

Vandetanib (Caprelsa)



Dosierungsempfehlung für Ärzte für die Anwendung von Caprelsa bei Kindern und Jugendlichen

Diese Dosierungsempfehlung wurde als risikominimierende Maßnahme beauftragt und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Sie soll sicherstellen, dass Angehörige der Heilberufe die besonderen Sicherheitsanforderungen von Vandetanib kennen und berücksichtigen.

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

Indikation

Caprelsa (Vandetanib) ist ein oral verabreichter Rezeptortyrosinkinaseinhibitor (TKI) und indiziert für die Behandlung von Erwachsenen sowie Jugendlichen und Kindern ab 5 Jahren mit einer Körperoberfläche (KOF) ≥ 0,7 m² und einem aggressiven und symptomatischen *Rearranged during Transfection* (RET)-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), welches nicht resektabel, lokal fortgeschritten oder metastasiert ist.

Bei Patienten, deren *Rearranged during Transfection*-(RET-)Mutationsstatus nicht bekannt oder negativ ist, sollte Caprelsa nicht angewendet werden.

Vor Behandlungsbeginn mit Caprelsa sollte das Vorhandensein einer RET-Mutation durch einen validierten Test bestätigt werden (siehe auch die Fachinformation Caprelsa, Abschnitte 4.2 und 5.1).

Berechnung der Caprelsa-Dosis

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen wird anhand der Körperoberfläche in mg/m² berechnet. Die Körperoberfläche (KOF) wird hierzu gemäß nachfolgender Formel aus Körpergröße und -gewicht des Patienten bestimmt:

$$\text{Körperoberfläche (KOF)}[\text{m}^2] = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße [cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}{3600}}$$

Die KOF sollte dabei auf zwei Dezimalstellen gerundet werden.

Beispiel:
Für einen Patienten mit einer Körpergröße von 1,25 m = 125 cm und einem Gewicht von 35,0 kg ergibt sich aus obiger Formel eine KOF von

$$\text{Körperoberfläche (KOF)}[\text{m}^2] = \sqrt{\frac{125 \times 35}{3600}} = \sqrt{\frac{4375}{3600}} [= 1,102396... \text{ m}^2] \approx 1,10 \text{ m}^2$$

In Tabelle 1 finden Sie tabellarisch die Dosierungsempfehlungen gemäß der berechneten KOF des Patienten. Ausführliche Einnahmepläne finden sich im Anhang (Tabelle 3 bis Tabelle 6) und in den jeweiligen Therapie-Tagebüchern.

Tabelle 1: Übersicht der Caprelsa-Dosierungsschemata für pädiatrische Patienten (5 bis 18 Jahre).

Das jeweilige Schema wird stets identisch wiederholt. Dadurch kommt es beim „7-Tage-Schema“ am Wochenübergang zur Einnahme von jeweils 100 mg sowohl am letzten als auch am ersten Tag des nachfolgenden 7-Tage-Schemas.

Körperoberfläche [m²]	Anfangsdosis [mg]#	Erhöhte Dosis [mg]	Reduzierte Dosis [mg]
0,7 bis < 0,9	100 jeden zweiten Tag	100 täglich	–*
0,9 bis < 1,2	100 täglich	7-Tage-Schema 100-200-100-200-100-200-100	100 jeden zweiten Tag
1,2 bis < 1,6	7-Tage-Schema 100-200-100-200-100-200-100	200 täglich	100 täglich
≥ 1,6	200 täglich	300 täglich	7-Tage-Schema 100-200-100-200-100-200-100

Die Therapie sollte unter Verwendung der Anfangsdosis begonnen werden.
* Eine reduzierte Dosis ist für Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,7 m² bis < 0,9 m² nicht anwendbar.

Wenn die Anfangsdosis für eine Dauer von 8 Wochen gut vertragen wird, kann eine erhöhte Dosis in Betracht gezogen werden.

Es kann erforderlich werden, die Dosis von Caprelsa zu reduzieren oder zusätzliche Arzneimittel zu verordnen, um Nebenwirkungen Ihres Patienten zu beherrschen. **Bei Patienten mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollte die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrochen werden.**

Im Falle einer schwerwiegenden Nebenwirkung (Schweregrad 3 oder höher nach CTCAE¹) oder einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG sollte die Therapie mit Caprelsa zumindest zeitweise unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkung verschwunden oder weitestgehend abgeklungen ist (Schweregrad 1 nach CTCAE¹)

Bei erneuter Therapieaufnahme sollten Patienten, die zuvor die Anfangsdosis erhielten, jetzt die reduzierte Dosis erhalten; Patienten, die die erhöhte Dosis erhielten, sollten erneut mit der Anfangsdosis behandelt werden.

Der Patient muss weiterhin engmaschig überwacht werden (siehe auch unten Abschnitt „Monitoring“ und die Fachinformation, Abschnitt 4.4).

Im Falle einer weiteren, schwerwiegenden Nebenwirkung (Schweregrad 3 oder höher nach CTCAE¹) bzw. einer Verlängerung des QTc-Intervalls im EKG sollte die Therapie mit Caprelsa dauerhaft beendet werden.

Wichtig: Die tägliche Gesamtdosis darf bei Kindern und Jugendlichen 300 mg nicht übersteigen! Vandetanib-Dosen über 150 mg/m² wurden in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

Bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 50 ml/min) sollte jeweils die reduzierte Dosis gemäß Tabelle 1 verwendet werden. Die Anwendung von Caprelsa ist bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sowie bei Kindern mit eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen.

Anwendung von Caprelsa

Die berechnete Dosis sollte auf einmal, jeweils zu ungefähr derselben Tageszeit eingenommen werden. Caprelsa kann dabei unabhängig von der Nahrung eingenommen werden; es müssen keine Abstände, z. B. zu den Mahlzeiten, eingehalten werden.

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Caprelsa-Filmtabletten in einem halbvollen Glas mit kohlensäurefreiem Wasser suspendiert werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten verwendet werden. Die Tablette wird unzerdrückt in das Wasser gegeben und so lange gerührt, bis die Tablette vollständig dispergiert ist (ca. 10 Minuten). Die entstandene Dispersion sollte sofort getrunken werden. Eventuelle im Glas verbliebende Reste sollten erneut mit einem halbvollen Glas kohlensäurefreiem Wasser gemischt und getrunken werden. Die Flüssigkeit kann auch über Nasen-Magen-Sonden oder Magensonden gegeben werden.

Falls bei einem pädiatrischen Patienten, der einem einmal täglichen Einnahmeschema folgt, eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie genommen werden, sobald dies bemerkt wird. **Wenn der Zeitraum bis zur nächsten regulären Dosis weniger als 12 Stunden beträgt, sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht einnehmen. Keinesfalls sollten Patienten die doppelte Dosis (zwei Dosen zur selben Zeit) einnehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.**

Einnahmeplan und Therapie-Tagebücher für pädiatrische Patienten, deren Eltern oder Pflegekräfte

Zur Information der pädiatrischen Patienten, Eltern oder Pflegekräfte über die richtige Anwendung des verordneten Dosierungsschemas sind vier verschiedene Therapie-Tagebücher zur Abgabe verfügbar, die die vier möglichen (siehe auch Tabelle 1) KOF-basierten Dosierungsschemata ausführlich darstellen und der Erleichterung der vorgeschriebenen Routineüberwachung (siehe Tabelle 2) dienen sollen.

Sowohl bei der Erstverschreibung als auch bei Dosisanpassung aufgrund einer veränderten Körperoberfläche muss das entsprechende Therapie-Tagebuch an den Patienten bzw. dessen Eltern oder Pflegekraft ausgehändigt werden, in dem das anzuwendende Dosierungsschema unmissverständlich markiert ist.

Das verordnete Dosierungsschema muss ausführlich erklärt und durch den Arzt im Therapie-Tagebuch bei jeder Verordnung erneut dokumentiert werden. Ein Patientenpass ist ebenfalls auszuhändigen.

Da für jeden Körperoberflächenbereich mehrere verschiedene Dosierungsschemata (Anfangsdosis, erhöhte bzw. reduzierte Dosis) möglich sind, enthalten die Therapie-Tagebücher eine Spalte mit einem Ankreuzfeld. Das dem jeweils verordneten Dosierungsschema zugeordnete Feld sollte entsprechend markiert werden, damit klargestellt ist, welches Schema bei diesem Patienten anzuwenden ist, um so die Gefahr von Missverständnissen oder Dosierungs- und Einnahmefehlern zu minimieren. Zusätzlich sollten alle aktuell nicht zutreffenden Dosierungen durchgestrichen werden. Den pädiatrischen Patienten bzw. deren Eltern/Pflegekraft ist zu erklären, wie im entsprechenden Kapitel des Therapie-Tagebuchs die Einnahme der Tablette/n durch Ankreuzen im Schema zu dokumentieren ist und auch wie Besonderheiten oder aufgetretene Nebenwirkungen dort zu vermerken sind.

¹ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) = Gemeinsame Bezeichnungen und Kriterien für Unerwünschte Ereignisse. Verfügbar unter https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (letzter Zugriff: 27.10.2016)

**Vom Arzt
gewählte
Dosierung**

Übersicht Einnahmeplan

Verwenden Sie den *Dokumentationsbogen – Anfangsdosis*

Verwenden Sie den *Dokumentationsbogen – Erhöhte Dosis*

Verwenden Sie den *Dokumentationsbogen – Reduzierte Dosis*

- a Die Anfangsdosis ist die Dosierung, mit der die Therapie begonnen werden sollte. Wenn die *Anfangsdosis* für eine Dauer von 8 Wochen gut vertragen wird, kann die erhöhte Dosis in Betracht gezogen werden. Patienten mit Anfangsdosis mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit der *reduzierten Dosis* wieder aufgenommen werden.
- b Dosierungen über 150 mg/m² wurden in den klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen nicht untersucht. Patienten mit *erhöhter Dosis* mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit der *Anfangsdosis* wieder aufgenommen werden.
- c Patienten mit *Anfangsdosis* mit einer Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion erforderlich macht, sollten die Einnahme von Vandetanib für mindestens eine Woche unterbrechen. Nach vollständiger Erholung von der Nebenwirkung kann die Einnahme danach mit *reduzierter Dosis* wieder aufgenommen werden.
- d **Dieses Schema wird stets identisch wiederholt. Dadurch kommt es am Wochenübergang zur Einnahme von jeweils 100 mg sowohl am letzten als auch am ersten Tag des nachfolgenden 7-Tage-Schemas.**

Die Einnahme der täglich verordneten Dosis sollte auf einmal, möglichst immer zur gleichen Tageszeit erfolgen. Dabei muss *kein* Abstand zu den Mahlzeiten eingehalten werden.

Die am häufigsten unter der Anwendung von Caprelsa berichteten Nebenwirkungen sind Durchfall, Hautausschlag, Übelkeit, Hypertonie (hoher Blutdruck) und Kopfschmerzen. Eine vollständige Auflistung der bekannten Nebenwirkungen von Caprelsa finden Sie in der Packungsbeilage. Notieren Sie Nebenwirkungen und Auffälligkeiten unter „Bemerkungen“.

Kontaktieren Sie bei Problemen oder Unklarheiten den behandelnden Arzt.

[illegible]

Bemerkungen:

Datum	Symptom/Bemerkung	Maßnahme
19.7.2016	abends Kopfschmerzen	1 Paracetamol Tablette (500 mg) genommen
21.7.2016	Rötungen auf der Haut (linker Arm)	Arzt angerufen
26.7.2016	Fälschlicherweise nur eine 100 mg Tablette eingenommen	Arzt angerufen

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von Caprelsa bei Kindern und Jugendlichen besteht das spezifische Risiko einer **Störung der Zahn- und Knochenentwicklung**. In präklinischen Studien 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.

Ausführlichere Informationen zu den bei allen Patienten besonders zu beachtenden spezifischen Risiken – insbesondere **QTc-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes, plötzlicher Herztod und PRES (posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom)** – finden Sie zudem in dem Leitfaden „**Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Ärzte und Ärztinnen**“. Dieser Leitfaden sowie die Patientenpässe sind Bestandteil der Mappe „**Wichtige Sicherheitsinformationen für Ärzte**“.

Monitoring

Um insbesondere die kardialen Risiken zu reduzieren, sollte der Patient engmaschig überwacht werden. Tabelle 2 listet hierzu die empfohlenen Intervalle der Minimaluntersuchungen auf.

Tabelle 2: Übersicht über empfohlenes Monitoring während der Therapie

Diese Untersuchungen sollten zu Beginn, nach einer Dosisreduktion aufgrund einer QTc-Verlängerung und nach jeder Dosisunterbrechung, die mehr als zwei Wochen andauert, durchgeführt werden. EKGs und Blutuntersuchungen sollten auch vorgenommen werden, wenn es während dieser Zeit oder danach klinisch angezeigt ist (insbesondere bei Diarrhö, Zunahme von Diarrhö/Dehydratation, unausgeglichener Elektrolythaushalt und/oder Niereninsuffizienz). Eine häufige EKG-Überwachung des QTc-Intervalls, sowie von TSH und Elektrolyten sollte auch danach fortgesetzt werden.

Zeitpunkt	Elektrolyte (insbesondere K ⁺ ,Ca ²⁺ ,Mg ²⁺)	TSH (thyroid- stimulierendes Hormon)	EKG (insbesondere QTc-Zeit)
Bei Therapiestart	⊗	⊗	⊗
Nach 1. Therapiewoche	⊗	⊗	⊗
Nach 3. Therapiewoche	⊗	⊗	⊗
Nach 6. Therapiewoche	⊗	⊗	⊗
Nach 12. Therapiewoche	⊗	⊗	⊗
Nach 6 Therapiemonaten	⊗	⊗	⊗
Nach 9 Therapiemonaten	⊗	⊗	⊗
Nach 12 Therapiemonaten	⊗	⊗	⊗
Nach 15 Therapiemonaten	⊗	⊗	⊗

Übersicht der Ansprechpartner

Meldung von Nebenwirkungen/Schwangerschaften/Stillzeit

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 für Patienten 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 Gebrauchsinformation und gedruckte Exemplare können Sie beim Parallelvertreiber (siehe Kontaktdaten unten) bestellen.

Parallelvertreiber:
kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
D-66663 Merzig

E-Mail: hotline-qs@kohlpharma.com
Tel.: +49 (0) 6867 / 920-5477

1. Medizinische Anfragen zu Caprelsa:

Für fachliche Fragen zum medullären Schilddrüsenkarzinom oder Caprelsa kontaktieren Sie bitte unseren Medizinischen Informationsdienst:

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com
Tel.: 08000 436996 (kostenfrei)

2. Weitere Exemplare der Caprelsa-Unterlagen

Sie erhalten weitere Kopien der Sicherheitshinweise zu Caprelsa, der Dosierungsempfehlung für Ärzte, der Patiententagebücher für pädiatrische Patienten bzw. deren Eltern sowie Patientenpässe unter

Web: www.kohlpharma.com/downloadbereich/

E-Mail: info@kohlpharma.com
Tel.: +49 (0) 6867 / 920-5477

Anhang: Ausführliche Darstellung der Dosierungsschemata

Tabelle 3: Caprelsa Dosierungsschema für Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,7 m² bis < 0,9 m²*

	Tag													
Dosis	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO
Anfangsdosis	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg
Erhöhte Dosis	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

* Eine reduzierte Dosierung ist für Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,7 m2 bis < 0,9 m² nicht anwendbar.

Tabelle 4: Caprelsa Dosierungsschema für Patienten mit einer Körperoberfläche von 0,9 m² bis < 1,2 m²

	Tag													
Dosis	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO
Anfangsdosis	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
Erhöhte Dosis ^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
Reduzierte Dosis	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg	—	100 mg

a Dieses Schema wird stets identisch wiederholt. Dadurch kommt es am Wochenübergang zur Einnahme von jeweils 100 mg sowohl am letzten als auch am ersten Tag des nachfolgenden 7-Tage-Schemas. Siehe Hervorhebung.

Tabelle 5: Caprelsa Dosierungsschema für Patienten mit einer Körperoberfläche von 1,2 m² bis < 1,6 m²

	Tag													
Dosis	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO
Anfangsdosis ^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
Erhöhte Dosis	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
Reduzierte Dosis	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 Dieses Schema wird stets identisch wiederholt. Dadurch kommt es am Wochenübergang zur Einnahme von jeweils 100 mg sowohl am letzten als auch am ersten Tag des nachfolgenden 7-Tage-Schemas. Siehe Hervorhebung.

Tabelle 6: Caprelsa Dosierungsschema für Patienten mit einer Körperoberfläche > 1,6 m²

	Tag													
Dosis	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO	Mo	DI	MI	DO	FR	SA	SO
Anfangsdosis	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
Erhöhte Dosis	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
Reduzierte Dosis ^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

a Dieses Schema wird stets identisch wiederholt. Dadurch kommt es am Wochenübergang zur Einnahme von jeweils 100 mg sowohl am letzten als auch am ersten Tag des nachfolgenden 7-Tage-Schemas. Siehe Hervorhebung.

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

Stand Oktober 2023 (Version 2)

