

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg pasopaniibi (vesinikkloriidina) (*Pazopanibum*).

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg pasopaniibi (vesinikkloriidina) (*Pazopanibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMIVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kapslikujuline roosa õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk GS JT.

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kapslikujuline valge õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk GS UHL.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Neerurakuline kartsinoom (RCC)

Votrient on näidustatud täiskasvanutele kaugelarenenud neerurakulise kartsinoomi esmavaliku raviks ning patsientidele, kes on kaugelarenenud haiguse tõttu saanud eelnevalt tsütokiinravi.

Pehme kudede sarkoom (STS)

Votrient on näidustatud kaugelarenenud pehme kudede sarkoomi (STS) teatud alatüüpide raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud metastaatilise haiguse tõttu keemiaravi või kellel on haigus progresseerunud 12 kuu jooksul pärast (neo)adjuvantravi.

Efektiivsus ja ohutus on kindlaks tehtud ainult teatud STS tuumori histoloogiliste alatüüpide puhul (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Votrienti ravi tohib alustada ainult vähivastaste ravimite manustamiskogemusega arst.

Annustamine

Täiskasvanud

Pasopaniibi soovitatav annus RCC ja STS raviks on 800 mg üks kord ööpäevas.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete ohjamiseks tuleb annust muuta (vähendada või suurendada) järk-järgult 200 mg kaupa väiksemaks või suuremaks vastavalt individuaalsele taluvusele. Pasopaniibi annus ei tohi ületada 800 mg.

Lapsed

Pasopaniibi ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 2-aasta organite kasvu ja küpsemise ohutusprobleemide tõttu (vt lõigud 4.4 ja 5.3).

Pasopaniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2...18-aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Eakad patsiendid

Pasopaniibi kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid vähe. Pasopaniibi kasutamisel neerurakulise kartsinoomi uuringutes ei täheldatud üldjuhul pasopaniibi ohutuse kliiniliselt olulisi erinevusi vähemalt 65-aastaste ja nooremate uuritavate vahel. Kliinilise kogemuse põhjal ei reageeri vanemad ja nooremad patsiendid ravile erinevalt, kuid välistada ei saa mõnede eakamate patsientide suuremat tundlikkust.

Neerukahjustus

Arvestades pasopaniibi ja metaboliitide vähest eritumist neerude kaudu, puudub neerukahjustusel tõenäoliselt kliiniliselt oluline mõju pasopaniibi farmakokineetikale (vt lõik 5.2). Seetõttu ei ole annuse muutmine vajalik patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 30 ml/min. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, sest puudub pasopaniibi kasutamise kogemus nendel patsientidel.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidele soovitatavad annused põhinevad erineva raskusega maksafunktsiooni häiretega patsientidel läbi viidud pasopaniibi farmakokineetilistel uuringutel (vt lõik 5.2). Enne pasopaniibiga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb kõikidele patsientidele teha maksafunktsiooni testid, et kindlaks määrata, kas neil on maksakahjustus (vt lõik 4.4). Pasopaniibi manustamisel kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele peab olema ettevaatlik ning vajalik on ravimi taluvuse hoolikas jälgimine. 800 mg pasopaniibi üks kord ööpäevas on soovitatav annus patsientidele, kellel esinevad maksafunktsiooni testides kerged kõrvalekalded (defineeritakse kui normaalset bilirubiinisisaldust ja ükskõik millise raskusegaalaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist või bilirubiinisisalduse suurenemist (direktne bilirubiin >35%) kuni 1,5 x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) hoolimata ALAT väärtusest). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (defineeritakse kui bilirubiinisisalduse suurenemist >1,5...3 x ULN hoolimata ALAT väärtusest) soovitatakse kasutada pasopaniibi väiksemat 200 mg üks kord ööpäevas manustatavat annust (vt lõik 5.2).

Raske maksakahjustusega (defineeritakse kui üldbilirubiini sisaldust >3 x ULN hoolimata ALAT väärtusest) patsientidel ei soovitata pasopaniibi kasutada.

Maksafunktsiooni kontroll ja annuse muutmine ravimist põhjustatud maksakahjustusega patsientidel: vt lõik 4.4.

Manustamisviis

Pasopaniib on suukaudseks manustamiseks. Seda tuleb võtta ilma toiduta, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki (vt lõik 5.2). Õhukese polümeerikattega tablette tuleb võtta tervelt koos veega, neid ei tohi poolitada ega purustada (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime maksale

Pasopaniibi kasutamise ajal kirjeldatud maksapuudulikkuse (sh surmaga lõppenud) juhtusid. Pasopaniibi manustamisel kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidele peab olema ettevaatlik ning vajalik on hoolikas jälgimine. 800 mg pasopaniibi üks kord ööpäevas on soovitatav annus patsientidele, kellel esinevad maksafunktsiooni testides kerged kõrvalekalded (kas normaalne bilirubiinisaldus ja ükskõik millise raskusega ALAT aktiivsuse suurenemine või bilirubiinisalduse suurenemine kuni 1,5 x ULN hoolimata ALAT väärtusest). Mõõduka maksakahjustusega (bilirubiinisalduse suurenemine >1,5...3 x ULN hoolimata ALAT väärtusest) patsientidel soovitatakse kasutada pasopaniibi väiksemat 200 mg üks kord päevas manustatavat annust (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Raske maksakahjustusega (üldbilirubiin >3 x ULN hoolimata ALAT väärtusest) patsientidel ei soovitata pasopaniibi kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.2). 200 mg annuse kasutamisel nendel patsientidel väheneb ravimi ekspositsioon olulisel määral, kuigi see langus on väga varieeruv, ei ole need väärtused piisavad kliiniliselt olulise toime saavutamiseks.

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes täheldati maksa aminotransferaaside (ALAT, aspartaataminotransferaas [ASAT]) aktiivsuse ja bilirubiinisalduse suurenemist seerumis (vt lõik 4.8). Enamikel juhtudel on kirjeldatud ALAT ja ASAT aktiivsuse isoleeritud suurenemist ilma alkaalse fosfataasi ja bilirubiinisalduse samaaegse suurenemiseta. Üle 60-aastastel patsientidel võib olla suurem risk kerge (>3 x ULN) kuni raske (>8 x ULN) ALAT aktiivsuse suurenemise tekkeks. HLA-B*57:01 geenialleeliga patsientidel on samuti suurem risk pasopaniibi kasutamisega seotud ALAT aktiivsuse suurenemiseks. Sõltumata genotüübist või vanusest tuleb kõikidel pasopaniibravi saavatel patsientidel jälgida maksafunktsiooni (vt lõik 5.1).

Maksafunktsiooni testid tuleb teha enne pasopaniibiga ravi alustamist, 3., 5., 7. ja 9. nädalal, siis koos täiendavate testidega 3. ja 4. kuul vastavalt kliinilisele näidustusele. Pärast 4. kuud jätkata regulaarselt.

Vt tabel 1: annuse muutmise juhised patsientide puhul, kellel on üldbilirubiini ning ASAT ja ALAT aktiivsuse ravieelsed väärtused vastavalt $\leq 1,5$ x ULN ja ≤ 2 x ULN.

Tabel 1 Annuse muutmine ravimist põhjustatud maksakahjustuse korral

Maksafunktsiooni näitajad	Annuse muutmine
Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus vahemikus 3...8 x ULN	Jätkata ravi pasopaniibiga, kontrollides maksafunktsiooni kord nädalas, kuni aminotransferaaside väärtused on paranenud 1. raskusastmeni või ravieelse väärtuseni.
Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus >8 x ULN Gilbert	Katkestada ravi pasopaniibiga, kuni aminotransferaaside väärtused on paranenud 1. raskusastmeni või ravieelse väärtuseni. Kui leitakse, et pasopaniib-ravi taasalustamisest saadav võimalik kasu ületab maksakahjustuse riski, siis alustada uuesti ravi pasopaniibi vähendatud annusega 400 mg ööpäevas ning teha maksafunktsiooni testid kord nädalas 8 nädala jooksul. Kui pärast pasopaniib-ravi taasalustamist tekib uuesti aminotransferaaside aktiivsuse tõus >3 x ULN, tuleb ravi pasopaniibiga püsivalt lõpetada.
Maksa aminotransferaaside aktiivsuse tõus >3 x ULN koos samaaegse bilirubiinisalduse tõusuga >2 x ULN	Lõpetada püsivalt ravi pasopaniibiga. Patsiente tuleb jälgida, kuni väärtused on paranenud 1. raskusastmeni või ravieelse väärtuseni. Pasopaniib on UGT1A1 inhibiitor. Gilberti sündroomiga patsientidel võib tekkida kergekujuline indirektsed (konjugeerimata) bilirubiini sisalduse tõus. Patsiente, kellel esineb vaid kerge indirektsed hüperbilirubineemia, teadaolev või kahtlustatav Gilberti sündroom ja ALAT aktiivsuse suurenemine >3 x ULN, tuleb ravida vastavalt ALAT aktiivsuse isoleeritud tõusu puhul kirjeldatud soovitudele.

Pasopaniibi ja simvastatiini samaaegsel kasutamisel suureneb ALAT aktiivsuse tõusu risk (vt lõik 4.5), mistõttu on vajalik ettevaatus ja hoolikas jälgimine.

Hüpertensioon

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on esinenud hüpertensiooni juhtusid, sealhulgas esmakordselt diagnoositud kõrgvererõhu sümptomaatilisi episoode (hüpertensiivne kriis). Enne pasopaniib-ravi alustamist peab vererõhk olema hästi kontrollitud. Patsiente tuleb jälgida hüpertensiooni suhtes varakult pärast ravi alustamist (mitte hiljem kui üks nädal pärast pasopaniibiga alustamist) ning seejärel sageli vererõhu kontrolli all hoidmiseks. Kõrgenenud vererõhuväärtused (süstoolne vererõhk ≥ 150 mm Hg või diastoolne vererõhk ≥ 100 mm Hg) tekkisid ravi algusjärgus (umbes 40% juhtudest 9. päevaks ja umbes 90% juhtudest esimese 18 nädala jooksul). Vererõhku tuleb kontrollida ja alustada raviga koheselt, rakendades antihüpertensiivse ravi ja pasopaniibi annuse muutmise kombinatsiooni (ravi katkestamine ja taasalustamine vähendatud annuses peab põhinema kliinilisel hinnangul) (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Ravi pasopaniibiga tuleb lõpetada, kui esinevad hüpertensiivse kriisi tunnused või kui hüpertensioon on raskekujuline ning püsib vaatamata antihüpertensiivsele ravile ja pasopaniibi annuse vähendamisele.

Pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom (PRES)/ Pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)

Pasopaniibi kasutamisega seoses on kirjeldatud PRES/RPLS'i teket. PRES/RPLS'i ilminguteks võivad olla peavalu, hüpertensioon, krampid, letargia, segasus, pimedus ning muud nägemis- ja neuroloogilised häired, mis võivad lõppeda surmaga. Patsientidel, kellel tekib PRES/RPLS, tuleb ravi pasopaniibiga püsivalt lõpetada.

Interstitsiaalne kopsuhaigus/ Pneumoniit

Pasopaniibi kasutamise seoses on teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida interstitsiaalse kopsuhaigusele/pneumoniidile viitavate kopsusümptomite suhtes ning interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi tekkimisel tuleb ravi pasopaniibiga lõpetada.

Südame düsfunktsioon/ Südamepuudulikkus

Olemasoleva südame düsfunktsiooniga patsientide puhul tuleb enne ravi alustamist kaaluda pasopaniibi riske ja kasu. Pasopaniibi ohutust ja farmakokineetikat ei ole uuritud mõõduka kuni raske südamepuudulikkusega patsientidel või neil, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) on alla normi.

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes ilmsid südame düsfunktsiooni juhud, nagu südame paispuudulikkus ja LVEF-i vähenemine (vt lõik 4.8). Randomiseeritud uuringus, kus võrreldi pasopaniibi sunitiniibiga RCC korral (VEG108844), mõõdeti uuritavatel isikutel LVEF-i uuringu alguses ja järelkontrolli käigus. Müokardi düsfunktsioon tekkis 13% (47/362) uuritavatest pasopaniibi rühmas ja 11% (42/369) uuritavatest sunitiniibi rühmas. Südame paispuudulikkust täheldati 0,5% uuritavatest kummaski ravirühmas. STS-i III faasi uuringus VEG110727 teatati südame paispuudulikkusest 3 isikul (1%) 240-st. Isikutel, kellel teostati algtaseme järgset ja järelkontrolli LVEF-i mõõtmist, täheldati LVEF-i vähenemist 11% (15/140) pasopaniibi rühmas võrreldes 3%-ga (1/39) platseeborühmas.

Riskifaktorid

STS III faasi uuringus oli 13 isikul 15-st samaaegselt hüpertensioon, mis võis südame järelkoormuse suurenemise tõttu ägestada riskipatsientidel südame düsfunktsiooni. STS III faasi uuringusse kaasatud patsientidest 99% (243/246), kaasaarvatud 15 isikut, said antratsükliini. Varasem antratsükliinravi võib olla südame düsfunktsiooni riskifaktoriks.

Tulemus

Neli patsienti 15-st paranes täielikult (algtasemest kuni 5%), 5 patsienti paranes osaliselt (normi piires, kuid >5% algtasemest). Üks patsient ei paranenud ning ülejäänud 5 patsiendi kohta ei olnud saada jätkuandmeid.

Ravi

LVEF olulise langusega patsientidel tuleb kliinilise näidustuse korral kaktestada pasopaniibravi ja/või vähendada annust kombinatsioonis hüpertensiooni raviga (selle olemasolul vt hoiatust hüpertensiooni kohta ülalpool).

Patsiente tuleb südame paispuudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida. Südame düsfunktsiooni riskiga patsientidel soovitatakse LVEF määramist algtasemel ja perioodiliselt ravi ajal.

QT-intervalli pikenemine ja torsade de pointes

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on tekkinud QT-intervalli pikenemine ja *torsade de pointes* (vt lõik 4.8). Pasopaniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on anamneesis QT-intervalli pikenemine, kes võtavad antiarütmikume või muid ravimeid, mis võivad põhjustada QT-intervalli pikenemist, ning samuti olulise olemasoleva südamehaigusega patsientidel. Pasopaniibi kasutamise puhul on soovitatav teha ravigeelselt ja seejärel regulaarselt elektrokardiogrammid ning hoida elektrolüütide (nt kaltsiumi, magneesiumi, kaaliumi) sisaldus normivahemiku piirides.

Arteriaalsed trombootilised häired

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on täheldatud müokardiinfarkti, müokardi isheemiat, isheemilise insuldi ja transitoorse isheemilise ataki teket (vt lõik 4.8). Täheldatud on surmaga lõppenud juhtusid. Pasopaniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on suurenenud risk trombootiliste häirete

tekkeks või kellel on anamneesis trombootilised häired. Pasopaniibi kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on häire esinenud eelneva 6 kuu jooksul. Raviotsus peab põhinema individuaalsel riski ja kasu suhte hinnangul.

Venoosse trombemboolia juhud

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes ilmnesid venoosse trombemboolia juhud, sealhulgas venoosne tromboos ja fataalne pulmonaalembolism. Kuigi seda täheldati mõlema näidustuse (RCC ja STS) uuringutes, oli esinemissagedus suurem STS populatsioonis (5%) võrreldes RCC populatsiooniga (2%).

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

TMA-d on kirjeldatud kliinilistes uuringutes, kus pasopaniibi kasutati monoteerapiana, kombinatsioonis bevatsizumabi ja kombinatsioonis topotekaaniga (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekib TMA, tuleb ravi pasopaniibiga püsivalt lõpetada. Ravi lõpetamise järgselt on täheldatud TMA ilmingute taandumist. Pasopaniib ei ole näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis teiste ravimitega.

Hemorraagilised häired

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud hemorraagilisi episoodide (vt lõik 4.8). Tekkinud on surmaga lõppenud verejooksud. Pasopaniibi kasutamist ei ole uuritud patsientidel, kellel on anamneesis viimase 6 kuu jooksul esinenud verirõga, ajuverejooks või kliiniliselt oluline seedetrakti verejooks. Pasopaniibi tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kellel esineb märkimisväärne risk verejooksu tekkeks.

Seedetrakti perforatsioonid ja fistul

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on esinenud seedetrakti perforatsiooni või fistuli tekke juhtusid (vt lõik 4.8). Täheldatud on surmaga lõppenud perforatsiooni juhtusid. Pasopaniibi tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb risk seedetrakti perforatsiooni või fistuli tekkeks.

Haavaparanemine

Pasopaniibi toimet haavaparanemisele ei ole nõuetekohaselt uuritud. Kuna vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) inhibiitorid võivad mõjutada haavaparanemist, tuleb ravi pasopaniibiga lõpetada vähemalt 7 päeva enne plaanilist operatsiooni. Pasopaniib-ravi taasalustamise otsus pärast operatsiooni peab põhinema haavaparanemisele antud kliinilisel hinnangul. Haava avanemise korral tuleb ravi pasopaniibiga katkestada.

Hüpotüreoidism

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on esinenud hüpotüreoidismi juhtusid (vt lõik 4.8). Ravielselt on soovitatav teha kilpnäärme funktsiooni laboratoorsed uuringud ning hüpotüreoidismiga patsiente ravida enne pasopaniib-ravi alustamist vastavalt meditsiinilisele tavapraktikale. Kõiki patsiente tuleb pasopaniib-ravi ajal hoolikalt jälgida kilpnäärme funktsiooni häirete sümptomite suhtes. Regulaarselt tuleb teha kilpnäärme funktsiooni laboratoorsed uuringud ning vajadusel ravida häireid vastavalt tavapraktikale.

Proteinuuria

Pasopaniibi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud proteinuuriat. Ravielselt ja ravi ajal regulaarselt on soovitatav teha uriinianalüüs ning jälgida patsiente proteinuuria süvenemise suhtes. Nefrootilise sündroomi tekkimisel tuleb ravi pasopaniibiga katkestada.

Pneumotooraks

Pasopaniibi kaugelarenenud pehmete kudede sarkoomi kliinilistes uuringutes ilmsid pneumotooraksi juhud (vt lõik 4.8). Pasopaniibravil patsiente tuleb pneumotooraksi nähtude ja sümptomite suhtes hoolikalt jälgida.

Lapsed

Pasopaniibi ei tohi anda alla 2-aastastele lastele, sest närilistel võib pasopaniib oma toimemehhanismi tõttu tõsiselt kahjustada organite kasvu ja küpsemist varajases postnataalses perioodis (vt lõik 5.3).

Infektsioonid

Kirjeldataud on raskeid infektsioone (koos neutropeeniaga või ilma), mis mõningatel juhtudel on lõppenud surmaga.

Kombinatsioon teiste süsteemsete vähivastaste ravimitega

Kliinilised uuringud, kus pasopaniibi kasutati kombinatsioonis pemetrekseedi (mitteväikerakk-kopsuvähk) ja lapatiniibiga (emakakaelavähk), lõpetati ennetähtaegselt seoses toksilisuse ja/või suremuse suurenemisega ning nende raviskeemide puhul ei ole ohutut ja tõhusat kombineeritud annust kindlaks tehtud.

Rasedus

Prekliinilistes loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Kui pasopaniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub pasopaniibi kasutamise ajal, tuleb patsiendile selgitada sellega seotud võimalikke riske lootele. Fertiilses eas naised peavad pasopaniib-ravi ajal hoiduma rasestumisest (vt lõik 4.6).

Koostoimed

Pasopaniibi ekspositsiooni suurenemise riski tõttu tuleb vältida samaaegset ravi tugevate CYP3A4, P-glükoproteiini (P-gp) või rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Kaaluda tuleb alternatiivsete ravimite samaaegset kasutamist, mis ei inhibeeri või inhibeerivad minimaalselt CYP3A4, P-glükoproteiini (P-gp) või rinnavähi resistentsusvalku.

Pasopaniibi ekspositsiooni suurenemise riski tõttu tuleb vältida samaaegset ravi CYP3A4 indutseerijatega (vt lõik 4.5).

Samaaegse ketokonasoolravi ajal on täheldatud hüperglükeemia juhtusid.

Pasopaniibi samaaegsel manustamisel koos uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) substraatidega (nt irinotekaan) peab olema ettevaatlik, sest pasopaniib on UGT1A1 inhibiitor (vt lõik 4.5).

Pasopaniib-ravi ajal tuleb hoiduda greibimahla tarvitamisest (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime pasopaniibile

In vitro uuringud on näidanud, et pasopaniibi oksüdatiivset metabolismi inimese maksa mikrosoomides vahendab peamiselt CYP3A4 ning vähemal määral CYP1A2 ja CYP2C8. Seetõttu võivad CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad muuta pasopaniibi metabolismi.

CYP3A4, P-gp, BCRP inhibiitorid

Pasopaniib on CYP3A4, P-gp ja BCRP substraat.

Pasopaniibi (400 mg üks kord päevas) manustamisel koos tugeva CYP3A4 ja P-gp inhibiitori ketokonasooliga (400 mg üks kord päevas) viiel järjestikusel päeval suurenesid pasopaniibi keskmine $AUC_{(0-24)}$ ja C_{max} vastavalt 66% ja 45% võrreldes ainult pasopaniibi manustamisega (400 mg üks kord päevas 7 päeva jooksul). Pasopaniibi farmakokineetiliste näitajate C_{max} (keskmiste vahemik 27,5...58,1 µg/ml) ja $AUC_{(0-24)}$ (keskmiste vahemik 48,7...1040 µg*h/ml) võrdlused pärast ainult 800 mg pasopaniibi manustamist ja pärast 400 mg pasopaniibi pluss 400 mg ketokonasooli manustamist (keskmine C_{max} 59,2 µg/ml, keskmine $AUC_{(0-24)}$ 1300 µg*h/ml) näitasid, et tugeva CYP3A4 ja P-gp inhibiitori samaaegsel kasutamisel viib pasopaniibi annuse vähendamine 400 mg-ni üks kord päevas enamikel patsientidel süsteemse ekspositsiooni väärtusteni, mis on sarnased pärast ainult 800 mg pasopaniibi üks kord päevas manustamist täheldatuga. Mõnedel patsientidel võib pasopaniibi süsteemne ekspositsioon olla siiski suurem kui pärast ainult 800 mg pasopaniibi manustamist.

Pasopaniibi samaaegsel manustamisel koos teiste tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt itrakonasool, klaritromütsiin, atazanaviir, indinaviir, nefasodoon, neflinalaviir, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, vorikonasool) võib suureneeda pasopaniibi kontsentratsioon. Greibimahl sisaldab CYP3A4 inhibiitorit ning võib samuti põhjustada pasopaniibi kontsentratsiooni suurenemist.

1500 mg lapatiniibi (CYP3A4 ja P-gp substraat ja nõrk inhibiitor ning BCRP tugev inhibiitor) manustamine koos 800 mg pasopaniibiga viis pasopaniibi keskmiste $AUC_{(0-24)}$ ja C_{max} väärtuste ligikaudu 50% ja 60% suurenemiseni võrreldes ainult 800 mg pasopaniibi manustamisega. Pasopaniibi ekspositsiooni suurenemisele aitas tõenäoliselt kaasa P-gp ja/või BCRP inhibeerimine lapatiniibi poolt.

Pasopaniibi manustamisel koos CYP3A4, P-gp ja BCRP inhibiitoriga (nagu lapatiniib) suureneb pasopaniibi plasmakontsentratsioon. Samaaegne manustamine koos tugevate P-gp või BCRP inhibiitoritega võib samuti muuta pasopaniibi ekspositsiooni ja jaotumist, kaasa arvatud jaotumist kesknärvisüsteemi (KNS).

Vältida tuleb pasopaniibi samaaegset kasutamist koos tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (vt lõik 4.4). Kui puudub meditsiiniliselt vastuvõetav alternatiiv tugevale CYP3A4 inhibiitorile, tuleb samaaegse manustamise ajal vähendada pasopaniibi annust 400 mg-ni ööpäevas. Sellistel juhtudel tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes ning võimalike ravimiga seotud kõrvaltoimete tekkimisel võib kaaluda annuse edasist vähendamist.

Vältida tuleb pasopaniibi kombineerimist P-gp või BCRP inhibiitoritega või valida alternatiivne samaaegselt kasutatav ravim, mis ei inhibeeri või inhibeeri minimaalselt P-glükoproteiini või rinnavähi resistentsusvalku.

CYP3A4, P-gp, BCRP indutseerijad

CYP3A4 indutseerijad nagu rifampitsiin võivad viia pasopaniibi plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Pasopaniibi samaaegne manustamine koos tugevate P-gp või BCRP indutseerijatega võib muuta pasopaniibi ekspositsiooni ja jaotumist, kaasa arvatud jaotumist kesknärvisüsteemi. Soovitav on valida alternatiivne samaaegselt kasutatav ravim, millel puudub või on minimaalne ensüümi või transportsüsteemi indutseeriv toime.

Pasopaniibi toime teistele ravimitele

In vitro uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et pasopaniib inhibeeriis CYP ensüüme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2E1. Inimese CYP3A4 potentsiaalset indutseerimist demonstreeriti *in vitro* inimese PXR analüüsi abil. Kliinilis-farmakoloogilised uuringud, kus kasutati pasopaniibi annuses 800 mg üks kord päevas, on näidanud, et pasopaniibil ei ole kliiniliselt olulist toimet kofeiini (CYP1A2 substraat), varfariini (CYP2C9 substraat) või omeprasooli (CYP2C19 substraat) farmakokineetikale vähihaigetel. Pasopaniibi toimel suurenesid midasolaami (CYP3A4 substraat)

AUC ja C_{max} ligikaudu 30% ning deksstrometorfaani ja dekstrofaani kontsentratsioonide suhe uriinis pärast deksstrometorfaani (CYP2D6 substraat) suukaudset manustamist suurenes 33...64%. Pasopaniibi 800 mg üks kord päevas ja paklitakseeli 80 mg/m² (CYP3A4 ja CYP2C8 substraat) üks kord nädalas samaaegsel manustamisel suurenesid paklitakseeli keskmised AUC ja C_{max} väärtused vastavalt 26% ja 31%.

In vitro IC₅₀ ja *in vivo* plasma C_{max} väärtuste põhjal võivad pasopaniibi metaboliidid GSK1268992 ja GSK1268997 osaleda pasopaniibi BCRP-d inhibeerivas toimes. Lisaks ei saa välistada BCRP ja P-gp inhibeerimist pasopaniibi poolt seedetraktis. Ettevaatlik peab olema pasopaniibi manustamisel koos teiste suukaudsete BCRP ja P-gp substraatidega.

In vitro inhibeeris pasopaniib inimese orgaanilist anioone transportivat polüpeptiidi (OATP1B1). Ei saa välistada, et pasopaniib mõjutab OATP1B1 substraatide (nt statiinid, vt „Pasopaniibi ja simvastatiini samaaegse kasutamise toime“ allpool) farmakokineetikat.

Pasopaniib on ensüümi uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaas 1A1 (UGT1A1) inhibiitor *in vitro*. Irinotekaani aktiivne metaboliit SN-38 on OATP1B1 ja UGT1A1 substraat. 400 mg pasopaniibi üks kord päevas manustamisel koos 250 mg/m² tsetuksimabi ja 150 mg/m² irinotekaaniga viis SN-38 süsteemse ekspositsiooni suurenemiseni ligikaudu 20% võrra. Pasopaniib võib SN-38 dispositsioonile suuremat mõju avaldada UGT1A1*28 polümorfismiga isikutel metsikut tüüpi alleeliga isikutega võrreldes. Kuid UGT1A1 genotüüp ei prognoosinud alati pasopaniibi toimet SN-38 dispositsioonile. Pasopaniibi manustamisel koos UGT1A1 substraatidega peab olema ettevaatlik.

Pasopaniibi ja simvastatiini samaaegse kasutamise toime

Pasopaniibi ja simvastatiini samaaegsel kasutamisel suureneb ALAT aktiivsuse tõusu esinemissagedus. Pasopaniibi kliinilistest uuringutest saadud kombineeritud andmete metaanalüüsi tulemused näitavad, et ALAT aktiivsuse rohkem kui kolmekordset tõusu üle normivahemiku ülempiiri kirjeldati 14%-l (126/895) patsientidest, kes ei kasutanud statiine, võrreldes 27% (11/41) patsientidega, kes kasutasid samaaegselt simvastatiini ($p = 0,038$). Kui samaaegset simvastatiinravi saaval patsiendil tekib ALAT aktiivsuse suurenemine, tuleb järgida pasopaniibi annustamisjuhiseid ja simvastatiinravi lõpetada (vt lõik 4.4). Lisaks peab pasopaniibi ja teiste statiinide samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik, sest puuduvad piisavad andmed nende mõju hindamiseks ALAT aktiivsusele. Ei saa välistada pasopaniibi mõju teiste statiinide (nt atorvastatiin, fluvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin) farmakokineetikale.

Toidu mõju pasopaniibile

Pasopaniibi manustamisel koos suure või väikese rasvasisaldusega einega suurenevad AUC ja C_{max} väärtused ligikaudu kaks korda. Seetõttu peab pasopaniibi manustama vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Mao pH-taset tõstvad ravimid

Pasopaniibi samaaegsel manustamisel koos esomeprasooliga väheneb pasopaniibi bioaadavus umbes 40% (AUC ja C_{max}) ning vältida tuleb pasopaniibi manustamist koos mao pH-taset tõstvate ravimitega. Kui prootonpumba inhibiitori (PPI) samaaegne kasutamine on meditsiiniliselt vajalik, on soovitatav pasopaniibi annus võtta ilma toiduta üks kord ööpäevas õhtul koos PPI-ga. Kui H₂-retseptorite antagonist samaaegne manustamine on meditsiiniliselt vajalik, tuleb pasopaniibi võtta ilma toiduta vähemalt 2 tundi enne või vähemalt 10 tundi pärast H₂-retseptorite antagonist annuse manustamist. Pasopaniibi peab manustama vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast lühitoimeliste antatsiidide manustamist. Prootonpumba inhibiitorite ja H₂-retseptorite antagonistide samaaegse manustamise soovitusel põhinevad füsioloogilistel alustel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus/ Meeste ja naiste kontratsepsioon

Pasopaniibi kasutamise kohta rasedatel piisavad andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Pasopaniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund vajab ravi pasopaniibiga. Kui pasopaniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub pasopaniibi saamise ajal, tuleb patsiendile selgitada võimalikke riske lootele.

Fertiilses eas naistele tuleb soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast viimast pasopaniibi annust ning pasopaniib-ravi ajal rasedusest hoidumist.

Pasopaniib-ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist tuleb meestel (sealhulgas vasektoomiaga meestel) seksuaalse vahekorra ajal kasutada kondoomi, et vältida seeläbi raseda või fertiilses eas partneri võimalikku kokkupuudet ravimiga.

Imetamine

Pasopaniibi ohutus imetamise ajal ei ole kindlaks tehtud. Ei ole teada, kas pasopaniib või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Puuduvad loomkatsete andmed pasopaniibi eritumise kohta loomade piima. Ei saa välistada ohtu rinnapiimatoidul lapsele. Pasopaniib-ravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Loomkatsed näitavad, et ravi pasopaniibiga võib mõjutada meeste ja naiste viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Votrient ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pasopaniibi farmakoloogiliste omaduste põhjal ei ole oodata ebasoodsat toimet nendele tegevustele. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, motoorseid ja kognitiivseid oskusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja pasopaniibi kõrvaltoimete profiili. Pearingluse, väsimuse ja nõrkuse esinemisel tuleb hoiduda autojuhtimisest ja masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kombineeritud andmeid kesksest neerurakulise kartsinoomi uuringust (VEG105192, n = 290), jätku-uuringust (VEG107769, n = 71), toetavast II faasi uuringust (VEG102616, n = 225) ja randomiseeritud, avatud, paralleelrühmadega III faasi samaväärsuse uuringust (VEG108844, n=557) hinnati osana pasopaniibi ohutuse ja talutavuse üldisest hindamisest (kokku n = 1149) neerurakulise kartsinoomiga isikutel (vt lõik 5.1).

Kombineeritud andmeid kesksest pehmete kudede sarkoomi (STS) uuringust (VEG110727, n=369) ja toetavast II faasi uuringust (VEG20002, n=142) hinnati osana pasopaniibi ohutuse ja talutavuse üldisest hindamisest (ohutuse kogupopulatsioon n=382) pehmete kudede sarkoomiga isikutel (vt lõik 5.1).

Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed neerurakulise kartsinoomi ja pehmete kudede sarkoomi uuringutes olid transitoorne isheemiline atakk, isheemiline insult, müokardi isheemia, müokardi- ja ajuinfarkt, kardiaalne düsfunktsioon, seedetrakti perforatsioon ja fistul, QT-intervalli pikenemine, *torsade de pointes* ning kopsu-, seedetrakti- ja ajuverejooks, kõiki kõrvaltoimeid kirjeldati vähem kui

1%-l ravi saanud patsientidest. Teised STS uuringutes teatatud olulised tõsised kõrvaltoimed, olid venoosse trombemboolia juhud, vasaku vatsakese düsfunktsioon ja pneumotooraks.

Surmaga lõppenud kõrvaltoimed, mis loeti võimalikult pasopaniibiga seotuks, olid seedetrakti verejooks, kopsuhemorraagia/hemoptüüs, maksafunktsiooni häired, sooleperforatsioon ja isheemiline insult.

Kõige sagedasemad erineva raskusastme kõrvaltoimed (mida esines vähemalt 10%-l patsientidest) neerurakulise kartsinoomiga ja pehmete kudede sarkoomiga patsientidel olid kõhulahtisus, juuste värvuse muutus, naha hüpopigmentatsioon, ekfoliatiivne lööve, hüpertensioon, iiveldus, peavalu, väsimus, isutus, oksendamine, maitsehäired, stomatiit, kehakaalu langus, valu,alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine.

Järgnevalt on MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi loetletud kõikide raskusastmete kõrvaltoimed, mida kirjeldati neerurakulise kartsinoomi ja pehmete kudede sarkoomiga patsientidel või turuletuleku järgsel perioodil. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kategooriad on määratud absoluutsete esinemissageduste järgi kliiniliste uuringute andmetes. Hinnatud on ka turuletuleku järgseid andmeid ravimi ohutuse ja talutavuse kohta kõikide pasopaniibi kliiniliste uuringute lõikes ja spontaansete teadete põhjal. Igas organsüsteemi klassis on sama esinemissagedusega kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabel 2 Neerurakulise kartsinoomi uuringutes (n = 1149) või turuletuleku järgsel perioodil kirjeldatud raviga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus (kõik raskus-astmed)	Kõrvaltoimed	Kõik raskus-astmed n (%)	3. raskus-aste n (%)	4. raskus-aste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Infektsioonid (koos neutropeeniaga või ilma) [†]	teadmata	teadmata	teadmata
	Aeg-ajalt	Igeme infektsioon	1 (<1%)	0	0
		Infektsioosne peritoniit	1 (<1%)	0	0
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Tuumori valu	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Trombotsütopeenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropeenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leukopeenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Aeg-ajalt	Polütsüteemia	6 (0,03%)	1	0
	Harv	Trombootiline mikroangiopaatia (sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom) [†]	teadmata	teadmata	teadmata

Endokriin-süsteemi häired	Sage	Hüpotüreoidism	83 (7%)	1 (<1%)	0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Sage	Hüpofosfateemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Dehüdratsioon	16 (1%)	5 (<1%)	0
Aeg-ajalt	Hüpomagneseemia	10 (<1%)	0	0	
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus	30 (3%)	0	0
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Maitsehäire ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Peavalu	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Sage	Pearinglus	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargia	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Paresteesia	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Perifeerne sensoorne neuropaatia	17 (1%)	0	0
	Aeg-ajalt	Hüpesteesia	8 (<1%)	0	0
		Transitoorne isheemiline atakk	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolentsus	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Tserebrovaskulaarne juhtum	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Isheemiline insult	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Harv	Pöörduv posterioorne entsefalopaatia / pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom [†]	teadmata	teadmata	teadmata
	Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine	19 (2%)	1 (<1%)
Aeg-ajalt		Võrkkesta irdumine [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Võrkkesta rebend [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ripsmete värvuse muutus	4 (<1%)	0	0
Südame häired	Aeg-ajalt	Bradükardia	6 (<1%)	0	0
		Müokardiinfarkt	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Südame düsfunktsioon ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Müokardi isheemia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Sage	Kuumahood	16 (1%)	0	0
		Venoosse trombemboolia juhud ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Õhetus	12 (1%)	0	0
	Aeg-ajalt	Hüpertensiivne kriis	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Verejooks	1 (<1%)	0	0

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninaverejooks	50 (4%)	1 (<1%)	0	
		Düsfoonia	48 (4%)	0	0	
		Düspnoe	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)	
		Veriröga	15 (1%)	1 (<1%)	0	
	Aeg-ajalt	Rinorröa	8 (<1%)	0	0	
		Kopsuverejooks	2 (<1%)	0	0	
		Pneumotooraks	1 (<1%)	0	0	
Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus/ pneumoniit†	teadmata	teadmata	teadmata		
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)	
		Iiveldus	386 (34%)	14 (1%)	0	
		Oksendamine	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)	
		Kõhuvalu ^a	139 (12%)	15 (1%)	0	
	Sage	Stomatiit	96 (8%)	4 (<1%)	0	
		Düspepsia	83 (7%)	2 (<1%)	0	
		Kõhupuhitus	43 (4%)	0	0	
		Meteorism	36 (3%)	2 (<1%)	0	
		Suuhaavandid	28 (2%)	3 (<1%)	0	
		Suukuivus	27 (2%)	0	0	
		Aeg-ajalt	Pankreatiit	8 (<1%)	4 (<1%)	0
			Pärasoole verejooks	8 (<1%)	2 (<1%)	0
	Veriöö		6 (<1%)	0	0	
	Seedetrakti verejooks		4 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Mustroo		4 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Sage iste		3 (<1%)	0	0	
	Pärakuverejooks		2 (<1%)	0	0	
	Jämesoole perforatsioon		2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Suuverejooks		2 (<1%)	0	0	
	Seedetrakti ülemise osa verejooks		2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Enterokutaanne fistul		1 (<1%)	0	0	
	Veriökse		1 (<1%)	0	0	
	Verejooks hemorroididest		1 (<1%)	0	0	
	Niudesoole perforatsioon		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
	Söögitoru verejooks		1 (<1%)	0	0	
	Retroperitoneaalne hemorraagia	1 (<1%)	0	0		
	Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Maksafunktsiooni häired			29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)	
Hepatotoksilisus			18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)	
Aeg-ajalt		Ikterus	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Ravimist põhjustatud maksakahjustus	2 (<1%)	2 (<1%)	0	
		Maksapuudulikkus	1 (<1%)	0	1 (<1%)	

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Juuste värvuse muutus	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopeetsia	130 (11%)	0	0
		Lööve	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Sage	Naha hüpopigmentatsioon	52 (5%)	0	0
		Naha kuivus	50 (4%)	0	0
		Sügelus	29 (3%)	0	0
		Erüteem	25 (2%)	0	0
		Naha depigmentatsioon	20 (2%)	0	0
		Liighigistamine	17 (1%)	0	0
	Aeg-ajalt	Küünte kahjustused	11 (<1%)	0	0
		Naha eksfoliatsioon	10 (<1%)	0	0
		Valgustundlikkusreaktsioon	7 (<1%)	0	0
		Erütematoosne lööve	6 (<1%)	0	0
		Nahakahjustus	5 (<1%)	0	0
		Makulaarne lööve	4 (<1%)	0	0
		Sügelev lööve	3 (<1%)	0	0
		Vesikulaarne lööve	3 (<1%)	0	0
		Generaliseerunud sügelus	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Generaliseerunud lööve	2 (<1%)	0	0
Papulaarne lööve		2 (<1%)	0	0	
Plantaarerüteem		1 (<1%)	0	0	
Lihaskoe kahjustused	Sage	Liigesvalu	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Lihaskoe valu	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Lihasspasmid	25 (2%)	0	0
	Aeg-ajalt	Skeetilihaste valu	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Neerude ja kuseteede häired	Väga sage	Proteinuuria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Aeg-ajalt	Verejooks kuseteedest	1 (<1%)	0	0
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Menorraagia	3 (<1%)	0	0
		Tupeverejooks	3 (<1%)	0	0
		Metrorraagia	1 (<1%)	0	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Sage	Limaskestapõletik	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asteenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Tursed ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Rindkerevalu	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Aeg-ajalt	Külmavärinad	4 (<1%)	0	0
		Limaskestakahjustus	1 (<1%)	0	0

Uuringud	Väga sage	Alaniinamino- transferaasi aktiivsuse suurenemine	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Aspartaatamino- transferaasi aktiivsuse suurenemine	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	Sage	Kaalulangus	96 (8%)	7 (<1%)	0	
		Vere bilirubiinisalduse suurenemine	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Vere kreatiniinisalduse suurenemine	55 (5%)	3 (<1%)	0	
		Lipaasisalduse suurenemine	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)	
		Valgevereliblede arvu langus ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres	36 (3%)	0	0	
		Amülaasisalduse suurenemine	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		Gamma- glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		Vererõhu tõus	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		Vere ureasisalduse suurenemine	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			Vere glükoosisalduse vähenemine	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine		7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine		7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Kõrvalekalded kilpnäärmefunktsiooni testides		3 (<1%)	0	0	
	Diastoolse vererõhu tõus		2 (<1%)	0	0	
	Süstoolse vererõhu tõus		1 (<1%)	0	0	

†Turuletulekjärgsel perioodil kirjeldatud raviga seotud kõrvaltoimed (spontaansed teated ja tõsised kõrvaltoimed kõikidest pasopaniibi kliinilistest uuringutest).

Järgmised terminid on kombineeritud:

^a Kõhuvalu, ülakõhuvalu ja alakõhuvalu

^b Tursed, perifeersed tursed, silma turse, piirdunud turse ja näo turse

^c Düspeesia, ageusia ja hüpegeusia

^d Valgevereliblede arvu vähenemine, neutrofiilide arvu vähenemine ja leukotsüütide arvu vähenemine

^e Söögiisu vähenemine ja isutus

^f Südame düsfunktsioon, vasaku vatsakese düsfunktsioon, südamepuudulikkus ja restriktiivne kardiomiopaatia

^g Venosse trombemboolia juhud, süvaveenide tromboos, kopsuemboolia ja tromboos

Ida-Aasia päritolu patsientidel on sagedamini täheldatud neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja palmaar-plantaarset erütrodüsesteesia sündroomi.

Tabel 3 Pehme kude sarkoomiga uuringutes kirjeldatud raviga seotud kõrvaltoimed (n=382)

Organsüsteemi klass	Esinemis-sagedus (kõik raskus-astmed)	Kõrvaltoimed	Kõik raskus-astmed n (%)	3. raskus-aste n (%)	4. raskus-aste n (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Igeme infektsioonid	4 (1%)	0	0
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Väga sage	Tuumori valu	121 (32%)	32 (8%)	0
Vere ja lümfisüsteemi häired^f	Väga sage	Leukopeenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombotsütopeenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropeenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Aeg-ajalt	Trombootiline mikroangiopaatia (sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur ja hemolüütilis-ureemiline sündroom)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Endokriinsüsteemi häired	Sage	Hüpotüreoidism	18 (5%)	0	0
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isu langus	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hüpoalbumineemia ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Sage	Dehüdratsioon	4 (1%)	2 (1%)	0
	Aeg-ajalt	Hüpomagneemia	1 (<1%)	0	0
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus	5 (1%)	1 (<1%)	0
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Düsgeusia	79 (21%)	0	0
		Peavalu	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Pearinglus	15 (4%)	0	0
	Aeg-ajalt	Unisus	3 (<1%)	0	0
		Paresteesia	1 (<1%)	0	0
		Ajuinfarkt	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine	15 (4%)	0	0
Südame häired	Sage	Südame düsfunktsioon	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Vasaku vatsakese düsfunktsioon	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradükardia	4 (1%)	0	0
	Aeg-ajalt	Müokardi infarkt	1 (<1%)	0	0

Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon	152 (40%)	26 (7%)	0
	Sage	Venoosse trombembolia juhud ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Kuumahood	12 (3%)	0	0
		Õhetus	4 (1%)	0	0
	Aeg-ajalt	Hemorraagia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninaverejooks	22 (6%)	0	0
		Düsfoonia	20 (5%)	0	0
		Düspnoe	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Köha	12 (3%)	0	0
		Pneumotooraks	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Luksumine	4 (1%)	0	0
		Kopsuverejooks	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Aeg-ajalt	Orofarüngeaalne valu	3 (<1%)	0	0
		Bronhiverejooks	2 (<1%)	0	0
		Rinorröa	1 (<1%)	0	0
		Hemoptüüs	1 (<1%)	0	0
	Harv	Interstitsiaalne kopsuhaigus/ pneumoniit [†]	teadmata	teadmata	teadmata
	Seedetrakti häired	Väga sage	Diarröa	174 (46%)	17 (4%)
Iiveldus			167 (44%)	8 (2%)	0
Oksendamine			96 (25%)	7 (2%)	0
Köhuvalu ^a			55 (14%)	4 (1%)	0
Stomatiit			41 (11%)	1 (<1%)	0
Sage		Köhuseina pingsus	16 (4%)	2 (1%)	0
		Suukuivus	14 (4%)	0	0
		Düspepsia	12 (3%)	0	0
		Suuverejooks	5 (1%)	0	0
		Soolegaasid	5 (1%)	0	0
		Päraku verejooks	4 (1%)	0	0
		Aeg-ajalt	Seedetraktiverejooks	2 (<1%)	0
Rektaalne verejooks		2 (<1%)	0	0	
Enterokutaanne fistul		1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Maoverejooks		1 (<1%)	0	0	
Veriroe		2 (<1%)	0	0	
Söögitoru verejooks		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Peritoniit		1 (<1%)	0	0	
Retroperitoneaalne verejooks		1 (<1%)	0	0	
Seedetrakti ülaosa verejooks		1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Niudesoole perforatsioon	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksafunktsiooni häired	2 (<1%)	0	1 (<1%)

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused	Väga sage	Juuksevärvuse muutus	93 (24%)	0	0
		Naha hüpopigmentatsioon	80 (21%)	0	0
		Eksfoliatiivne lööve	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Sage	Alopeetsia	30 (8%)	0	0
		Nahahäired	26 (7%)	4 (1%)	0
		Naha kuivus	21 (5%)	0	0
		Hüperhidroos	18 (5%)	0	0
		Küünte häired	13 (3%)	0	0
		Pruuritus	11 (3%)	0	0
		Erüteem	4 (1%)	0	0
	Aeg-ajalt	Nahahaavand	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Nahalööve	1 (<1%)	0	0
		Papulaarne lööve	1 (<1%)	0	0
		Valgustundlikkuse reaktsioonid	1 (<1%)	0	0
		Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom	2 (<1%)	0	0
Lihaskeskeleti ja sidekoeh kahjustused	Sage	Skeletilihaste valu	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Müalgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Lihasspasmid	8 (2%)	0	0
	Aeg-ajalt	Artralgia	2 (<1%)	0	0
Neerude ja kuseteedeh häired	Aeg-ajalt	Proteinuuria	2 (<1%)	0	0
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Tupeverejooks	3 (<1%)	0	0
		Menorraagia	1 (<1%)	0	0
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Sage	Turse ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Valu rindkeres	12 (3%)	4 (1%)	0
		Külmavärinad	10 (3%)	0	0
	Aeg-ajalt	Limaskestast põletik	1 (<1%)	0	0
Jõuetus		1 (<1%)	0	0	

Uuringud^h	Väga sage	Kehakaalu langus	86 (23%)	5 (1%)	0
	Sage	Kõrvalekalded kõrva, nina ja kurgu läbivaatusel	29 (8%)	4 (1%)	0
		Alaniinamino-transferaasi aktiivsuse suurenemine	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Vere kolesteroolisisalduse kõrvalekalded	6 (2%)	0	0
		Aspartaatamino-transferaasi aktiivsuse suurenemine	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Aeg-ajalt	Vere bilirubiinisisalduse suurenemine	2 (<1%)	0	0
		Aspartaatamino-transferaas	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alaniin-aminotransferaas	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Trombotsüütide arvu vähenemine	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemine	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Turuletulekujärgsel perioodil kirjeldatud raviga seotud kõrvaltoimed (spontaansed teated ja tõsised kõrvaltoimed kõikidest pasopaniibi kliinilistest uuringutest).

Järgmisi termineid on kombineeritud:

^a kõhuvalu, ülakõhuvalu ja seedetraktivalu

^b turse, perifeerne turse ja silmalau turse

^c enamus juhtudest oli palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom

^d Venosse trombemboolia juhud – kaasab süvaveenide tromboosi, kompsuemboli ja tromboosi mõisteid

^e Enamusel nendest juhtudest kirjeldatakse mukosiiti

^f Sagedused põhinevad laboratoorsete väärtuste tabelitel uuringust VEG110727 (N=240). Neid teatati uurija poolt kui kõrvaltoimetest, mis esinesid väiksema sagedusega kui need esinesid laboratoorsete väärtuste tabelis.

^g Kardialese düsfunktsiooni juhud – kaasavad ka vasaku vatsakese düsfunktsiooni, südamepuudulikkuse ja restriktiivse kardiomiopaatia

^h Sagedused põhinevad uurija poolt teatatud kõrvaltoimetele. Laboratoorsetest kõrvalekalletest teatati uurijate poolt kui kõrvaltoimetest, mis esinesid väiksema sagedusega kui need esinesid laboratoorsete väärtuste tabelis.

Ida-Aasia päritolu patsientidel on sagedamini täheldatud neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja palmaar-plantaarset erütrodüsesteesia sündroomi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on hinnatud pasopaniibi kuni 2000 mg annuseid. 3. raskusastme väsimust (annust limiteeriv toksilisus) ja 3. raskusastme hüpertensiooni täheldati kumbagi ühel patsiendil kolmest, kes said vastavalt 2000 mg ja 1000 mg ööpäevas.

Pasopaniibil spetsiifilist antidooti ei ole ning üleannustamise ravi peab hõlmama üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakvastased, teised kasvajakvastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE11

Toimemehhanism

Pasopaniib on suu kaudu manustatav, tugevatoimeline vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptorite (VEGFR)-1, -2 ja -3, trombotsüütidest pärineva kasvufaktori (PDGFR)- α ja - β ning tüviraku faktori retseptori (c-KIT) türosiinkinaasi inhibiitor (TKI) IC₅₀ väärtustega vastavalt 10, 30, 47, 71, 84 ja 74 nM. Prekliinilistes uuringutes inhibeeris pasopaniib rakkudes annusest sõltuvalt VEGFR-2, c-Kit ja PDGFR- β retseptorite ligandi poolt indutseeritud autofosforüülimist. *In vivo* inhibeeris pasopaniib VEGF-indutseeritud VEGFR-2 fosforüülimist hiire kopsudes, angiogeneesi erinevatel loomamudelitel ning mitme inimese tuumori ksenograafi kasvu hiirtel.

Farmakogenoomika

31 kliinilise uuringu, kus pasopaniibi kasutati kas monoteerapiana või kombinatsioonis teiste ravimitega, farmakogeneetilise metaanalüüsi andmete kohaselt esines ALAT >5 x ULN (NCI CTC 3. raskusaste) 19%-l HLA-B*57:01 geenialleeliga patsientidest ning 10%-l geenialleelita patsientidest. Vastavas andmekogus kandis 133/2235 (6%) patsientidest HLA-B*57:01 geenialleeli (vt lõik 4.4).

Kliinilised uuringud

Neerurakuline kartsinoom (RCC)

Pasopaniibi ohutust ja efektiivsust neerurakulise kartsinoomi ravis hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus. Lokaalselt kaugelearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise kartsinoomiga patsiendid (N = 435) randomiseeriti saama pasopaniibi 800 mg üks kord päevas või platseebot. Uuringu esmane eesmärk oli hinnata ja võrrelda kahte ravirühma progressioonivaba elulemuse (PFS) suhtes ning teisene põhiline tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Muudeks eesmärkideks oli hinnata üldist ravivastuse määra ja ravivastuse kestust.

Selles uuringus kokku osalenud 435 patsiendist 233 ei olnud varem ravi saanud ning 202 olid teise ravivaliku patsiendid, kes olid saanud ühte eelnevat IL-2 või INF α -baseeruvat ravi. Sooritusvõime (ECOG) oli sarnane pasopaniibi ja platseebo gruppides (ECOG 0: 42% vs. 41%, ECOG 1: 58% vs. 59%). Enamusel patsientidest olid kas soodsad (39%) või vahepealsed (54%) MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*) / Motzeri prognostilised faktorid. Kõikidel patsientidel oli heledarakuline histoloogia või valdavalt heledarakuline histoloogia. Ligikaudu pooltel kõikidest patsientidest oli haigusest haaratud kolm või enam organit ning enamikel patsientidel olid ravieelselt metastaasid kopsudes (74%) ja/või lümfisõlmedes (54%).

Sarnane arv patsiente kummaski grupis ei olnud varem ravi saanud või olid saanud eelnevat ravi tsütokiiniga (53% ja 47% pasopaniibi grupis, 54% ja 46% platseebogrupis). Eelnevalt tsütokiiniga ravitud alagrupis olid enamik (75%) saanud interferoonil baseeruvat ravi.

Sarnasele arvule kummagi grupi patsientidest oli tehtud eelnev nefrekroomia (89% ja 88% vastavalt pasopaniibi- ja platseebogrupis) ja/või nad olid saanud eelnevat kiiritusravi (22% ja 15% vastavalt pasopaniibi- ja platseebogrupis).

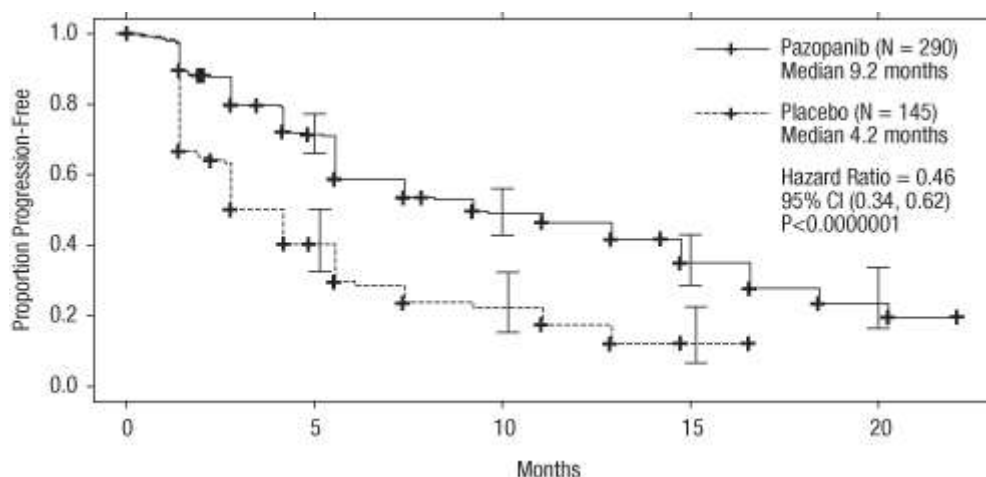
Esmase tulemusnäitaja – progressioonivaba elulemuse – esmane analüüs põhineb haiguse sõltumatul radioloogilisel hinnangul kogu uuringupopulatsioonis (varem ravi mittesaanud ja eelnevalt tsütokiiniga ravitud patsiendid).

Tabel 4 Üldised efektiivsuse tulemused RCC näidustusel sõltumatu hinnangu alusel (VEG105192)

Tulemusnäitajad/ uuringupopulatsioon	Pasopaniib	Platseebo	HR (95% CI)	P-väärtus (ühepoolne)
PFS Üldine* ITT Mediaan (kuud)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Ravivastuse määr % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

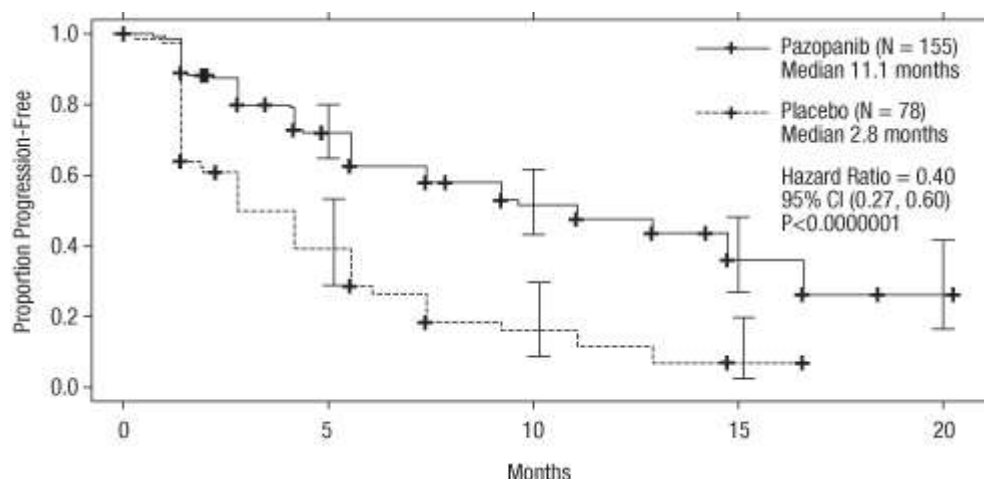
HR = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsuse alusel; PFS = progressioonivaba elulemus. * - Varem ravi mittesaanud ja eelnevalt tsütokiiniga ravitud patsiendid.

Joonis 1 Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver kogupopulatsiooni (varem ravi mittesaanud ja eelnevalt tsütokiiniga ravitud patsientide) sõltumatu hinnangu alusel (VEG105192)



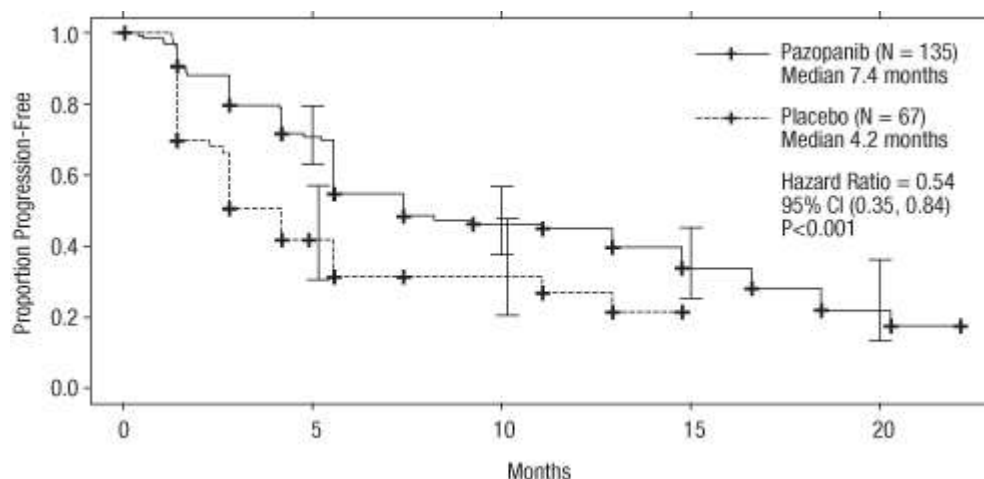
x-telg; kuud, y-telg; progressioonivabade patsientide osakaal, Pasopaniib — (N = 290) mediaan 9,2 kuud; platseebo ----- (N = 145) mediaan 4,2 kuud; riskitiheduste suhe = 0,46, 95% CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Joonis 2 Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver varem ravi mittesaanud patsientide sõltumatu hinnangu alusel (VEG105192)



x-telg; kuud, y-telg; progressioonivabade patsientide osakaal, Pasopaniib — (N = 155) mediaan 11,1 kuud; platseebo ----- (N = 78) mediaan 2,8 kuud; riskitiheduste suhe = 0,40, 95% CI (0,27; 0,60), P <0,0000001

Joonis 3 Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver eelnevalt tsütokiiniga ravitud patsientide sõltumatu hinnangu alusel (VEG105192)



x-telg; kuud, y-telg; progressioonivabade patsientide osakaal, Pasopaniib — (N = 135) mediaan 7,4 kuud; platseebo ----- (N = 67) mediaan 4,2 kuud; riskitiheduste suhe = 0,54, 95% CI (0,35; 0,84), P <0,001

Ravile reageerinud patsientidel oli sõltumatu hinnangu alusel keskmine ravivastuse saavutamiseni kulunud aeg 11,9 nädalat ja keskmine ravivastuse kestus 58,7 nädalat (VEG105192).

Keskmine üldine elulemus uuringuplaani järgi määratletud lõpliku elulemusanalüüsi andmete põhjal oli 22,9 kuud ja 20,5 kuud [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] vastavalt pasopaniibi ja platseebo grupi randomiseeritud patsientide puhul. Üldise elulemuse tulemustes võib esineda kõrvalekaldeid, sest 54% platseebogrupi patsientidest said pärast haiguse progresseerumist selle uuringu jätkuosas samuti pasopaniibi. Kuuskümmend kuus protsenti platseebogrupi patsientidest said uuringujärgset ravi, vastav näitaja pasopaniibi saanud patsientidel oli 30%.

Üldise elukvaliteedi osas (EORTC QLQ-C30 ja EuroQoL EQ-5D) ei täheldatud statistilisi erinevusi ravigruppide vahel.

II faasi uuringus, kus osales 225 lokaalselt retsidiveerinud või metastaatilise heledarakulise neerurakulise kartsinoomiga patsienti, oli sõltumatu hinnangu alusel objektiivse ravivastuse määr 35% ja ravivastuse keskmine kestus 68 nädalat. Keskmine progressioonivaba elulemus oli 11,9 kuud.

Pasopaniibi ohutust, efektiivsust ja elukvaliteeti võrreldes sunitiniibiga hinnati randomiseeritud, avatud, paralleelrühmadega III faasi samaväärsuse uuringus (VEG108844).

Uuringus VEG108844 randomiseeriti lokaalselt kauglearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise kartsinoomiga patsiendid (N = 1110), kes ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi, saama pasopaniibi 800 mg üks kord päevas pidevalt või sunitiniibi 50 mg üks kord päevas 6-nädalaste tsükklitena (4 nädalat ravi, millele järgnes 2 ravivaba nädalat).

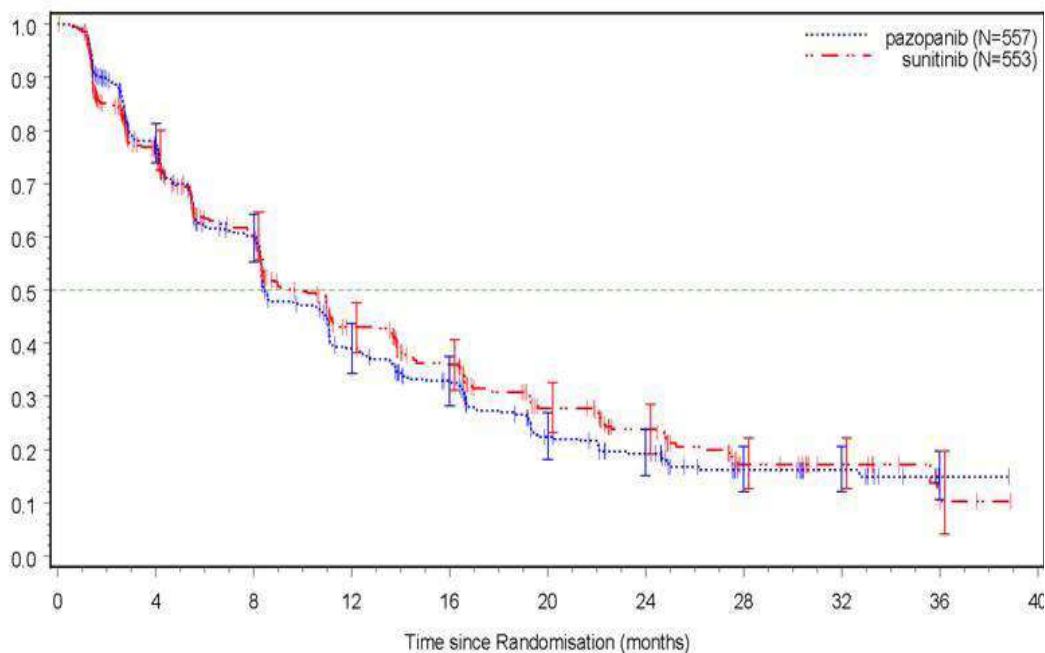
Selle uuringu esmane eesmärk oli hinnata ja võrrelda progressioonivaba elulemust pasopaniibi ja sunitiniibiga ravitud patsientidel. Demograafilised andmed olid sarnased ravirühmade vahel. Haigustunnused esmase diagnoosimise ja skriiningu ajal olid ravirühmade vahel tasakaalus; enamusel patsientidest oli heledarakuline histoloogia ja haiguse IV staadium.

VEG108844 saavutas esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elulemus) ja demonstreeris pasopaniibi samaväärsust sunitiniibiga, sest riskisuhte 95% usaldusvahemiku ülempiir oli väiksem uuringuplaani järgi määratletud samaväärsuse piirist 1,25. Tabelis 5 on toodud kokkuvõtte üldistest efektiivsuse tulemustest.

Tabel 5 Üldised efektiivsuse tulemused (VEG108844)

Tulemusnäitaja	Pasopaniib N = 557	Sunitiniib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Üldine			
Mediaan (kuud) (95% CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Üldine elulemus			
Mediaan (kuud) (95% CI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = riskitiheduste suhe; PFS = progressioonivaba elulemus; ^a P-väärtus = 0.245 (kahepoolne)			

Joonis 4 Progressioonivaba elumuse Kaplan-Meieri kõver kogupopulatsiooni sõltumatu hinnangu alusel (VEG108844)



Progressioonivaba elumuse alagrupi analüüsid viidi läbi 20 demograafilise ja prognostilise teguri kohta. 95% usaldusvahemikud hõlmavad kõikide alagruppide puhul riskitiheduste suhet 1. Nendest 20 alagrupist kolmes väikseimas ületas riskisuhte punkthinnang väärtust 1,25; st uuritavatel, kellele ei olnud eelnevalt tehtud nefrektoomiat (n=186, HR=1,403, 95% CI (0,955; 2,061)), kellel oli uuringueelne LDH >1,5 x ULN (n=68, HR=1,72, 95% CI (0,943; 3,139)) ja MSKCC: ebasoodne risk (n=119, HR=1,472, 95% CI (0,937; 2,313)).

Pehme kudedesarkoom (STS)

Pasopaniibi efektiivsust ja ohutust STS ravis hinnati keskses randomiseeritud topeltpimedas platseebkontrolliga multitsentrilises uuringus (VEG110727). Kokku randomiseeriti 369 kaugelearenenud STS'ga patsienti saama 1 kord päevas 800 mg pasopaniibi või platseebot. Oluline, et uuringusse kaasati ainult teatud histoloogilise alatüübiga STS patsiendid, seetõttu on pasopaniibi efektiivsus ja ohutus kindlaks tehtud nendel STS alatüüpidel ja pasopaniibiga ravi peaks piirduma nende STS alatüüpidega.

Uuringusse kaasati järgmised kasvajatüübid:

Fibroplastiline (täiskasvanute fibrosarkoom, müksofibrosarkoom, skleroseeriv epitelioidne fibrosarkoom, pahaloomuline soliid-fibroosne tuumor), niinimetatud fibrohistiotsütaarne (pleomorfne pahaloomuline fibroosne histiotsütoom [MFH], suurerakuline MFH, põletikuline MFH), leiomüosarkoom, pahaloomuline glomustuumor, skeletilihaste (pleomorfne ja alveolaarne rabdomüosarkoom), vaskulaarne (epitelioidne hemangioendoteliom, angiosarkoom), täpsustamata diferentseerumisastmega (sünoviaalne, epitelioidne, alveolaarne pehme osa, selgerakuline, desmoplastiline väike-ümarrakuline, ekstrarenaalne rabdoid, pahaloomuline mesenhüoom, PECoom, intima sarkoom), pahaloomulised perifeerse närviümbrise tuumorid, täpsustamata (NOS) diferentseerumata pehme kudede sarkoomid ja teist tüüpi sarkoomid (mida ei ole loetletud välistamiskriteeriumide all).

Järgmised kasvajatüübid välistasid uuringusse kaasamise

Adipotsüütne sarkoom (kõik alatüübid), kõik rabdomüosarkoomid, mis ei olnud alveolaarsed või pleomorfsed, kondrosarkoom, osteosarkoom, Ewingi tuumorid/primitiivsed neuroektodermaalsed tuumorid (PNET), GIST, *dermofibromatosis sarcoma protuberans*, põletikuline müofibroplastiline sarkoom, pahaloomuline mesoteliom ja segatüüpi mesodermaalsed emaka tuumorid.

Adipotsüütse sarkoomi patsiente ei kaasatud peamisesse III faasi uuringusse, kuna eelnevas II faasi

uuringus (VEG20002) ei saavutatud pasopaniibiga vajalikku aktiivsust (PFS 12. nädalal), mis oli eelduseks edasisteks kliinilisteks uuringuteks.

Teised VEG110727 uuringusse kaasamise tingimused olid: histoloogiliselt kõrge või keskmise astme pahaloomuline STS ja haiguse progressioon metastaatilise haiguse ravi 6 kuu jooksul või haiguse taasteke 12 kuu jooksul pärast (neo) -/adjuvantravi.

98% isikutest said eelnevalt doksorubitsiini, 70% said eelnevalt ifosfamiidi ning 65% isikutest olid enne uuringusse kaasamist saanud vähemalt kolme või enamat kemoterapeutikumi.

Patsiendid jaotati algtasemel WHO tulemuslikkuse staatuse faktorite alusel (WHO PS) (0 või 1) ja kaugelearenenud haiguse eelneva süsteemse ravi liinide hulga järgi (0 või 1 vs. 2+) rühmadesse. Igas ravigrupis oli kergelt suurem protsent isikuid, kes olid kaugelearenenud haiguse eelneva ravi liinide 2+ rühmas (vastavalt 58% platseeborühmas ja 55% pasopaniibi ravirühmas) võrreldes kaugelearenenud haiguse eelneva ravi liinide 0 või 1 rühmadega (vastavalt 42% platseeborühmas ja 45% pasopaniibi ravirühmas). Isikute jälgimise mediaanaeg (defineeriti kui aega randomiseerimisest viimase kontakti või surma kuupäevani) oli mõlemas ravirühmas sarnane (9,36 kuud platseeborühmas [vahemik 0,69 kuni 23,0 kuud] ja 10,04 kuud pasopaniibi rühmas [vahemik 0,2 kuni 24,3 kuud]).

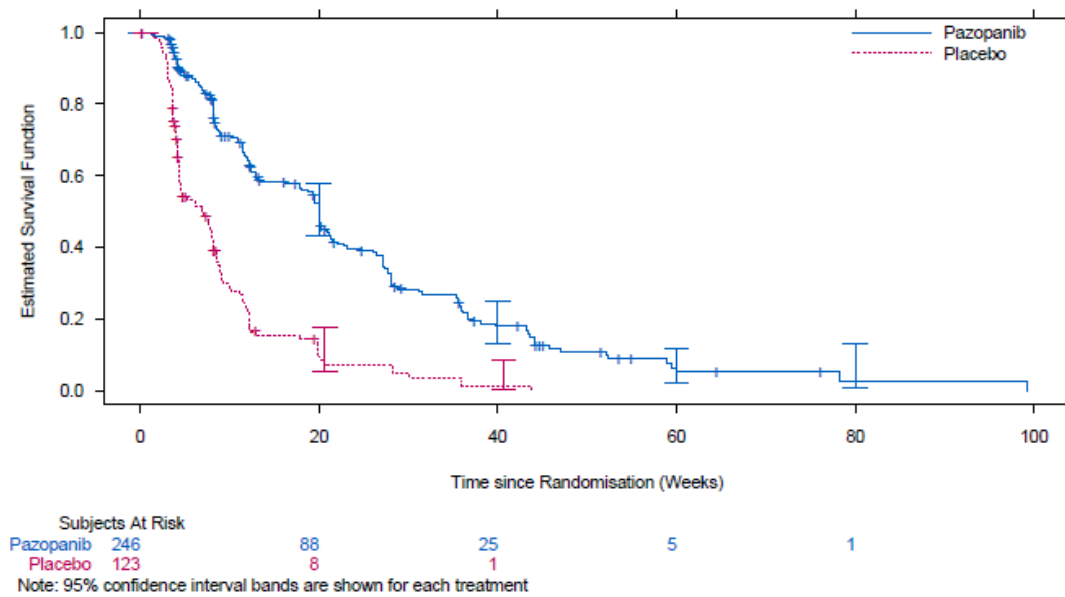
Uuringu esmane eesmärk oli progressioonivaba elulemus (PFS, sõltumatu radioloogiline hinnang); teisene tulemusnäitaja sisaldas üldist elulemust (OS), üldist ravivastust ja ravivastuse kestvust.

Tabel 6 Üldised efektiivsuse tulemused STS näidustusel sõltumatu hinnangu alusel (VEG110727)

Tulemusnäitajad / uuringu populatsioon	Pasopaniib	Platseebo	HR (95% CI)	P väärtus (kahepoolne)
PFS				
Üldine ITT Mediaan (nädalad)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomiösarkoom Mediaan (nädalad)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Sünoviaalse sarkoomi alagrupid Mediaan (nädalad)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
‘Teised STS’ alagrupid Mediaan (nädalad)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
Üldine ITT Mediaan (nädalad)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomiösarkoom Mediaan (nädalad)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Sünoviaalse sarkoomi alagrupid Mediaan (nädalad)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
‘Teised STS’ alagrupid Mediaan (nädalad)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Ravivastuse määr (CR+PR) % (95% CI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Ravivastuse kestus Mediaan (nädalad) (95% CI)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = riskitiheduste suhe; ITT = ravikavatsuse alusel; PFS = progressioonivaba elulemus; CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus. OS = üldine elulemus * Üldist elulemust vastavatele STS histoloogilistele alagruppidele (leiomiösarkoom, sünoviaalne sarkoom ja „teised“ STS) tuleb tõlgendada ettevaatusega, kuna isikute arv on väike ja usaldusvahemik lai				

Uurijapoolse hinnangu alusel täheldati sarnast paranemist PFSi osas pasopaniibi rühmas võrreldes platseeborühmaga (üldise ITT populatsioonis HR: 0,39; 95% CI, 0,30 kuni 0,52, p <0,001).

Joonis 5 Progressioonivaba elumuse Kaplan-Meieri kõver STS näidustuse puhul sõltumatu hinnangu alusel (VEG110727)



Üldise elumuse (OS) osas ei täheldatud kahe ravirühma vahel olulist erinevust lõplikus üldise elumuse analüüsis, mis tehti pärast 76% (280/369) juhtude ilmumist (HR 0,87, 95% CI 0,67; 1,12 p=0,256).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Votrientiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neeru ja neeruvaagna kartsinoomi korral (väljaarvatud nefroblastoom, nefroblastomatoos, selgerakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom, neeru medullaarne kartsinoom ja neeru rabdoidtuumor) (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Votrientiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta rabdomüosarkoomi või pehmete kudede mitte-rabdomüosarkoomi sarkoomi ja Ewingi sarkoomi perekonda kuuluvate tuumorite korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pasopaniibi ühekordse 800 mg annuse suukaudsel manustamisel soliidtuumoritega patsientidele saabus maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ keskmiselt 3,5 tunni möödudes (vahemik 1,0...11,9 tundi) ja $AUC_{0-\infty}$ oli ligikaudu $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Igapäevasel annustamisel suureneb AUC_{0-T} 1,23...4 korda.

Pasopaniibi 800 mg ületavate annuste puhul ei ilmnenu AUC või C_{max} väärtuste ühesugust suurenemist.

Pasopaniibi süsteemne ekspositsioon suureneb koos toiduga manustamisel. Pasopaniibi manustamisel koos suure või väikese rasvasisaldusega einega suurenevad AUC ja C_{max} väärtused ligikaudu kaks korda. Seetõttu tuleb pasopaniibi manustada vähemalt kaks tundi pärast sööki või vähemalt üks tund enne sööki (vt lõik 4.2).

Pasopaniibi 400 mg purustatud tableti manustamisel suurenesid $AUC_{(0-72)}$ 46% ja C_{max} ligikaudu 2 korda ning t_{max} vähenes umbes 2 tundi võrreldes terve tableti manustamisega. Need tulemused

näitavad, et pasopaniibi biosaadavus ja suukaudse imendumise kiirus suurenevad purustatud tableti manustamisel terve tableti manustamisega võrreldes (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Pasopaniibi seonduvus inimese plasmavalkudega *in vivo* ületas 99% ning vahemikus 10...100 µg/ml ei sõltunud see kontsentratsioonist. *In vitro* uuringud näitavad, et pasopaniib on P-gp ja BCRP substraat.

Biotransformatsioon

In vitro uuringute tulemused näitasid, et pasopaniibi metabolismi vahendab peamiselt CYP3A4, vähemal määral ka CYP1A2 ja CYP2C8. Pasopaniibi neli põhimetaboliiti moodustavad ainult 6% ekspositsioonist plasmas. Üks metaboliitidest inhibeerib VEGF-stimuleeritud inimese nabaveeni endoteelirakkude proliferatsiooni pasopaniibiga sarnase tugevusega, ülejäänud on 10...20 korda vähem aktiivsed. Seetõttu sõltub pasopaniibi aktiivsus peamiselt lähteühendi ekspositsioonist.

Eritumine

Pasopaniibi eliminatsioon on aeglane keskmise poolväärtusajaga 30,9 tundi pärast soovitatud annuse 800 mg manustamist. Ravim eritub peamiselt roojaga, neerude kaudu eritub alla 4% manustatud annusest.

Patsientide erigrupid

Neerukahjustus

Tulemused näitavad, et uriiniga eritub muutumatul kujul pasopaniibi ja metaboliitidena alla 4% suu kaudu manustatud pasopaniibi annusest. Populatsiooni farmakokineetilise modelleerimise tulemused (andmed uuritavatel kreatiniini kliirensi algväärtustega 30,8...150 ml/min) näitasid, et neerukahjustusel ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju pasopaniibi farmakokineetikale. Annust ei ole vaja muuta patsientidel kreatiniini kliirensiga üle 30 ml/min. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kelle kreatiniini kliirens on alla 30 ml/min, sest puudub pasopaniibi kasutamise kogemus nendel patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Kerge

Maksanäitajate kergete kõrvalekalletega patsientidel (defineeritakse kui normaalset bilirubiinisaldust ja ükskõik millise raskusega ALAT aktiivsuse suurenemist või bilirubiinisalduse suurenemist kuni 1,5 x üle normivahemiku ülempiiri (ULN) hoolimata ALAT väärtusest) on pasopaniibi keskmised püsiseisundi C_{max} ja $AUC_{(0-24)}$ väärtused pärast 800 mg üks kord päevas manustamist sarnased normaalse maksatalitlusega patsientidel täheldatud keskmiste tulemustega (vt tabel 7). 800 mg üks kord ööpäevas on pasopaniibi soovitatav annus patsientidele, kellel esinevad maksafunktsiooni testides kerged kõrvalekalded (vt lõik 4.2).

Mõõdukas

Mõõduka maksakahjustusega (defineeritakse kui bilirubiinisalduse suurenemist >1,5 x kuni 3 x ULN hoolimata ALAT väärtustest) patsientidel oli pasopaniibi maksimaalne talutav annus 200 mg pasopaniibi üks kord ööpäevas. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel moodustasid keskmised püsiseisundi C_{max} ja $AUC_{(0-24)}$ väärtused pärast 200 mg pasopaniibi üks kord päevas manustamist ligikaudu 44% ja 39% vastavatest keskmistest väärtustest, mida täheldati normaalse maksafunktsiooniga patsientidel pärast 800 mg üks kord päevas manustamist (vt tabel 7).

Ohutuse ja talutavuse andmete alusel tuleb mõõduka maksakahjustusega patsientidel annust vähendada 200 mg-ni üks kord päevas (vt lõik 4.2).

Raske

Raske maksakahjustusega patsientidel moodustasid keskmised püsiseisundi C_{max} ja $AUC_{(0-24)}$ väärtused pärast 200 mg pasopaniibi üks kord päevas manustamist ligikaudu 18% ja 15% vastavatest keskmistest väärtustest, mida täheldati normaalse maksafunktsiooniga patsientidel pärast 800 mg üks kord päevas manustamist. Ekspositsiooni languse ja piiratud maksafunktsiooni reservi alusel ei ole raske maksakahjustusega (defineeritakse kui üldbilirubiini sisaldust $>3 \times ULN$ hoolimata ALAT väärtusest) patsientidel pasopaniibi kasutamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Tabel 7 Pasopaniibi keskmised püsiseisundi farmakokineetilised näitajad maksakahjustusega patsientidel.

Grupp	Uuritud annus	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)	Soovitatav annus
Normaalne maksafunktsioon	800 mg OD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OD
Kerge maksakahjustus	800 mg OD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OD
Mõõdukas maksakahjustus	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OD
Raske maksakahjustus	200 mg OD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ei soovitata

OD – üks kord ööpäevas

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pasopaniibi prekliinilist ohutusprofiili hinnati hiirtel, rottidel, küülikutel ja ahvidel. Korduva manustamise uuringutes närilistel on erinevates kudedes (luud, hambad, küünevallid, suguelundid, vereloomekoed, neerud ja pankreas) täheldatud toimed seotud VEGFR inhibeerimisega ja/või VEGF signaalsüsteemide katkestamisega; enamik neist toimetest ilmnes madalamate kui kliiniliselt saavutatavate plasma ekspositsiooni väärtuste puhul. Muud täheldatud toimed on kaalulangus, kõhulahtisus ja/või haigestumus kas sekundaarselt paiksetele seedetrakti toimetele, mida põhjustas ravimi suur lokaalne ekspositsioon limaskestal (ahvid), või farmakoloogilistele toimetele (närilised). Proliferatiivsed muutused maksas (eosinofiilsed kolded ja adenoom) ilmnesid emastel hiirtel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 2,5 korda suuremad inimestel saavutatavast ekspositsioonist AUC alusel.

Juveniilse toksilisuse uuringutes, kus rottidele manustati enne võõrutamist pasopaniibi *post partum* 9. päevast kuni 14. päevani, põhjustas pasopaniib suuremat ja ebanormaalset organite kasvu/küpsemist (neerud, kopsud, maks ja süda) annustes, mis täiskasvanud inimeste AUC põhjal olid umbes 0,1 korda kliinilisest annusest. Kui rottidele manustati pärast võõrutamist pasopaniibi *post partum* 21. päevast kuni 62. päevani, olid toksikoloogilised leiud sarnased täiskasvanud rottidel täheldatutega võrreldavas ekspositsioonis. Pediaatrilistel patsientidel on suurem risk luu ja hammaste defektideks võrreldes täiskasvanutega, kuna need muutused, sh kasvu pärssimine (lühenenud jäsemed), nõrgad luud ja hammaste deformatsioonid ilmnesid noortel rottidel annuses $\geq 10 \text{ mg/kg/päevas}$ (täiskasvanud inimeste AUC põhjal vastab umbes 0,1...0,2-kordsele kliinilisele ekspositsioonile) (vt lõik 4.4).

Reproduktiivsed ja teratogeensed toimed ning toime fertiilsusele

Rottidele ja küülikutele manustatuna oli pasopaniib embrüotoksiline ja teratogeenne ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid enam kui 300 korda madalamad inimestel saavutatavast ekspositsioonist (AUC alusel). Toimed hõlmasid emasloomade viljakuse langust, suurenenud implantatsiooni eelset ja järgset kaotust, varajast resorptsiooni, embrüo surma, loote kehakaalu langust ning kardiovaskulaarseid vääringuid. Närilistel on täheldatud ka kollaskeha vähenemist, tsüstide sagenemist ja munasarjade atroofiat. Isaste rottide fertiilsuse uuringus ei täheldatud toimet paaritumisele ega viljakusele, kuid täheldati munandite ja munandimanuste kaalu langust koos seemnerakkude tootmise, liikuvuse ja kontsentratsiooni vähenemisega munandites ja munandimanustes, mida täheldati ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 0,3 korda suuremad

inimestel saavutatavast ekspositsioonist AUC alusel.

Genotoksilisus

Genotoksilisuse testides (Amesi test, inimese perifeersetes lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni test ning rottide *in vivo* mikronukleuste test) ei põhjustanud pasopaniib geneetilist kahjustust. Pasopaniibi tootmise sünteetiline vaheprodukt, mida leidub väikestes kogustes ka ravimpreparaadis, ei olnud Amesi testis mutageenne, kuid oli genotoksiline hiire lümfoomitestis ja *in vivo* hiire mikronukleuste testis.

Kartsinogeensus

Pasopaniibi kaheaastases kartsinogeensusuuringus täheldati hiirtel maksa adenoomide esinemise suurenemist ning rottidel kaksteistsõrmiksoole adenokartsinoomide esinemise suurenemist. Arvestades närilistespetsiifilist patogeneesi ja leidude tekkemehhanismi, ei peeta suurenenud kartsinogeensusuure riski oluliseks pasopaniibi patsientide puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K30)
Naatriumtärklisglükolaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Punane raudoksiid (E172)
Makrogool 400
Polüsorbaat 80
Titaandioksiid (E171)

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon (K30)
Naatriumtärklisglükolaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 400
Polüsorbaat 80
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüpropüleenist lastekindla korgiga HDPE pudelid, mis sisaldavad 30 või 90 tabletti.

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Polüpropüleenist lastekindla korgiga HDPE pudelid, mis sisaldavad 30 või 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. juuni 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. jaanuar 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Ühendkuningriik

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Hispaania

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ühendkuningriik

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamine jäävad samasse ajavahemikku, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pazopanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg pasopaniibi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/628/001
EU/1/10/628/002

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

votrient 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT – 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pazopanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg pasopaniibi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/628/001

30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/628/002

90 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP – 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pazopanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg pasopaniibi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/628/003
EU/1/10/628/004

30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

votrient 400 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT – 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Pazopanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg pasopaniibi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 õhukese polümeerikattega tabletti

60 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pasopaniib (*Pazopanibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Votrient ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Votrienti võtmist
3. Kuidas Votrienti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Votrienti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Votrient ja milleks seda kasutatakse

Votrient on sellist tüüpi ravim, mida nimetatakse *proteiini kinaasi inhibiitoriks*. Ravim blokeerib kasvajakasvude kasvu ja levikut osalevate valkude aktiivsuse.

Votrienti kasutatakse täiskasvanutel:

- kauglearenenud või teistesse organitesse levinud neeruvähi raviks.
- teatud tüüpi keha tugikudesid haarava pehmete kudede sarkoomi raviks. See võib tekkida lihastes, veresoontes, rasvkoes või teistes kudedes, mis toetavad, ümbritsevad või kaitsevad organeid.

2. Mida on vaja teada enne Votrienti võtmist

Ärge võtke Votrienti

- **kui olete pasopaniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Votrienti võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui te põete **südamehaigust**.
- kui te põete **maksahaigust**.
- kui teil on olnud **südamepuudulikkus või südameinfarkt**.
- kui teil on olnud varasemalt **kopsu kokkulangemine**.
- kui teil on olnud probleeme **verejooksude, verehüüvete või arterite ahenemisega**.
- kui teil on olnud **mao- või sooleprobleeme**, nagu *perforatsioon* (mulgustus) või *fistul* (ebanormaalsete ühenduste teke sooleosade vahel).
- kui teil on **kilpnäärme probleeme**.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **rääkige sellest oma arstile**. Arst otsustab, kas Votrient on teile sobiv ravim. Te võite vajada **lisaanalüüse** südame- ja maksatalitluse kontrollimiseks.

Kõrge vererõhk ja Votrient

Votrient võib põhjustada vererõhu tõusu. Teie vererõhku kontrollitakse enne Votrienti võtmist ja ravimi võtmise ajal. Kui teil on kõrge vererõhk, ravitakse teid vererõhku langetavate ravimitega.

- **Teavitage oma arsti** sellest, kui teil on kõrge vererõhk.

Kui teile on plaanis teha operatsioon

Arst lõpetab ravi Votrientiga vähemalt 7 päeva enne operatsiooni, sest ravim võib mõjutada haavaparanemist. Ravi alustatakse uuesti siis, kui haav on piisavalt paranenud.

Seisundid, millele on vaja tähelepanu pöörata

Votrient võib muuta mõned haigusseisundid halvemaks või põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Votrienti võtmise ajal peate tähelepanu pöörama teatud sümptomitele, et vähendada riski võimalike probleemide tekkeks. Vt **lõik 4**.

Lapsed ja noorukid

Votrienti ei soovitata kasutada alla 18-aastastel inimestel. Veel ei ole teada, kui hästi ravim selles vanuserühmas toimib. Veelgi enam, seda ei tohi kasutada alla 2-aastastel lastel ohutusprobleemide tõttu.

Muud ravimid ja Votrient

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid ja taimseid preparaate.

Mõned ravimid võivad mõjutada Votrienti toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Votrient võib mõjutada ka teatud teiste ravimite toimet. Nendeks on:

- klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, rifampitsiin, telitromütsiin, vorikonasool (kasutatakse **infektsioonide raviks**).
- atazanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir (kasutatakse **HIV raviks**).
- nefasodoon (kasutatakse **depressiooni raviks**).
- simvastatiin ja võimalikult teised statiinid (kasutatakse **vere suurenenud kolesteroolisisalduse vähendamiseks**).
- **maohappesust vähendavad ravimid**. Seda tüüpi ravim, mida te võtate maohappesuse vähendamiseks (nt prootonpumba inhibiitor, H₂-antagonistid või antatsiidid), võib mõjutada seda, kuidas Votrienti manustatakse. Palun pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Kui te võtate mõnda nendest ravimitest, **teavitage sellest oma arsti** või apteekrit.

Votrient koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Votrienti koos toiduga, sest see mõjutab ravimi imendumist. Võtke ravimit vähemalt kaks tundi pärast sööki või üks tund enne sööki (vt lõik 3).

Votrienti ravi ajal **ei tohi juua greibimahla**, sest selle tagajärjel võib suureneda võimalus kõrvaltoimete tekkeks.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Votrienti ei soovitata kasutada raseduse ajal. Votrienti toime raseduse ajal on teadmata.

- **Teavitage oma arsti sellest, kui olete rase** või planeerite rasedust.
- **Kasutage** Votrienti võtmise ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõppu raseduse vältimiseks **usaldusväärset rasestumisvastast meetodit**.
- **Kui peaksite ravi ajal rasestuma**, teavitage sellest oma arsti.

Votrienti võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Votrientis sisalduvad koostisained erituvad rinnapiima. Rääkige sellest oma arstiga.

Votrienti ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast viimase annuse manustamist tuleb **meestel** (sealhulgas vasektoomiaga meestel) seksuaalse vahekorra ajal kasutada kondoomi, kui partner on rase või fertiilses eas.

Ravi Votrientiga **võib mõjutada viljakust**. Rääkige sellest oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Votrient võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

- Hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest, kui tunnete pearinglust, väsimust või nõrkust või kui teie energiatase on madal.

3. Kuidas Votrienti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Tavaline annus on kaks Votrient 400 mg tabletti (800 mg pasopaniibi) üks kord ööpäevas. See on maksimaalne päevaannus. Kõrvaltoimete tekkimisel võib arst annust vähendada.

Millal ravimit võtta

Ärge võtke Votrienti koos toiduga. Võtke ravimit vähemalt kaks tundi pärast sööki või üks tund enne sööki. Näiteks võite ravimit võtta kaks tundi pärast hommikusööki või üks tund enne lõunasööki. Võtke Votrienti iga päev ligikaudu samal kellaaajal.

Neelake tabletid üksteise järel tervelt koos veega. Tablette ei tohi poolitada ega purustada, sest see mõjutab ravimi imendumist ja võib suurendada võimalust kõrvaltoimete tekkeks.

Kui te võtate Votrienti rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette, **kontakteeruge** nõu küsimiseks **arsti või apteekriga**. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit või käesolevat infolehte.

Kui te unustate Votrienti võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal.

Ärge lõpetage Votrienti võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Võtke Votrienti senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage Votrienti võtmist enne, kui arst seda soovib.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Ajuturse (pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia sündroom)

Votrient võib harvadel juhtudel põhjustada ajuturset, mis võib olla eluohtlik. Sümptomid on järgmised:

- kõnevõime kaotus,
- nägemise muutused,
- krambid,
- segasus,
- kõrge vererõhk.

Lõpetage Votrienti võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib mõni eespool loetletud sümptomitest või kui teil tekib peavalu, millega kaasneb mõni nendest sümptomitest.

Hüpertensiivne kriis (äkiline ja tõsine vererõhu tõus)

Votrient võib mõnikord põhjustada vererõhu äkilist ja tõsist tõusu. Seda tuntakse hüpertensiivse kriisina. Teie arst jälgib Votrienti tarvitamise ajal teie vererõhku. Hüpertensiivse kriisi märgid ja sümptomid võivad olla järgmised:

- tõsine rinnavalgu,
- tõsine peavalu,
- hägustunud nägemine,
- segasus,
- iiveldus,
- oksendamine,
- tõsine ärevus,
- õhupuudus,
- krambihood (tõmblused),
- minestamine.

Lõpetage Votrienti võtmine ja pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekib hüpertensiivne kriis.

Südamehaigused

Nende probleemide tekkerisk võib olla suurem olemasoleva südamehaigusega või teisi ravimeid võtvatel inimestel. Votrienti võtmise ajal kontrollitakse teid südameprobleemide esinemise suhtes.

Südame funktsioonihäire/südamepuudulikkus, infarkt

Votrient võib mõjutada seda, kui hästi teie süda töötab või võib suurendada infarkti saamise tõenäosust.

Nähud ja sümptomid on järgmised:

- ebaregulaarne või kiire südamerütm,
- kiire südamepuperdus,
- minestamine,
- rinnavalgu või –pitsitus,
- valu kätes, seljas, kaelas või lõuas,
- õhupuudus,
- jalapaistetis.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole**.

Südamerütmi muutused (QT-intervalli pikenemine)

Votrient võib mõjutada südamerütmi, mis mõnedel inimestel võib lõppeda potentsiaalselt tõsise seisundiga, mille nimetus on *torsade de pointes*. Selle tagajärjel võib tekkida väga kiire südamegevus, mis põhjustab järsku teadvuse kaotust.

Rääkige oma arstile sellest, kui märkate **südamegevuse ebatavalisi muutusi**, näiteks liiga kiiret või liiga aeglast südamegevust.

Insult

Votrient võib suurendada insuldi tekke tõenäosust. Insuldi nähud ja sümptomid on järgmised:

- ühe kehapoole tuimus või nõrkus,
- raskus rääkimisel,
- peavalu,
- uimasus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole**.

Verejooks

Votrient võib põhjustada tõsist seedetrakti verejooksu (näiteks mao-, söögitoru-, pärasoole- või sooleverejooks) või kopsu-, neeru-, suu-, tupe- ja ajuverejooksu, kuigi seda esineb harva. Sümptomid on järgmised:

- vere esinemine väljaheites või must väljaheide,
- vere esinemine uriinis,
- kõhuvalu,
- köha või veriokse.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole**.

Perforatsioonid ja fistulid

Votrient võib põhjustada teie mao või peensoole seinas rebendi (perforatsioon) või ebatavalise ühenduse (fistul) kahe seedetrakti osa vahel. Märgid ja sümptomid on järgmised:

- tõsine kõhuvalu,
- iiveldus ja/või oksendamine,
- palavik,
- makku, peensoolde või soolestikku augu (perforatsioon) tekkimine, mille kaudu eritub verine või ebameeldivalt lõhnav mäda.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole.**

Maksaprobleemid

Votrient võib põhjustada teie maksale probleeme, millest võivad välja kujuneda rasked seisundid nagu maksa düsfunktsioon ja maksapuudulikkus, mis võib lõppeda surmaga. Teie arsti kontrollib Votrienti võtmise ajal teie maksaensüüme. Nähud, mis viitavad sellele, et teie maks ei tööta korralikult, on järgmised:

- naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi),
- tume uriin,
- väsimus,
- iiveldus,
- oksendamine,
- isupuudus,
- valu kõhu paremas pooles,
- kergesti tekkivad verevalumid.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole.**

Verehüübed

Süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia

Votrient võib põhjustada verehüüvete teket teie veenides, eriti jalgades (süvaveenitromboos või SVT), mis võivad liikuda teie kopsudesse (kopsuarteri trombemboolia). Nähud ja sümptomid on järgmised:

- terav rinnavalu,
- õhupuudus,
- hingeldus,
- jalavalu,
- käte või jalgade paistetust.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Votrient võib põhjustada verehüüvete teket neerude ja aju väikestes veresoontes, millega kaasneb punaste vereliblede ja hüübimisega seotud rakkude vähenemine (trombootiline mikroangiopaatia, TMA). Nähud ja sümptomid on järgmised:

- kergesti tekkivad verevalumid,
- kõrge vererõhk,
- palavik,
- segasus,
- unisus,
- krambihood (tõmblused),
- uriini väljutuse langus.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole.**

Infektsioonid

Votrienti võtmise ajal esinevad infektsioonid võivad tõenäoliselt tõsiseks muutuda. Sümptomid on järgmised:

- palavik,
- külmetuselaadsed sümptomid nagu köha, väsimus ja kehavalu, mis ei möödu,
- õhupuudus ja/või vilistav hingamine,
- valu urineerimisel,
- sisselõiked, kriimustused või haavad, mis on punetavad, soojad, paistes või valulikud.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole.**

Kopsupõletik

Votrient võib harvadel juhtudel põhjustada kopsupõletikku (intertsitsiaalne kopsuhaigus, pneumoniit), mis mõnedel inimestel võib lõppeda surmaga. Sümptomiteks on hingeldus või köha, mis ei lähe ära. Teid kontrollitakse Votrienti võtmise ajal võimalike kopsuprobleemide suhtes.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pöörduge kohe arsti poole.**

Kilpnäärmeprobleemid

Votrient võib langetada organismis toodetava kilpnäärmehormooni taset. Selle tulemuseks võib olla kehakaalu tõus ja väsimus. Teid kontrollitakse kilpnäärme hormoonide taseme suhtes Votrienti võtmise ajal.

Kui märkate tähelepanuväärset kehakaalu tõusu või väsimust, **teavitage sellest oma arsti.**

Ähmane nägemine või nägemishäired

Votrient võib põhjustada silma võrkkesta eraldumist (irdumist) või rebenemist (rebendit). Selle tagajärjel võib tekkida ähmane nägemine või nägemishäired.

Kui märkate ükskõik millist nägemise muutust, **teavitage sellest oma arsti.**

Võimalikud kõrvaltoimed (sealhulgas tõsised kõrvaltoimed olulise sageduse kategoorias).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st:

- kõrge vererõhk,
- kõhulahtisus,
- iiveldus või oksendamine,
- kõhuvalu,
- isutus,
- kehakaalu langus,
- maitsehäired või maitsetundlikkuse kaotus,
- valu suus,
- peavalu,
- kasvaja valu,
- energiapuudus, nõrkuse- või väsimusetunne,
- juuste värvuse muutused,
- ebatavaline juuste väljalangemine või õhenemine,
- naha pigmentatsiooni kadumine,
- nahalööve, millega kaasneb tõenäoliselt ketendus,
- peopesade või jalataldade punetus ja turse.

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub häirivaks.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vere- või uriinianalüüsides:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine,
- albumiini sisalduse vähenemine veres,
- valgusisaldus uriinis,
- vereliistakute (need on rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine,
- valgevereliblede arvu vähenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st:

- seedehäire, kõhupuhitus, kõhugaasid,
- ninaverejooks,
- suukuivus või suuhaavandid,
- infektsioonid,
- ebatavaline unisus,
- unetus,
- valu rinnus, hingamishäired, jalavalu ning jalgade turse. Need nähud võivad viidata vereklombile teie organismis (trombembolia). Kui tromb vabaneb, võib see liikuda teie kopsudesse ja see võib olla eluohtlik või isegi surmav.
- südame pumpamisvõime langus (südametalitluse häire),
- aeglane südame löögisagedus,
- suu, pärasoole või kopsude verejooks,
- pearinglus,
- ähmane nägemine,
- kuumahood,
- vedeliku kogunemisest tingitud näo, käte, pahklude piirkonna, labajalgade või silmalaugude turse,
- labakäte, käsivarte, jalgade või labajalgade surisemine, nõrkus või tuimus,
- nahakahjustus, punetus, sügelus, naha kuivus,
- küünekahjustused,
- põletus-, kihelus-, sügelus- või kipitustunne,
- külmatunne koos külmavärinatega,
- liighigistamine,
- vedeliku kaotus,
- lihaste, liigeste, kõõluste või rindkere valu, lihasspasmid,
- häälekähedus,
- hingeldus,
- köha,
- veriköha,
- luksumine,
- kopsu kokkulangemine (kollaps) ja õhu pääsemine kopsude ja rindkrevahelisse ruumi, mis sageli põhjustab hingamishäireid (pneumotooraks).

Teavitage oma arsti või apteekrit sellest, kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub häirivaks.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vere- või uriinianalüüsidest:

- kilpnäärme alatalitus,
- maksafunktsiooni häired,
- bilirubiini (maksas toodetava aine) sisalduse suurenemine,
- lipaasi (seedimises osaleva ensüümi) sisalduse suurenemine,
- kreatiini (lihastes toodetava aine) sisalduse suurenemine,
- teiste erinevate keemiliste ainete / ensüümide sisalduse muutused veres. Arst teavitab teid vereanalüüside tulemustest.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st:

- insult,
- aju verevarustuse mööduv langus (mööduv isheemiline rabandus),
- südame teatud osa verevarustuse lakkamine ehk südamelihase infarkt (müokardiinfarkt),
- südame teatud osa osaline verevarustuse lakkamine (müokardi isheemia)
- verehüübed, millega kaasneb punaste vereliblede ja hüübimises osalevate rakkude arvu langus (trombootiline mikroangiopaatia, TMA). Need võivad kahjustada elundeid nagu aju ja neerud.
- vere punaliblede arvu suurenemine,
- järsku tekkiv õhupuudus, eriti kui sellega kaasneb terav valu rinnus ja/või kiire hingamine (kopsuemboolia),
- tõsine seedetrakti verejooks (näiteks mao-, söögitoru- või sooleverejooks) või neeru-, tupe- ja ajuverejooks,
- südame rütmihäire (QT-intervalli pikenemine),

- mao- või soolemulgustus (perforatsioon),
- ebanormaalsed ühendused sooleosade vahel (fistul),
- vererohked või ebakorrapärased menstruatsioonid,
- vererõhu järsk kiire tõus (hüpertensiivne kriis),
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit),
- maksapõletik, maksatalitluse häire või maksakahjustus,
- naha või silmavalgete kollasus (ikterus),
- kõhukelmepõletik (peritoniit),
- vesine nohu,
- lööbed, mis võivad olla sügelevad või põletikulised (nahaga ühel tasapinnal olevad või ümbritsevast nahapinnast kõrgemad täpid või villid),
- sage iste,
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalguse suhtes,
- tundlikkuse langus, eriti nahas.

Harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000-st:

- kopsupõletik (pneumoniit).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti või apteekriga**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Votrienti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega (Kõlblik kuni), mis on märgitud pudelil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Votrient sisaldab

- Toimeaine on pasopaniib (vesinikkloriidina).
Üks Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg pasopaniibi.
Üks Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg pasopaniibi.
- Abiained 200 mg ja 400 mg tablettides on: hüpromelloos, makrogool 400, magneesiumstearaat, mikrokristalliline tselluloos, polüsorbaat 80, povidoon (K30), naatriumtärklisglükolaat, titaandioksiid (E171). 200 mg tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172).

Kuidas Votrient välja näeb ja pakendi sisu

Votrient 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kapslikujulised roosad tabletid, mille ühele küljele on märgitud „GS JT“. Pudelil on 30 või 90 tabletti.

Votrient 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kapslikujulised valged tabletid, mille ühele küljele on märgitud „GS UHL“. Pudelil on 30 või 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused või tableti tugevused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Iirimaa

Tootja

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ, Ühendkuningriik.
Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Hispaania.
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16
7SR, Ühendkuningriik
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.