se oversigt i tabel 1). Hvert regime omfatter en startdosis, som kan ændres til:

- en **øget dosis**, når vandetanib er veltolereret efter 8 uger med startdosis
- en **reduceret dosis** i tilfælde af uønskede bivirkninger

Afhængig af tilfælde svarer doseringen til en af de tre følgende skemaer:

- "Daglig" tidsplan (samme dosis hver dag: D1 = D2 = D3 osv.)
- "Hver anden dag" tidsplan (samme dosis hver anden dag D1 = D3 = D5 osv.)
- "7 dages" tidsplan (skiftevis to doser, vær opmærksom på at D1 = D8)

Patienter i alderen 5-18 år skal doseres efter nomogrammet i Tabel 1.

Tabel 1 Doseringsnomogram til pædiatriske patienter med MTC

BSA (m ²)	Startdosis* (mg)	Dosisøgning (mg), hvis det tolereres godt efter 8 uger med startdosis	Dosisreduktion (mg)
0,7 - <0,9	100 hver anden dag	100 dagligt	-
0,9 - <1,2	100 dagligt	7 dages program: 100-200-100-200-100- 200-100	100 hver anden dag
1,2 - <1,6	7 dages program: 100-200-100-200- 100-200-100	200 dagligt	100 dagligt
≥ 1,6	200 dagligt	300 dagligt	7 dages program: 100-200-100-200- 100-200-100

* Startdosis er den dosis, som behandlingen bør indledes med.
I kliniske studier med pædiatriske patienter er der ikke anvendt vandetanib-doser over 150 mg/m².

Den totale daglige dosis hos børn må ikke overstige 300 mg.

For børn med **moderat nedsat nyrefunktion, kan den reducerede dosis**, som angivet i Tabel 1, anvendes. Individuel patientstyring vil blive krævet af lægen, især hos pædiatriske patienter med lav BSA.

Vandetanib anbefales ikke til pædiatriske patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Vandetanib anbefales ikke til børn med nedsat leverfunktion.

Patienter med bivirkninger, som kræver dosisreduktion, bør stoppe med at tage vandetanib i minimum en uge. Behandlingen kan herefter genoptages med en lavere dosis, når patienten er kommet sig fuldstændigt over bivirkningerne.

I tilfælde af common terminology criteria for adverse events (CTCAE)- grad 3 eller højere toksicitet eller forlængelse af EKG'ets QTc-interval skal indgift af vandetanib som minimum afbrydes midlertidigt og genoptages med en reduceret dosis, når toksiciteten er forsvundet eller forbedret til CTCAE-grad 1.

- Patienter, som tager startdosis, bør genoptage behandlingen med den reducerede dosis.
- Patienter, som tager den øgede dosis, bør genoptage behandlingen med startdosis.




I tilfælde af yderlige CTCAE grad 3 eller højere toksicitet eller forlængelse af EKG'ets QTc-interval skal indgift af vandetanib som minimum afbrydes midlertidigt

og genoptages med en reduceret dosis, når toksiciteten er forsvundet eller forbedret til CTCAE-grad 1.

Hvis der forekommer et yderligere tilfælde af CTCAE-grad 3 eller højere toksicitet eller forlængelse af EKG'ets QTc-interval, skal indgift med vandetanib seponeres permanent.

Patienten skal overvåges på passende vis (se sidste del af guiden og pkt. 4.4 i produktresuméet). Som følge af den 19 dages halveringstid vil bivirkninger, herunder et forlænget QTc-interval, muligvis ikke forsvinde hurtigt.

Detaljerede anbefalinger efter BSA-intervaller for en 14 dages tidsplan (Tabel 2 til 5)

TILGÆNDELIGE DOSER	
100 mg	
200 mg	
300 mg	

Vær opmærksom på at "7 dages" tidsplanen omfatter 2 på hinanden følgende dage med den samme dosis.

Tabel 2 Caprelsa doseringsregime for børn med BSA 0,7 m² til <0,9 m²*

Dosis	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag
Startdosis ^a	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg
Øget dosis ^b	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

* En reduceret dosis er ikke relevant: I tilfælde af bivirkninger skal behandlingen suspenderes som beskrevet ovenfor.

^a Startdosis er den dosis, som behandlingen skal initieres med.

^b Vandetanib-doser over 150 mg/m² er ikke blevet brugt i kliniske studier med pædiatriske patienter.

Tabel 3 Caprelsa doseringsregime for børn med BSA 0,9 m² til <1,2 m²

Dosis	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag
Startdosis ^a	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Øget dosis ^b	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg
Reduceret dosis ^c	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg	-	100 mg

^a Startdosis er den dosis, som behandlingen skal initieres med.

^b Vandetanib-doser over 150 mg/m² er ikke blevet brugt i kliniske studier med pædiatriske patienter.

^c Patienter med bivirkninger, som kræver dosisreduktion, bør stoppe med at tage vandetanib i minimum en uge. Behandlingen kan herefter genoptages med en lavere dosis, når patienten er kommet sig fuldstændigt over bivirkningerne.

Table 4 Caprelsa doseringsregime for børn med BSA 1,2m² to <1,6 m²

Dosis	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag
Startdosis ^a	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg
Øget dosis ^b	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Reduceret dosis ^c	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg

^a Startdosis er den dosis, som behandlingen skal initieres med.

^b Vandetanib-doser over 150 mg/m² er ikke blevet brugt i kliniske studier med pædiatriske patienter.

^c Patienter med bivirkninger, som kræver dosisreduktion, bør stoppe med at tage vandetanib i minimum en uge. Behandlingen kan herefter genoptages med en lavere dosis, når patienten er kommet sig fuldstændigt over bivirkningerne.

Table 5 Caprelsa doseringsregime for børn med BSA ≥ 1,6 m²

Dosis	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag	Mandag	Tirsdag	Onsdag	Torsdag	Fredag	Lørdag	Søndag
Startdosis ^a	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Øget dosis ^b	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Reduceret dosis ^c	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg	200 mg	100 mg

^a Startdosis er den dosis, som behandlingen skal initieres med.

^b Vandetanib-doser over 150 mg/m² er ikke blevet brugt i kliniske studier med pædiatriske patienter.

^c Patienter med bivirkninger, som kræver dosisreduktion, bør stoppe med at tage vandetanib i minimum en uge. Behandlingen kan herefter genoptages med en lavere dosis, når patienten er kommet sig fuldstændigt over bivirkningerne.

Hvordan bruges Caprelsa?

Den beregnede dosis bør tages med eller uden mad omkring det samme tidspunkt hver dag.

For patienter med synkebesvær kan Caprelsa-tabletterne opløses i et halvt glas ikke-kulsyreholdigt drikkevand. Der må ikke anvendes andre væsker. Tabletten skal lægges i vandet uden at knuse den, omrøres indtil den er opløst (ca. 10 minutter), hvorefter opløsningen indtages straks. Eventuelle rester i glasset skal blandes med et halvt glas vand og indtages. Væsken kan også indgives gennem en nasogastrisk sonde eller en gastrostomisonde.

Pædiatriske patienter, der følger en gang dagligt doseringsregime, som glemmer en dosis, skal tage dosis så snart patienten eller omsorgspersonen for patienten kommer i tanke om dette. Hvis der er mindre end 12 timer til næste dosis, skal patienten ikke tage den glemte dosis. Patienter må ikke tage en dobbeltdosis (to doser på samme tid) som erstatning for den glemte dosis.

Doserings- og overvågningsguide for pædiatriske patienter og omsorgspersoner for patienter behandlet med Caprelsa

Patienter og/eller omsorgspersoner for patienter behandlet med **Caprelsa** skal have **doseringsguiden og patientkort**, der er tilgængelige for at:

- informere patienter eller patientens omsorgspersoner og sundhedspersonale om de risici, der er forbundet med vandetanib-behandling og doseringsregimer
- fremme compliance og monitorering for at reducere risikoen for bivirkninger og medicineringsfejl

Lægen skal afslutte den "ordinerende læge-del" med patientens BSA og det anbefalede doseringsregime. Patienten skal udfylde skemaet dagligt og har mulighed for at skrive kommentarer.

Ved den første recept og ved hver efterfølgende dosisjustering (øgning, reduktion eller ved ændring i BSA-interval) skal et nyt ark af det daglige skema anvendes og udleveres til patienten eller patientens omsorgsperson.

Produktresuméet skal udleveres sammen med guiden til lægen.

