

# EDUKAČNÍ MATERIÁL

## Důležité informace pro lékaře o závažných rizicích spojených s přípravkem CAPRELSA<sup>®</sup>▼ (vandetanibum)

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

### Vážná rizika pro pediatrickou a dospělou populaci.

U pacientů, u nichž mutace Rearranged during Transfection (RET) není známa nebo je negativní, je třeba před provedením individuálního rozhodnutí o léčbě zohlednit možnost nízkého přínosu.

### **VAROVÁNÍ: PRODLOUŽENÍ INTERVALU QTc, TORSADES DE POINTES, NÁHLÉ ÚMRTÍ A SYNDROM REVERZIBILNÍ ZADNÍ ENCEFALOPATIE (PRES) OZNAČOVANÝ TÉŽ JAKO SYNDROM REVERZIBILNÍ ZADNÍ LEUKOENCEFALOPATIE (RPLS)**

- Přípravek CAPRELSA může prodloužit interval QTc. U pacientů užívajících přípravek CAPRELSA byly hlášeny případy torsades de pointes, náhlého úmrtí a syndromu PRES (označovaného též jako RPLS).
- Přípravek CAPRELSA by se neměl používat u pacientů s hypokalcémií, hypokalémií nebo hypomagnesemií.
- Léčba přípravkem CAPRELSA nesmí být zahájena u pacientů
  - s intervalem QTc > 480 ms,
  - kteří mají vrozený syndrom dlouhého intervalu QTc
  - kteří mají v anamnéze torsades de pointes, pokud u nich nebyly korigovány všechny rizikové faktory přispívající k torsades de pointes.
  - Hypokalcémie, hypokalémie a/nebo hypomagnesemie musí být upraveny před podáním přípravku CAPRELSA a měly by být pravidelně sledovány.
- Souběžné podávání přípravku CAPRELSA s léky, které prodlužují interval QTc, je kontraindikováno nebo se nedoporučuje.
- Kombinace kontraindikované: cisaprid, intravenózní erythromycin (i.v.), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsen, antiarytmika třídy IA a III.
- Kombinace, které se nedoporučují: methadon, haloperidol, amisulprid, chlorpromazin, sulpirid, zyklopenthixol, halofantrin, pentamidin a lumefantrin.

Pokud je přesto nezbytné podávat lék, o němž je známo, že prodlužuje interval QTc, doporučuje se častější monitorování EKG.

- Vzhledem k poločas 19 dnů je třeba provést EKG vyšetření z důvodu sledování intervalu QTc před zahájením léčby a dále 1, 3, 6 a 12 týdnů po zahájení léčby přípravkem CAPRELSA, a následně každé 3 měsíce po dobu nejméně jednoho roku. Po případném snížení dávky z důvodu prodloužení intervalu QTc nebo při jakémkoliv přerušení léčby na dobu delší než 2 týdny je třeba provést vyhodnocení intervalu QTc, jak je popsáno výše.
- Vzhledem k poločas 19 dnů nemusí nežádoucí účinky, včetně prodloužení intervalu QTc, rychle odeznít. Zajistěte náležité sledování.

*Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.*

*Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>*

*Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)*

*Tato informace může být také hlášena společnosti sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176, Praha, [PRG.CZ\\_PHV@sanofi.com](mailto:PRG.CZ_PHV@sanofi.com)*

Lékaři předepisující přípravek CAPRELSA (vandetanibum) **by měli:**

- Prostudovat edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a úplnou informaci o přípravu CAPRELSA, včetně:
  - informace o rizicích, včetně prodloužení intervalu QTc, torsades de pointes, náhlého úmrtí a syndromu PRES (označovaného také jako RPLS)
  - důležitých informací pro výběr pacientů,
  - požadavků na EKG vyšetření a sledování elektrolytů,
  - informací o lékových interakcích.
- Zkontrolovat kartu pacienta a vysvětlit její význam a použití pacientům, kteří budou užívat přípravek CAPRELSA. Pacient by měl obdržet kartu pro pacienta při každém předepsání léku.
  - Je důležité poučit pacienty o riziku prodloužení intervalu QTc a syndromu PRES a informovat pacienty o tom, s jakými příznaky a projevy musí být obeznámeni a jaká opatření mají uplatňovat.

## **Prodloužení QT intervalu, torsades de pointes a náhlé úmrtí**

- U pacientů užívajících přípravek CAPRELSA byly hlášeny případy torsades de pointes, komorové tachykardie a náhlého úmrtí.
- Vandetanib v dávce 300 mg je spojen s podstatným a na koncentraci závislým prodloužením intervalu QTc (v průměru 28 ms, medián 35 ms). K prvnímu prodloužení intervalu QTc dochází nejčastěji v průběhu prvních 3 měsíců léčby, ale může se objevit i později. Prodloužení intervalu QTc je zvláště problematické s ohledem na poločas vandetanibu (19 dnů). Průjem může způsobit nerovnováhu elektrolytů, která může zvýšit riziko prodloužení intervalu QTc na elektrokardiogramu (EKG).

## **Lékové interakce**

**Kontraindikované kombinace:** cisaprid, nitrožilní (i.v.) erythromycin, toremifen, mizolastin, moxifloxacin, arsen a antiarytmika třídy IA a III,

**Nedoporučené kombinace:** ondansetron, amisulprid, chlorpromazin, haloperidol, sulpirid, zuclopenthixol, halofantrin, pentamidin, lumefantrin a methadon.

Pokud není k dispozici žádná vhodná alternativní léčba, mohou se použít nedoporučené kombinace s přípravkem CAPRELSA za podmínky, že bude zajištěno další monitorování intervalu QTc pomocí EKG, vyhodnocení elektrolytů a budou provedeny další kontroly při nástupu nebo zhoršení průjmu.

## **Důležité informace pro výběr pacientů**

- Nepoužívejte přípravek CAPRELSA u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého intervalu QTc.
- Léčba přípravkem CAPRELSA nesmí být zahájena u pacientů s intervalem QTc > 480 ms.
- Přípravek CAPRELSA by se neměl podávat pacientům, kteří mají v anamnéze:
  - torsades de pointes,
  - bradyarytmie,
  - nekompensované srdeční selhání.
- Přípravek CAPRELSA nebyl studován u pacientů s komorovými arytmiiemi nebo nedávným infarktem myokardu.

## **Další informace**

U pacientů s preexistující hypertenzí je třeba před zahájením léčby zajistit kompenzaci krevního tlaku.

- Mezi nežádoucí účinky přípravku patří únava, slabost a úbytek hmotnosti; výskyt některého z těchto stavů, zejména u starších pacientů, může zvýšit riziko vzniku pneumonie.

## **Monitorování EKG**

### **Doporučení pro monitorování EKG a hladiny elektrolytů ( K<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup>, TSH)**

- EKG i stanovení sérové hladiny draslíku, vápníku, hořčíku a hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH) je třeba provést:
  - na počátku léčby,
  - 1, 3, 6 a 12 týdnů po zahájení léčby a poté každé 3 měsíce po dobu alespoň jednoho roku – další EKG vyšetření a krevní testy během této periody a po jejím ukončení je třeba provést v klinicky indikovaných případech,
  - po jakékoli redukci dávky z důvodu prodloužení intervalu QTc nebo po každém přerušení dávky na dobu > 2 týdny (provádějte sledování, jak je popsáno výše).
- Pacienti, u nichž se jednorázově vyskytne hodnota intervalu QTc  $\geq 500$  ms, musí
  - přerušit užívání přípravku CAPRELSA.
  - Dávkování může být obnoveno při snížené dávce po potvrzeném návratu intervalu QTc do stavu před léčbou a korekci případné nerovnováhy elektrolytů.
- Pokud dojde k výraznému zvýšení intervalu QTc, který však zůstane pod hodnotou 500 ms, je třeba požádat o konzultaci kardiologa.
- Ke snížení rizika prodloužení intervalu QTc:
  - je třeba udržovat sérové hladiny draslíku, hořčíku a vápníku v normálním rozmezí.

### **Syndrom reverzibilní zadní encefalopatie (syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie)**

- Syndrom reverzibilní zadní encefalopatie (PRES) označovaný též jako syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie (PRLS) je syndrom subkortikálního vazogenního edému diagnostikovaný při MRI mozku.
- Syndrom PRES byl u pacientů léčených přípravkem CAPRELSA pozorován s frekvencí méně často ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ). Tento syndrom je třeba zvážit u každého pacienta, u kterého se vyskytnou záchvaty, bolesti hlavy, poruchy zraku, zmatenost nebo změny mentálních funkcí.
- Pacienti by měli být informováni o příznacích syndromu PRES a měli by být vyzváni, aby neprodleně kontaktovali lékaře, pokud se u nich objeví některý z uvedených příznaků.
- Pokud se u pacienta vyskytne jakýkoli příznak naznačující syndrom PRES, doporučuje se, aby lékaři u daného pacienta neprodleně provedli MRI vyšetření mozku.

## **Rizika platná pouze pro pediatrickou populaci:**

### **Potenciální riziko abnormalit zubů a kostí**

V preklinických studiích prováděných u mladých psů a potkanů, kterým byl podáván vandetanib, byly pozorovány případy fyzární dysplázie s otevřenými růstovými ploténkami a vliv na zuby. Tyto účinky byly důsledkem inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) nebo receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) vandetanibem. V předklinických studiích zaměřených na jiné antiangiogenní látky zacílené na VEGF byla navíc zjištěna suprese růstu trabekulární kosti v oblasti epifyzární růstové ploténky.

Ve studii fáze I/II hodnotící vandetanib v National Institute of Health (NIH), realizované u dětí a dospívajících (věk 5-17 let) s medulárním karcinomem štítné žlázy, bylo provedeno sériové MRI vyšetření kolene (13 pacientů) ke kvantifikaci objemu růstové ploténky za účelem monitorování potenciální kostní toxicity a při každé návštěvě pacienta byl monitorován lineární růst. Bylo zjištěno, že vandetanib nenarušuje lineární růst.

Vzhledem k výsledkům z neklinických studií jsou však abnormality zubů a kostí v pediatrické populaci považovány za důležité potenciální riziko, a jako takové by měly být pečlivě sledovány.

### **Potenciální riziko chyb při medikaci**

Pro zamezení možnému riziku **chyb při medikaci** v důsledku různých dávkovacích režimů musíte postupovat následujícím způsobem:

- přečtěte si pokyny pro předepisování u pediatrických pacientů,
- vyplňte přehled dávkování a monitorování pacienta (denní kontrolní tabulku) při prvním předepsání léku a při každé další úpravě dávky.

## **Část 2: Pokyny pro lékaře ohledně předepisování a monitorování léčby přípravkem Caprelsa u pediatrických pacientů**

Pro zamezení možnému riziku omylů a **chyb při medikaci** v důsledku různých dávkovacích režimů musíte zároveň vyplnit přehled dávkování a monitorování pacienta (denní kontrolní tabulku) při prvním předepsání léku a pak při každé další úpravě dávky.

Přípravek Caprelsa je indikován u dětí nad 5 let a dospívajících s tělesným povrchem (BSA)  $\geq 0,7 \text{ m}^2$ .

U pacientů, u nichž mutace Rearranged during Transfection (RET) není známa nebo je negativní, je třeba před provedením individuálního rozhodnutí o léčbě zohlednit možnost nízkého přínosu.

Přípravek se dodává ve formě tablet s okamžitým uvolňováním léčivé látky ve dvou různých silách.

Tablety - 100 mg - vyražený symbol „Z100“ na jedné straně.

Tablety - 300 mg - vyražený symbol „Z300“ na jedné straně.

## Výpočet dávky

Stanovení dávky u pediatrických pacientů se má provádět na základě hodnoty BSA v  $\text{mg}/\text{m}^2$  vypočtené podle následujícího vzorce (nebo podle jiného vzorce přizpůsobeného pro dětské pacienty):

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

### Příklad výpočtu dávky

Pokud má pacient výšku = 125 cm a hmotnost = 35 kg

$$\sqrt{125 \times 35 \div 3600} = 1.10 \text{ m}^2$$

Hodnotu BSA je třeba zaokrouhlit na 2 desetinná místa.

### Dávkovací režimy přípravku Caprelsa podle hodnoty BSA pacienta

K dispozici jsou 4 hlavní dávkovací režimy,

Každý režim zahrnuje **zahajovací dávku**, kterou lze následně změnit na:

- **zvýšenou dávku**, pokud je vandetanib dobře tolerován po 8 týdnech léčby zahajovací dávkou,
- **sníženou dávku**, v případě nežádoucích vedlejších účinků.

V závislosti na jednotlivých případech odpovídá režim dávkování jednomu ze 3 následujících režimů:

\* režim **jednou denně** (stejná dávka každý den:  $D1 = D2 = D3$ , atd.)

\* režim **obden** (stejná dávka každý druhý den  $D1 = D3 = D5$ , atd.)

\* **7-denní režim** (dvě dávky střídavě; mějte na paměti, že  $D1 = D8$ , což zahrnuje 2 po sobě jdoucí dny se stejnou dávkou)

**Tabulka 1: Dávkovací nomogram pro pediatrické pacienty s MTC**

| BSA (m <sup>2</sup> ) | Zahajovací dávka* (mg)                        | Zvýšení dávky (mg)<br>pokud je dobře tolerováno po 8<br>týdnech léčby zahajovací dávkou | Snížení dávky (mg)                            |
|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 0,7 - <0,9            | 100 obden                                     | 100 jednou denně                                                                        | -                                             |
| 0,9 - <1,2            | 100 jednou denně                              | 7denní schéma:<br>100-200-100-200-100-200-100                                           | 100 obden                                     |
| 1,2 - <1,6            | 7denní schéma:<br>100-200-100-200-100-200-100 | 200 jednou denně                                                                        | 100 jednou denně                              |
| ≥ 1,6                 | 200 jednou denně                              | 300 jednou denně                                                                        | 7denní schéma:<br>100-200-100-200-100-200-100 |

Dávky vandetanibu vyšší než 150 mg/m<sup>2</sup> nebyly u pediatrických pacientů v klinických studiích použity.

**Celková denní dávka u dětí nesmí být vyšší než 300 mg.**

#### Poškození ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s užíváním vandetanibu u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin.

U dětí se **středně těžkou poruchou funkce ledvin**, lze použít **sníženou dávku**, jak je uvedeno v tabulce 1. Ze strany lékaře je vyžadován Individuální přístup k léčbě pacientů, a to zejména u dětských pacientů s malým BSA.

U dětských pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se vandetanib nedoporučuje.

U dětí s poruchou funkce jater se vandetanib nedoporučuje.

**Pacienti, u nichž se vyskytnou nežádoucí účinky vyžadující snížení dávky, by měli přerušit užívání vandetanibu minimálně na dobu jednoho týdne.** Léčba může být obnovena ve snížené dávce, jakmile dojde k plnému zotavení z nežádoucích účinků.

V případě toxicity stupně 3 nebo vyšší nebo prodloužení intervalu QTc na EKG je třeba dávkování vandetanibu alespoň dočasně přerušit a znovu zahájit sníženou dávkou po odeznění toxických projevů nebo zlepšení toxicity na stupeň 1 podle CTCAE:

- u pacientů, kteří jsou na zahajovací dávce, je třeba obnovit léčbu pomocí snížené dávky,
- u pacientů, kteří jsou na zvýšené dávce, je třeba obnovit léčbu pomocí zahajovací dávky.

V případě dalšího výskytu toxicity stupně 3 nebo vyšší nebo prodloužení intervalu QTc na EKG je třeba dávkování vandetanibu alespoň dočasně přerušit a znovu zahájit sníženou dávkou až po odeznění toxických projevů nebo zlepšení toxicity na stupeň 1 podle CTCAE.

V případě dalšího výskytu toxicity stupně 3 nebo vyšší podle CTCAE nebo při dalším prodloužení intervalu QTc na EKG je třeba léčbu vandetanibem trvale ukončit.

**Pacient musí být vhodným způsobem monitorován** (viz poslední část pokynů a oddíl 4.4 souhrnu údajů o přípravku).

Nežádoucí účinky včetně prodloužení intervalu QTc nemusí vzhledem k 19-dennímu poločasu odeznít rychle.

*Podrobná doporučení podle hodnot BSA pro 14denní schéma léčby (tabulky 2 až 5)*

**Mějte na paměti, že 7-denní schéma zahrnuje 2 po sobě jdoucí dny se stejnou dávkou.**

**Tabulka 2: Režim pro dávkování přípravku Caprelsa u dětí s BSA 0,7 m<sup>2</sup> až <0,9 m<sup>2</sup>\***

| Dávka                         | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> |
|-------------------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|
| Zahajovací dávka <sup>a</sup> | —              | 100 mg       | —             | 100 mg         | —            | 100 mg        | —             | 100 mg         | —            | 100 mg        | —              | 100 mg       | —             | 100 mg        |
| Po 8 týdnech                  |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Zvýšená dávka <sup>b</sup>    | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg        |

\* Snížená dávka není použitelná: v případě výskytu nežádoucích účinků musí být léčba přerušena, jak je popsáno výše.

**Tabulka 3: Režim pro dávkování přípravku Caprelsa u dětí s BSA 0,9 m<sup>2</sup> až <1,2 m<sup>2</sup>**

| Dávka                                                                                         | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|
| Zahajovací dávka <sup>a</sup>                                                                 | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg        |
| Po 8 týdnech                                                                                  |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Zvýšená dávka <sup>b</sup>                                                                    | 100 mg         | 200 mg       | 100 mg        | 200 mg         | 100 mg       | 200 mg        | 100 mg        | 100 mg         | 200 mg       | 100 mg        | 200 mg         | 100 mg       | 200 mg        | 100 mg        |
| Při výskytu nežádoucích účinků vyžadujících snížení dávky následně po týdenní přerušení léčby |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Snížená dávka <sup>c</sup>                                                                    | —              | 100 mg       | —             | 100 mg         | —            | 100 mg        | —             | 100 mg         | —            | 100 mg        | —              | 100 mg       | —             | 100 mg        |

Vyšší dávky než 150 mg/m<sup>2</sup> vandetanibu nebyly u pediatrických pacientů v klinických studiích použity.

<sup>c</sup> Pacienti, u nichž se vyskytnou nežádoucí účinky vyžadující snížení dávky, by měli přerušit užívání vandetanibu minimálně na dobu jednoho týdne. Léčba může být obnovena ve snížené dávce, jakmile nežádoucí účinky plně odezní.

**Tabulka 4: Režim pro dávkování přípravku Caprelsa u dětí s BSA 1,2m<sup>2</sup> až <1,6 m<sup>2</sup>**

| Dávka                                                                                         | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|
| Zahajovací dávka <sup>a</sup>                                                                 | 100 mg         | 200 mg       | 100 mg        | 200 mg         | 100 mg       | 200 mg        | 100 mg        | 100 mg         | 200 mg       | 100 mg        | 200 mg         | 100 mg       | 200 mg        | 100 mg        |
| Po 8 týdnech                                                                                  |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Zvýšená dávka <sup>b</sup>                                                                    | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg        | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg        |
| Při výskytu nežádoucích účinků vyžadujících snížení dávky následně po týdenní přerušení léčby |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Snížená dávka <sup>c</sup>                                                                    | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg         | 100 mg       | 100 mg        | 100 mg        |

Vyšší dávky než 150 mg/m<sup>2</sup> vandetanibu nebyly u pediatrických pacientů v klinických studiích použity.

<sup>c</sup> Pacienti, u nichž se vyskytnou nežádoucí účinky vyžadující snížení dávky, by měli přerušit užívání vandetanibu minimálně na dobu jednoho týdne. Léčba může být obnovena ve snížené dávce, jakmile nežádoucí účinky plně odezní.

**Tabulka 5: Režim pro dávkování přípravku Caprelsa u dětí s BSA  $\geq 1,6 \text{ m}^2$**

| Dávka                                                                                         | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> | <u>Pondělí</u> | <u>Úterý</u> | <u>Středa</u> | <u>Čtvrtek</u> | <u>Pátek</u> | <u>Sobota</u> | <u>Neděle</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|---------------|---------------|
| Zahajovací dávka <sup>a</sup>                                                                 | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg        | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg         | 200 mg       | 200 mg        | 200 mg        |
| Po 8 týdnech                                                                                  |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Zvýšená dávka <sup>b</sup>                                                                    | 300 mg         | 300 mg       | 300 mg        | 300 mg         | 300 mg       | 300 mg        | 300 mg        | 300 mg         | 300 mg       | 300 mg        | 300 mg         | 300 mg       | 300 mg        | 300 mg        |
| Při výskytu nežádoucích účinků vyžadujících snížení dávky následně po týdenní přerušení léčby |                |              |               |                |              |               |               |                |              |               |                |              |               |               |
| Snížená dávka <sup>c</sup>                                                                    | 100 mg         | 200 mg       | 100 mg        | 200 mg         | 100 mg       | 200 mg        | 100 mg        | 100 mg         | 200 mg       | 100 mg        | 200 mg         | 100 mg       | 200 mg        | 100 mg        |

Vyšší dávky než 150 mg/m<sup>2</sup> vandetanibu nebyly u pediatrických pacientů v klinických studiích použity.

<sup>c</sup> Pacienti, u nichž se vyskytnou nežádoucí účinky vyžadující snížení dávky, by měli přerušit užívání vandetanibu minimálně na dobu jednoho týdne. Léčba může být obnovena ve snížené dávce, jakmile nežádoucí účinky plně odezní.

## **Způsob podávání**

Vypočtená dávka by se měla užívat s jídlem nebo bez jídla zhruba ve stejnou denní dobu.

U pacientů, kteří mají potíže s polykáním, lze tablety s vandetanibem dispergovat v polovině sklenky nesycené pitné vody. Neměla by se používat jiná tekutina. Tableta se vhodí do vody a bez drcení se míchá, až se rozpadne (asi 10 minut) a vzniklá disperze se ihned vypije. Ulpělé částice se znovu dispergují v polovině sklenky vody a vypijí. Tuto disperzi je možné podat též nasogastrickou sondou nebo přes gastrostomickou trubici.

Pokud dojde k vynechání dávky u dětských pacientů dodržujících léčebný režim jednou denně, je třeba užít dávku vandetanibu co nejdříve, jakmile si pacient nebo jeho pečovatel vzpomene. Pokud do další dávky zbývá méně než 12 hodin, pacient si vynechanou dávku nevezme. Pacient by neměl užívat dvojnásobnou dávku (dvě dávky ve stejnou dobu), aby nahradil zapomenutou dávku.

## **Průvodce dávkováním a monitorováním pro dětské pacienty a ošetřovatele pacientů léčených vandetanibem.**

Pacienti léčení vandetanibem a/nebo jejich ošetřovatelé musí obdržet **pokyny ohledně dávkování a pohotovostní kartu pro pacienta**, jejichž účelem je:

- informovat pacienta nebo jeho pečovatele a případně zdravotnické pracovníky o rizicích spojených s léčbou vandetanibem a s dávkovacími režimy,
- podpořit dodržování a monitorování léčby s cílem snížit riziko vedlejších účinků a omylů a chyb při medikaci.

Lékař musí vyplnit do „části pro předepisujícího lékaře“ hodnotu BSA pacienta a doporučený dávkovací režim. Pacient musí denně vyplňovat kontrolní přehled, včetně možnosti přidávat komentáře.

Na počátku léčby a při každé následné úpravě dávky (zvýšení, snížení, nebo změna rozmezí BSA) je zapotřebí použít nový list denního kontrolního přehledu, která se předá pacientovi nebo jeho pečovateli.

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Společně s pokyny pro lékaře je třeba předat také souhrn údajů o přípravku</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|