



CAPRELSA (Vandetanib)

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Ärztinnen und Ärzte

Dieses Schulungsmaterial wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Es soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Vandetanib kennen und berücksichtigen.

Diese Informationsmaterialien befassen sich vor allem mit den Risiken QTc-Verlängerung, Torsade de pointes, plötzlicher Herztod und RPLS (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, auch bekannt als PRES) im Zusammenhang mit Caprelsa. Dies sind nicht die einzigen Risiken im Zusammenhang mit Caprelsa. Weitere Informationen finden Sie in der Caprelsa-Fachinformation.

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral zu verstehen.

CAPRELSA kann das QTc-Intervall verlängern, und im Rahmen klinischer Studien wurde über Fälle von Torsade de pointes, plötzlichem Herztod und posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom (PRES; auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom ([RPLS]) berichtet.

Ärzte, die CAPRELSA (Vandetanib) verschreiben, **sollten**:

- die Informationsmaterialien für medizinische Fachkräfte und die vollständige Produktinformation für CAPRELSA beachten, einschließlich:
 - Risikoinformationen, einschließlich QTc-Verlängerung, Torsade de pointes, plötzlicher Herztod und PRES (auch bekannt als RPLS) im Zusammenhang mit CAPRELSA
 - Überlegungen zur Patientenauswahl
 - Anforderungen hinsichtlich EKG- und Elektrolyt-Überwachung
 - Informationen über Arzneimittelwechselwirkungen
- den Patientenpass überprüfen und den Patienten, die CAPRELSA erhalten, die Funktion und den Gebrauch des Passes erklären. Die Patienten sollten den Patientenpass mit jeder Verschreibung erhalten.
 - Es ist wichtig, die Patienten über das Risiko eines verlängerten QTc-Intervalls und PRES aufzuklären, sie darüber zu informieren, auf welche Symptome und Anzeichen sie achten sollten und welche Schritte gegebenenfalls zu unternehmen sind.

Kernpunkte

1. Risiken QTc-Verlängerung, Torsade de pointes und plötzlicher Herztod

- CAPRELSA kann das QTc-Intervall konzentrationsabhängig verlängern.
- Bei Patienten, die CAPRELSA erhielten, wurde über Torsade de pointes und plötzlicher Herztod berichtet.
- Ein verlängertes QTc-Intervall kann möglicherweise aufgrund der 19-tägigen Halbwertszeit NICHT schnell behoben werden.
- CAPRELSA darf nicht bei Patienten angewendet werden:
 - deren QTc-Intervall im EKG größer als 480 ms ist;
 - die ein kongenitales Long-QTc-Syndrom haben;
 - die Torsade de pointes in der Vergangenheit hatten, sofern nicht alle Risikofaktoren, die zu Torsade de pointes beigetragen haben, korrigiert wurden;
 - CAPRELSA wurde nicht bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien oder frischem Myokardinfarkt untersucht.
- Fälle von QTc-Verlängerung, Torsade de pointes und plötzlichem Herztod sollen Sanofi gemeldet werden.

2. QTc-Überwachung (Empfehlungen zur EKG-Überwachung)

- Zur Überwachung des QTc-Intervalls sollten EKGs jeweils **bei Behandlungsbeginn, nach 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Beginn der Behandlung** mit CAPRELSA und danach **alle 3 Monate** für den Zeitraum von mindestens einem Jahr durchgeführt werden. Diese Termine sollten im Zeitraum nach einer Dosisreduktion aufgrund einer QTc-Verlängerung und nach einer Dosisunterbrechung, die mehr als zwei Wochen andauert, eingehalten werden. EKGs und Blutuntersuchungen sollten auch vorgenommen werden, wenn es während dieser Zeit oder danach klinisch angezeigt ist.
- Patienten, bei denen ein Einzelwert des QTc-Intervalls von ≥ 500 ms festgestellt wird, sollten die Behandlung mit CAPRELSA unterbrechen. Die Therapie mit CAPRELSA kann mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, wenn das QTc-Intervall Werte ergibt, die denen vor Behandlungsbeginn entsprechen, und wenn ein mögliches Ungleichgewicht im Elektrolythaushalt ausgeglichen wurde.
- Für den Fall, dass sich das QTc-Intervall deutlich erhöht, aber unter 500 ms verbleibt, sollte der Rat eines Kardiologen eingeholt werden.
- Nach Dosisreduzierungen wegen QTc-Verlängerung oder nach Einnahmeunterbrechungen von mehr als 2 Wochen Dauer sollte eine QTc-Bewertung wie oben beschrieben erfolgen.
- Bei Durchfall/Dehydratation, Ungleichgewicht im Elektrolyt-Haushalt und/oder Nierenfunktionsstörung kann eine häufigere EKG-Überwachung notwendig sein.

3. Empfehlungen zur Elektrolyt-Überwachung

- Messungen der Serumspiegel von Kalium, Kalzium und Magnesium sowie des thyroid-stimulierenden Hormons (TSH) sollten **bei Behandlungsbeginn, nach 1, 3, 6 und 12 Wochen nach Beginn der Behandlung** mit CAPRELSA und danach **alle 3 Monate** für den Zeitraum von mindestens einem Jahr durchgeführt werden. Diese Termine sollten im Zeitraum nach einer Dosisreduktion aufgrund einer QTc-Verlängerung und nach einer Dosisunterbrechung, die mehr als zwei Wochen andauert, eingehalten werden. EKGs und Blutuntersuchungen sollten auch vorgenommen werden, wenn es während dieser Zeit oder danach klinisch angezeigt ist.
- Hypokalzämie, Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie müssen vor der Gabe von CAPRELSA korrigiert und sollten regelmäßig überwacht werden.
- Bei Durchfall ist möglicherweise eine häufigere Überprüfung der Elektrolyte erforderlich.
- Durchfall kann zu Störungen des Elektrolyt-Haushaltes führen, die das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG erhöhen können.

4. Arzneimittelwechselwirkungen

- Arzneimittel, die dafür bekannt sind, dass sie das QTc-Intervall verlängern, sind entweder kontraindiziert oder sollten vermieden werden.
- Ist die Gabe eines Arzneimittels notwendig, das das QTc-Intervall verlängert, wird eine häufigere EKG-Überwachung und Anpassung der CAPRELSA-Dosis empfohlen.
- In Abhängigkeit von möglichen Alternativtherapien ist die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls das QTc-Intervall verlängern und/oder Torsade de pointes induzieren, entweder kontraindiziert oder nicht empfehlenswert:
- Kontraindizierte Kombinationen: Cisaprid, Erythromycin intravenös (i.v.), Toremifen, Mizolastin, Moxifloxacin, arsenhaltige Arzneistoffe und Antiarrhythmika der Klasse IA und III.
- Kombinationen, die nicht empfohlen werden: Methadon, Amisulprid, Chlorpromazin, Haloperidol, Sulpirid, Zuclopenthixol, Halofantrin, Pentamidin und Lumefantrin.
- Wenn es keine angemessene alternative Therapie gibt, können nicht empfohlene Kombinationen mit CAPRELSA mit zusätzlichen EKG-Überwachungen des QTc-Intervalls, Elektrolytuntersuchungen und weiteren Kontrollen bei Beginn oder Verschlechterung von Durchfall angewendet werden.

5. Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES; auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom [RPLS])

- Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES; auch bekannt als reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom [RPLS]) ist ein Syndrom subkortikaler vasogener Ödeme, das mittels einer MRT des Gehirns diagnostiziert wird.
- Über PRES wurde selten bei Patienten, die CAPRELSA erhielten, berichtet. Es gibt keine bestätigten Fälle von PRES bei Patienten mit medullärem Schilddrüsenkrebs, die CAPRELSA erhielten; es traten jedoch Fälle von PRES im klinischen Programm von CAPRELSA auf.
- Dieses Syndrom sollte bei allen Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Krämpfe, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit oder veränderte mentale Funktionen auftreten.
- Patienten sollten über die im Zusammenhang mit PRES auftretenden Symptome informiert und angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn eines dieser Symptome bei ihnen auftritt.
- Wenn bei einem Patienten Symptome auftreten, die auf ein PRES hinweisen, wird die unverzügliche Durchführung einer MRT des Gehirns durch einen Arzt empfohlen.

6. Patienten und Betreuer

- Jeder Patient und Betreuer muss auf die CAPRELSA-Gebrauchsinformation und den Patientenpass hingewiesen sowie über die Risiken von CAPRELSA aufgeklärt werden.

Mögliche Risiken bei Kindern und Jugendlichen

Überlegungen zur Patientenauswahl

- Bei der Anwendung von CAPRELSA bei Kindern und Jugendlichen besteht das spezifische Risiko einer Störung der **Zahn- und Knochenentwicklung**. In präklinischen Studien an Tieren zeigte Vandetanib einen nachteiligen Effekt auf wachsendes Gewebe, das von einer Vaskularisierung abhängig ist, wie z. B. Zahngewebe. Daten aus klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen zeigen jedoch, dass Vandetanib das lineare Wachstum nicht beeinträchtigt. Pädiatrische Patienten sollten dennoch diesbezüglich engmaschig überwacht werden.
- Zur Vermeidung von **Dosierungsfehlern** aufgrund verschiedener Dosierungsschemata ist es erforderlich, den Leitfaden „Dosierungsempfehlung für Ärzte“ zu kennen und die gewählte Dosierung im „Therapie-Tagebuch“ eindeutig zu kennzeichnen.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln.

Angehörige der Heilberufe sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de/> (für Deutschland), dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 Wien, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> (für Österreich) oder dem Parallelvertreiber (siehe Kontaktdaten unten) anzuzeigen.

Alle Schulungsmaterialien zu Vandetanib (Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Ärzte und Ärztinnen, Dosierungsempfehlung für Ärzte für die Anwendung von Caprelsa bei Kindern und Jugendlichen, Patientenpass, Einnahmepläne und Patiententagebücher zur sicheren Anwendung von Caprelsa bei Kindern und Jugendlichen) sind auch online durch Scannen des QR-Codes oder über www.kohlpharma.com/downloadbereich/ verfügbar. Die Fachinformation und gedruckte Exemplare können Sie beim Parallelvertreiber (siehe Kontaktdaten unten) bestellen.



kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
D-66663 Merzig
Telefon: +49 (0) 6867 / 920-0



Stand Oktober 2023 (Version 3)