

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg pazopanib (ως υδροχλωρική).

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg pazopanib (ως υδροχλωρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροδόχροα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο σε σχήμα καψακίου με τυπωμένα τα αρχικά «GS JT» στη μια πλευρά.

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε σχήμα καψακίου με τυπωμένα τα αρχικά «GS UHL» στη μία πλευρά.

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)

Το Votrient ενδείκνυται σε ενήλικες ως θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκίνου (RCC) και για ασθενείς με προχωρημένη νόσο που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με κυτοκίνες.

Σάρκωμα μαλακών μορίων (STS)

Το Votrient ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με επιλεγμένους υποτύπους προχωρημένου σαρκόματος μαλακών μορίων (STS) που έχουν λάβει προγενέστερη χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο ή που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου εντός 12 μηνών μετά τη (νεο) επικουρική θεραπεία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν τεκμηριωθεί μόνο σε ορισμένους ιστολογικούς υποτύπους STS (βλέπε παράγραφο 5.1),

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Votrient πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρό πεπειραμένο στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

### Δοσολογία

#### Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση razoranib για την αντιμετώπιση του RCC ή του STS είναι 800 mg μία φορά την ημέρα.

#### Τροποποιήσεις της δόσης

Η δόση πρέπει να προσαρμόζεται (μείωση ή αύξηση) σταδιακά κατά 200 mg βάσει της εξατομικευμένης ανοχής, ώστε να είναι εφικτή η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δόση του razoranib δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το razoranib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών λόγω ανησυχιών ασφάλειας σχετικά με την ανάπτυξη και την ωρίμανση των οργάνων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του razoranib σε παιδιά ηλικίας 2 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

#### Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα από τη χρήση του razoranib σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Στις μελέτες του razoranib σε RCC, δεν παρατηρήθηκαν συνολικά κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια του razoranib ανάμεσα σε άτομα ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και νεότερα άτομα. Η κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές στις ανταποκρίσεις ανάμεσα στους ηλικιωμένους και τους νεαρότερους ασθενείς, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων ηλικιωμένων ασθενών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία είναι απίθανο να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του razoranib, δεδομένου του χαμηλού βαθμού νεφρικής απέκκρισης του razoranib και των μεταβολιτών (βλέπε παράγραφο 5.2). Επομένως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης πάνω από 30 ml/λεπτό. Εφιστάται προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με razoranib στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Οι δοσολογικές συστάσεις σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βασίζονται σε φαρμακοκινητικές μελέτες του razoranib σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας για να διαπιστωθεί αν έχουν ηπατική δυσλειτουργία πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με razoranib (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χορήγηση razoranib σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση της ανεκτικότητας. Σε ασθενείς με ήπιες αποκλίσεις σε ηπατικές δοκιμασίες ορού (ορίζονται είτε ως φυσιολογική χολερυθρίνη και οποιοδήποτε βαθμού αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), είτε ως αύξηση της χολερυθρίνης (>35% άμεση) έως 1,5 x το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN), ανεξάρτητα των τιμών της ALT), η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg razoranib άπαξ ημερησίως. Μειωμένη δόση razoranib των 200 mg μία φορά την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ορίζεται ως αύξηση της χολερυθρίνης >1,5 έως 3 x ULN, ανεξάρτητα της τιμής της ALT) (βλέπε παράγραφο 5.2).

Το razoranib δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη >3 x ULN, ανεξάρτητα της τιμής της ALT).

Βλέπε παράγραφο 4.4 για την παρακολούθηση του ήπατος και την τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ηπατοτοξικότητα επαγόμενη από το φάρμακο.

#### Τρόπος χορήγησης

Το razoranib λαμβάνεται από στόματος. Πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή, τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από γεύμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα με νερό και να μην σπάζονται ή θρυμματίζονται (βλέπε παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ηπατικές επιδράσεις

Περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (περιλαμβανομένων θανάτων) έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση του razoranib. Η χορήγηση του razoranib σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση. Σε ασθενείς με ήπιες αποκλίσεις στις ηπατικές δοκιμασίες ορού (είτε φυσιολογική χολερυθρίνη και οποιοδήποτε βαθμού αύξηση της ALT, είτε αύξηση της χολερυθρίνης έως 1,5 x ULN, ανεξάρτητα της τιμής της ALT) η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg razoranib άπαξ ημερησίως. Μειωμένη δόση razoranib των 200 mg μία φορά την ημέρα συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (αύξηση της χολερυθρίνης >1,5 έως 3 x ULN, ανεξάρτητα της τιμής της ALT) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Το razoranib δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη >3 x ULN, ανεξάρτητα της τιμής της ALT) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2). Η έκθεση σε δόση 200 mg είναι σημαντικά μειωμένη, αν και εξαιρετικά μεταβλητή, σε αυτούς τους ασθενείς, με τιμές που θεωρούνται ανεπαρκείς για να πετύχουν κλινικά σημαντική επίδραση.

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, παρατηρήθηκε αύξηση των τρανσαμινασών ορού (ALT, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST]) και της χολερυθρίνης (βλέπε παράγραφο 4.8). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αναφέρθηκαν μεμονωμένες αυξήσεις των ALT και AST, χωρίς παράλληλες αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης ή της χολερυθρίνης. Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ήπια (>3xULN) έως σοβαρή (>8xULN) αύξηση της ALT. Οι ασθενείς που φέρουν το αλληλόμορφο HLA-B\*57:01 έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο αυξήσεων της ALT που σχετίζονται με το razoranib. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν razoranib, ανεξαρτήτως του γονότυπου ή της ηλικίας (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ηπατικές δοκιμασίες ορού πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με razoranib, τις εβδομάδες 3, 5, 7 και 9, στη συνέχεια τον μήνα 3 και 4, με επιπρόσθετες δοκιμασίες σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ο περιοδικός έλεγχος πρέπει να συνεχίζεται μετά τον τέταρτο μήνα.

Βλέπε Πίνακα 1 για οδηγίες τροποποίησης της δόσης σε ασθενείς με αρχικές τιμές ολικής χολερυθρίνης  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  και AST και ALT  $\leq 2 \times \text{ULN}$ :

**Πίνακας 1 Τροποποιήσεις της δόσης για φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα**

Τιμές ηπατικών δοκιμών	Τροποποίηση της δόσης
Αύξηση τρανσαμινασών μεταξύ 3 και 8 x ULN	Συνέχιση του razoranib με εβδομαδιαία παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, μέχρι επαναφοράς των τρανσαμινασών σε Βαθμό 1 ή στα επίπεδα αναφοράς.
Αύξηση τρανσαμινασών >8 x ULN	Διακοπή του razoranib μέχρι επαναφοράς των τρανσαμινασών σε Βαθμό 1 ή στα επίπεδα αναφοράς. Αν το δυνητικό όφελος της επανέναρξης της θεραπείας με razoranib θεωρείται ότι υπερτερεί του κινδύνου για ηπατοτοξικότητα, τότε θα πρέπει να γίνει επανέναρξη του razoranib σε μειωμένη δόση των 400 mg ημερησίως και έλεγχος των ηπατικών δοκιμασιών ορού σε εβδομαδιαία βάση για 8 εβδομάδες. Μετά την επανέναρξη του razoranib, αν η αύξηση των τρανσαμινασών >3 x ULN επαναληφθεί, τότε το razoranib πρέπει να διακόπτεται οριστικά.
Αύξηση τρανσαμινασών >3 x ULN ταυτόχρονα με αύξηση χολερυθρίνης >2 x ULN	Οριστική διακοπή του razoranib. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την επιστροφή στο Βαθμό 1 ή στα επίπεδα αναφοράς. Το razoranib είναι αναστολέας της UGT1A1. Ήπια, έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με σύνδρομο Gilbert. Οι ασθενείς με μόνο ήπια έμμεση υπερχολερυθριναιμία, γνωστό ή πιθανολογούμενο σύνδρομο Gilbert, καθώς και αύξηση της ALT >3 x ULN θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συστάσεις που περιγράφονται για μεμονωμένες αυξήσεις της ALT.

Η συγχορήγηση razoranib και σιμβαστατίνης αυξάνει τον κίνδυνο αυξήσεων της ALT (βλέπε παράγραφο 4.5) και θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και στενή παρακολούθηση.

### Υπέρταση

Σε κλινικές δοκιμές με razoranib, έχουν παρουσιαστεί περιπτώσεις υπέρτασης περιλαμβανομένων νεοδιαγνωσμένων συμπτωματικών επεισοδίων αυξημένης αρτηριακής πίεσης (υπερτασική κρίση). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται καλά πριν από την έναρξη της θεραπείας με razoranib. Οι ασθενείς πρέπει να τίθενται σε παρακολούθηση για υπέρταση νωρίς μετά την έναρξη της θεραπείας (όχι περισσότερο από μία εβδομάδα μετά την έναρξη του razoranib) και εν συνεχεία τακτικά ώστε να εξασφαλισθεί ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης. Αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 150$  mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 100$  mm Hg) εμφανίστηκε πρώιμα στην πορεία της θεραπείας (περίπου 40% των περιπτώσεων εμφανίστηκαν έως την ημέρα 9 και περίπου 90% των περιπτώσεων εμφανίστηκαν τις πρώτες 18 εβδομάδες). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και να αντιμετωπίζεται άμεσα με τη χρήση συνδυασμού αντιυπερτασικής θεραπείας και τροποποίησης της δόσης του razoranib (προσωρινή διακοπή και επανέναρξη με μειωμένη δόση με βάση την κλινική κρίση) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8). Το razoranib πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει ένδειξη υπερτασικής κρίσης ή αν η υπέρταση είναι σοβαρή και εμμένει παρά την αντιυπερτασική θεραπεία και τη μείωση της δόσης του razoranib.

## Σύνδρομο της οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) / σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS)

PRES / RPLS έχει αναφερθεί σε σχέση με razoranib. Το PRES / RPLS μπορεί να παρουσιαστεί με κεφαλαλγία, υπέρταση, σπασμούς, λήθαργο, σύγχυση, τύφλωση και άλλες οπτικές και νευρολογικές διαταραχές και μπορεί να αποβεί μοιραίο. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν PRES / RPLS πρέπει να διακόψουν οριστικά τη θεραπεία με razoranib.

## Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΝ)/Πνευμονίτιδα

ΔΠΝ, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία, έχει αναφερθεί σε σχέση με το razoranib (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα ενδεικτικά ΔΠΝ /πνευμονίτιδας και το razoranib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν ΔΠΝ ή πνευμονίτιδα.

## Καρδιακή δυσλειτουργία/Καρδιακή ανεπάρκεια

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη του razoranib θα πρέπει να εξετάζονται πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία. Δεν έχουν μελετηθεί η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική του razoranib σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) υπό του φυσιολογικού.

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχουν αναφερθεί συμβάντα καρδιακής δυσλειτουργίας όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο LVEF (βλέπε παράγραφο 4.8). Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε το razoranib με το sunitinib σε RCC (VEG108844), τα άτομα είχαν μετρήσεις LVEF στην έναρξη και κατά την παρακολούθηση. Δυσλειτουργία του μυοκαρδίου εμφανίστηκε σε ποσοστό 13% (47/362) των ασθενών στο σκέλος του razoranib σε σύγκριση με το 11% (42/369) των ασθενών στο σκέλος του sunitinib. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρήθηκε στο 0,5% των ατόμων σε κάθε θεραπευτικό σκέλος. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε 3 από 240 άτομα (1%) στη μελέτη VEG110727 STS Φάσης III. Μειώσεις του LVEF σε άτομα στα οποία πραγματοποιήθηκε μέτρηση μετά την έναρξη και την παρακολούθηση του LVEF ανιχνεύθηκαν στο 11% (15/140) στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με razoranib, σε σύγκριση με 3% (1/39) στο σκέλος που έλαβε εικονικό φάρμακο.

## Παράγοντες Κινδύνου

Δεκατρία από τα 15 άτομα στο σκέλος της μελέτης Φάσης III για το STS που έλαβαν razoranib παρουσίασαν συνυπάρχουσα υπέρταση η οποία ενδέχεται να όξυνε την καρδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο με την αύξηση του καρδιακού μεταφορτίου. Το 99% των ασθενών (243/246) που συμμετείχαν στη μελέτη STS Φάσης III, συμπεριλαμβανομένων των 15 ατόμων, είχαν λάβει ανθρακυκλίνη. Η προηγούμενη θεραπεία με ανθρακυκλίνες μπορεί να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την καρδιακή δυσλειτουργία.

## Εκβαση

Τα τέσσερα από τα 15 άτομα σημείωσαν πλήρη ύφεση (εντός 5% από την τιμή έναρξη) και 5 μερική ύφεση (εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά >5% κάτω από την τιμή έναρξη). Ένας ασθενής δεν ανάρρωσε ενώ δεδομένα παρακολούθησης δεν ήταν διαθέσιμα για τους υπόλοιπους 5 ασθενείς.

## Αντιμετώπιση

Προσωρινή διακοπή του razoranib ή/και μείωση της δόσης θα πρέπει να συνδυάζεται με τη θεραπεία για την υπέρταση (εάν υπάρχει, ανατρέξτε στην παραπάνω ενότητα προειδοποίησης για την υπέρταση) σε ασθενείς με σημαντικές μειώσεις στο LVEF, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά σημεία ή συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Συνιστάται η διεξαγωγή αρχικής και περιοδικής αξιολόγησης του LVEF σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο καρδιακής δυσλειτουργίας.

## Παρατεταμένο διάστημα QT και κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsade de pointes)

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχουν συμβεί περιστατικά παράτασης του διαστήματος QT και ριπιδιοειδούς ταχυκαρδίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Το razoranib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι δυνατό να προκαλέσουν παράταση του διαστήματος QT, καθώς επίσης σε ασθενείς με σχετικό προϋπάρχον καρδιακό νόσημα. Κατά τη χρήση razoranib, συνιστάται αρχική και περιοδική παρακολούθηση ηλεκτροκαρδιογραφημάτων και διατήρηση των ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο) εντός του φυσιολογικού εύρους.

## Αρτηριακή θρόμβωση

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, παρατηρήθηκαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμία του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρα περιστατικά. Το razoranib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για θρομβωτικά συμβάματα ή που είχαν ιστορικό θρομβωτικών επεισοδίων. Το razoranib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που είχαν ένα επεισόδιο κατά τους προηγούμενους 6 μήνες. Η απόφαση για τη θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται βάσει της εκτίμησης της σχέσης οφέλους/κινδύνου για κάθε ασθενή.

## Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχουν παρουσιαστεί φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένης της φλεβικής θρόμβωσης και της θανατηφόρου πνευμονικής εμβολής. Παρά το ότι έχουν παρατηρηθεί τόσο στις μελέτες του RCC όσο και στις μελέτες του STS, η συχνότητα ήταν υψηλότερη για τον πληθυσμό με STS (5%) σε σχέση με τον πληθυσμό με RCC (2%).

## Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

TMA έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες του razoranib ως μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με μπεβασιζουμάμπη και σε συνδυασμό με τοποτεκάνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς που αναπτύσσουν TMA πρέπει να διακόψουν οριστικά τη θεραπεία με razoranib. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας έχει παρατηρηθεί αντιστροφή των αποτελεσμάτων της TMA. Το razoranib δεν ενδείκνυται για χρήση σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες.

## Αιμορραγικές καταστάσεις

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχουν αναφερθεί αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρα αιμορραγικά περιστατικά. Το razoranib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που είχαν ιστορικό αιμόπτυσης, εγκεφαλική αιμορραγία ή κλινικά σημαντική γαστρεντερική (GI) αιμορραγία τους προηγούμενους 6 μήνες. Το razoranib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο αιμορραγίας.

## Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με razoranib, σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρυσμάτων.

## Διάτρηση και συρίγγιο του γαστρεντερικού σωλήνα (GI)

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχουν συμβεί περιστατικά διάτρησης ή συρίγγιου του γαστρεντερικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρα περιστατικά διάτρησης. Το razoranib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για διάτρηση ή συρίγγιο του γαστρεντερικού σωλήνα.

### Επούλωση τραύματος

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αναφορικά με την επίδραση του razoranib στην επούλωση τραύματος. Καθώς οι αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) μπορεί να επηρεάσουν την επούλωση τραύματος, η θεραπεία με razoranib πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με razoranib μετά τη χειρουργική επέμβαση πρέπει να λαμβάνεται με γνώμονα τα κλινικά δεδομένα επαρκούς επούλωσης του τραύματος. Η θεραπεία με razoranib πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που έχουν διάνοιξη τραύματος.

### Υποθυρεοειδισμός

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχουν συμβεί περιστατικά υποθυρεοειδισμού (βλέπε παράγραφο 4.8). Συνιστάται αρχική εργαστηριακή μέτρηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς και οι ασθενείς με υποθυρεοειδισμό πρέπει να λαμβάνουν αγωγή, σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική, πριν από την έναρξη της θεραπείας με razoranib. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με razoranib. Εργαστηριακή παρακολούθηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς πρέπει να πραγματοποιείται περιοδικά και οι διαταραχές να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική.

### Πρωτεϊνουρία

Σε κλινικές μελέτες με razoranib, έχει αναφερθεί πρωτεϊνουρία. Συνιστάται η διεξαγωγή αρχικής και περιοδικών αναλύσεων ούρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και παρακολούθηση των ασθενών για επιδείνωση της πρωτεϊνουρίας. Η θεραπεία με razoranib πρέπει να διακόπτεται αν ο ασθενής αναπτύξει νεφρωσικό σύνδρομο.

### Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Η εμφάνιση TLS, περιλαμβανομένου θανατηφόρου TLS έχει σχετισθεί με τη χρήση razoranib (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για TLS είναι αυτοί με ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους υψηλό φορτίο όγκου, νεφρική δυσλειτουργία, ή αφυδάτωση. Προληπτικά μέτρα όπως η αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέος και η ενδοφλέβια ενυδάτωση, θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη του Votrient. Οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται σύμφωνα με την κλινική τους εικόνα.

### Πνευμοθώρακας

Σε κλινικές μελέτες με razoranib σε προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων, έχουν καταγραφεί περιστατικά πνευμοθώρακα (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς υπό θεραπεία με razoranib πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα πνευμοθώρακα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Επειδή ο μηχανισμός δράσης του razoranib μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ανάπτυξη των οργάνων και την ωρίμανση κατά την πρώιμη μεταγεννητική ανάπτυξη σε τρωκτικά (βλέπε παράγραφο 5.3), το razoranib δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω από 2 ετών.

### Λοιμώξεις

Περιστατικά σοβαρών λοιμώξεων (με ή χωρίς ουδετεροπενία), σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρα κατάληξη, έχουν αναφερθεί.



## Συνδυασμός με άλλες συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες

Κλινικές μελέτες του razoranib σε συνδυασμό με έναν αριθμό άλλων αντικαρκινικών θεραπειών (που περιλάμβαναν για παράδειγμα remetrexed, λαπατινίμη ή remprrolizumab) διακόπηκαν πρόωρα, λόγω ανησυχιών για αυξημένη τοξικότητα ή/και θνησιμότητα και δεν έχει τεκμηριωθεί μία ασφαλής και αποτελεσματική δόση συνδυασμού με αυτά τα σχήματα.

## Κύηση

Προκλινικές μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Αν χρησιμοποιείται razoranib κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει razoranib, ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες όσο λαμβάνουν θεραπεία με razoranib (βλέπε παράγραφο 4.6).

## Αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη θεραπεία με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gr) ή της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης σε razoranib (βλέπε παράγραφο 4.5). Πρέπει να εξετάζεται η επιλογή εναλλακτικών συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με μηδαμινή ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής των CYP3A4, Ρ-gr ή BCRP.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με επαγωγείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης σε razoranib (βλέπε παράγραφο 4.5).

Περιστατικά υπεργλυκαιμίας έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης με κετοκοναζόλη.

Η ταυτόχρονη χορήγηση razoranib με υποστρώματα της γλυκουρονοσυλ τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης 1A1 (UGT1A1) (π.χ. ιρινοτεκάνη) πρέπει να γίνεται με προσοχή, καθώς το razoranib είναι αναστολέας της UGT1A1 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η κατανάλωση χυμού γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με razoranib (βλέπε παράγραφο 4.5).

## Έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο razoranib

*In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός του razoranib σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια μεσολαβείται κυρίως από το CYP3A4, με μικρή συμβολή των CYP1A2 και CYP2C8. Επομένως, οι αναστολείς και επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί να τροποποιήσουν τον μεταβολισμό του razoranib.

### Αναστολείς CYP3A4, P-gp, BCRP

Το razoranib είναι υπόστρωμα των CYP3A4, P-gp και BCRP.

Η συγχορήγηση razoranib (400 mg άπαξ ημερησίως) με ένα ισχυρό αναστολέα CYP3A4 και P-gp, κετοконаζόλη (400 mg άπαξ ημερησίως) για 5 συνεχόμενες ημέρες, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση 66% και 45% στη μέση  $AUC_{(0-24)}$  και  $C_{max}$  του razoranib αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση μονοθεραπείας razoranib (400 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες). Σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του razoranib  $C_{max}$  (εύρος μέσων τιμών 27,5 έως 58,1 μg/ml) και  $AUC_{(0-24)}$  (εύρος μέσων τιμών 48,7 έως 1040 μg\*h/ml) μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας razoranib 800 mg και μετά τη χορήγηση razoranib 400 mg συν κετοконаζόλη 400 mg (μέση  $C_{max}$  59,2 μg/ml, μέση  $AUC_{(0-24)}$  1300 μg\*h/ml), έδειξε ότι παρουσία ισχυρού αναστολέα CYP3A4 και P-gp μία μείωση της δόσης του razoranib σε 400 mg άπαξ ημερησίως, στην πλειονότητα των ασθενών θα έχει ως αποτέλεσμα συστηματική έκθεση παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας 800 mg razoranib άπαξ ημερησίως. Ορισμένοι ασθενείς ωστόσο, μπορεί να έχουν συστηματική έκθεση στο razoranib μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση μονοθεραπείας 800 mg razoranib.

Η συγχορήγηση razoranib με άλλους ισχυρούς αναστολείς της οικογένειας CYP3A4 (π.χ. ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νεφαζοδόνη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊνάβιρη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του razoranib. Ο χυμός γκρέιπφρουτ περιέχει έναν αναστολέα του CYP3A4 και μπορεί επίσης να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του razoranib στο πλάσμα.

Η χορήγηση 1500 mg λαπατινίμης (υπόστρωμα και ασθενής αναστολέας των CYP3A4 και P-gp και ισχυρός αναστολέας της BCRP) με 800 mg razoranib είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 50% έως 60% περίπου της μέσης  $AUC_{(0-24)}$  και  $C_{max}$  του razoranib, συγκριτικά με τη χορήγηση 800 mg razoranib μεμονωμένα. Η αναστολή των P-gp ή/και BCRP από τη λαπατινίμη συμβάλλει πιθανώς στην αυξημένη έκθεση σε razoranib.

Η συγχορήγηση razoranib με αναστολέα των CYP3A4, P-gp και BCRP, όπως η λαπατινίμη, θα οδηγήσει σε αύξηση των συγκεντρώσεων του razoranib στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς των P-gp ή BCRP μπορεί επίσης να τροποποιήσει την έκθεση και την κατανομή του razoranib, περιλαμβανομένης της κατανομής στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Η συγχορήγηση razoranib με ισχυρό αναστολέα CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμη ιατρικά αποδεκτή εναλλακτική λύση για ισχυρό αναστολέα CYP3A4, η δόση του razoranib θα πρέπει να μειώνεται σε 400 mg ημερησίως κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο και περαιτέρω μείωση της δόσης μπορεί να λαμβάνεται υπόψη εάν παρατηρηθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς σχετίζονται με το φάρμακο.

Ο συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς των P-gp ή BCRP πρέπει να αποφεύγεται ή συνιστάται η επιλογή εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με μηδαμινή ή ελάχιστη δυνατότητα αναστολής των P-gp ή BCRP.

### Επαγωγείς CYP3A4, P-gp, BCRP

Οι επαγωγείς του CYP3A4, όπως η ριφαμπικίνη, μπορεί να προκαλέσουν μείωση των συγκεντρώσεων του razoranib στο πλάσμα. Η συγχορήγηση razoranib με ισχυρούς επαγωγείς των P-gp ή BCRP μπορεί να τροποποιήσει την έκθεση και την κατανομή του razoranib, περιλαμβανομένης της κατανομής στο ΚΝΣ. Συνιστάται η επιλογή εναλλακτικού συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος με μηδαμινή ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής ενζύμων ή μεταφορέων.

## Επιδράσεις του razoranib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

*In vitro* μελέτες με ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια έδειξαν ότι το razoranib ανέστειλε τα ένζυμα 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 2E1 του CYP. Η πιθανή επαγωγή του ανθρώπινου CYP3A4 καταδείχτηκε σε *in vitro* δοκιμασία σε ανθρώπινο PXR. Σε μελέτες κλινικής φαρμακολογίας στις οποίες χρησιμοποιήθηκε razoranib 800 mg μία φορά την ημέρα, καταδείχτηκε ότι το razoranib δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των ουσιών καφεΐνη (δοκιμαστικό υπόστρωμα CYP1A2), βαρφαρίνη (δοκιμαστικό υπόστρωμα CYP2C9) ή ομεπραζόλη (δοκιμαστικό υπόστρωμα CYP2C19) σε καρκινοπαθείς. Το razoranib προκάλεσε αύξηση κατά 30% περίπου της μέσης AUC και  $C_{max}$  της μιδαζολάμης (δοκιμαστικό υπόστρωμα CYP3A4) και αυξήσεις κατά 33% έως 64% στον λόγο συγκεντρώσεων δεξτρομεθορφάνης προς δεξτρορφάνη στα ούρα, κατόπιν από του στόματος χορήγησης δεξτρομεθορφάνης (δοκιμαστικό υπόστρωμα CYP2D6). Η συγχορήγηση razoranib 800 mg μία φορά την ημέρα και πακλιταξέλης 80 mg/m<sup>2</sup> (υπόστρωμα CYP3A4 και CYP2C8) μία φορά την εβδομάδα είχε αποτέλεσμα μέση αύξηση κατά 26% και κατά 31% της AUC και της  $C_{max}$  της πακλιταξέλης, αντίστοιχα.

Με βάση τις *in vitro* τιμές IC<sub>50</sub> και τις *in vivo* τιμές  $C_{max}$  πλάσματος, οι μεταβολίτες του razoranib GSK1268992 και GSK1268997 συμβάλλουν ενδεχομένως στην καθαρή ανασταλτική επίδραση του razoranib προς την BCRP. Επιπλέον, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αναστολής της BCRP και P-gp από το razoranib στον γαστρεντερικό σωλήνα. Επιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται razoranib με άλλα από του στόματος λαμβανόμενα υποστρώματα των BCRP και P-gp.

*In vitro*, το razoranib ανέστειλε το ανθρώπινο πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1). Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι το razoranib επηρεάζει τη φαρμακοκινητική υποστρωμάτων του OATP1B1 (π.χ. στατίνες, βλέπε «Επίδραση της συγχορήγησης razoranib και σιμβαστατίνης» παρακάτω).

Το razoranib είναι ένας *in vitro* αναστολέας του ενζύμου γλυκουρονοσυλτρανσφεράση διφωσφορικής ουριδίνης 1A1 (UGT1A1). Ο δραστικός μεταβολίτης της ιρινοτεκάνης, SN-38, είναι ένα υπόστρωμα των OATP1B1 και UGT1A1. Η συγχορήγηση razoranib 400 mg άπαξ ημερησίως με cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup> και ιρινοτεκάνη 150 mg/m<sup>2</sup> οδήγησε σε περίπου 20% αύξηση της συστηματικής έκθεσης σε SN-38. Το razoranib μπορεί να έχει μεγαλύτερη επίδραση στη διαθεσιμότητα του SN-38 σε άτομα με τον πολυμορφισμό UGT1A1\*28 σε σχέση με άτομα με το άγριου-τύπου αλληλίο. Ωστόσο, ο γονότυπος UGT1A1 δεν ήταν πάντα δυνατόν να προβλέψει την επίδραση του razoranib στη διαθεσιμότητα του SN-38. Χρειάζεται προσοχή όταν το razoranib συγχορηγείται με υποστρώματα του UGT1A1.

## Επίδραση της συγχορήγησης razoranib και σιμβαστατίνης

Η συγχορήγηση razoranib και σιμβαστατίνης αυξάνει την πιθανότητα αυξήσεων της ALT. Τα αποτελέσματα από μετα-ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές δοκιμές με razoranib δείχνουν ότι ALT >3x ULN αναφέρθηκε σε 126 / 895 (14%) των ασθενών που δεν χρησιμοποίησαν στατίνες, έναντι 11/41 (27%) των ασθενών που έκαναν ταυτόχρονη χρήση σιμβαστατίνης (p = 0,038). Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει ταυτόχρονα σιμβαστατίνη, εμφανίσει αυξήσεις της ALT, ακολουθήστε τις δοσολογικές οδηγίες για το razoranib και διακόψτε τη σιμβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιπλέον, η συγχορήγηση razoranib με άλλες στατίνες θα πρέπει να γίνεται με προσοχή καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για να αξιολογήσουν την επίδραση τους στα επίπεδα της ALT. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι το razoranib θα επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων στατινών (π.χ. ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη).

## Επίδραση της τροφής στο razoranib

Η χορήγηση razoranib με γεύμα υψηλής ή χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπη οδηγεί σε αύξηση κατά 2 φορές περίπου της AUC και της  $C_{max}$ . Επομένως, το razoranib πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα.

## Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν το γαστρικό pH

Η συγχορήγηση razoranib με esomeprazole μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του razoranib κατά περίπου 40% (AUC και  $C_{max}$ ) και η συγχορήγηση razoranib με φάρμακα που αυξάνουν το γαστρικό pH θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός αναστολέα αντλίας πρωτονίων (PPI) είναι ιατρικώς απαραίτητη, συνιστάται η δόση του razoranib να λαμβάνεται το βράδυ χωρίς φαγητό άπαξ ημερησίως, ταυτόχρονα με τον PPI. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ανταγωνιστή H<sub>2</sub>-υποδοχέων είναι ιατρικώς απαραίτητη, το razoranib πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή, τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τουλάχιστον 10 ώρες μετά τη δόση ενός ανταγωνιστή H<sub>2</sub>-υποδοχέων. Το razoranib πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά τη χορήγηση αντιόξινων βραχείας δράσης. Οι συστάσεις για τον τρόπο συγχορήγησης με PPIs και ανταγωνιστές H<sub>2</sub>-υποδοχέων βασίζονται σε λειτουργικές εκτιμήσεις.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση/ Αντισύλληψη στους άρρενες και στις γυναίκες

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με τη χρήση του razoranib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το razoranib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά μόνο εάν αυτό είναι απαραίτητο λόγω της κλινικής κατάστασης της γυναίκας. Αν χρησιμοποιείται razoranib κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει razoranib, ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή.

Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση razoranib και να αποφεύγουν να μένουν έγκυες όσο λαμβάνουν θεραπεία με razoranib.

Άρρενες ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου) θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη σεξουαλική επαφή για όσο διάστημα λαμβάνουν razoranib και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του razoranib για να αποφευχθεί πιθανή έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν εγκύων συντρόφων και θήλεων συντρόφων σε αναπαραγωγική ηλικία.

### Θηλασμός

Η ασφαλής χρήση του razoranib κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν είναι γνωστό εάν το razoranib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε ζώα σχετικά με την απέκκριση του razoranib στο ζωικό γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με razoranib.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η ανδρική και η γυναικεία γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με razoranib (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Votrient δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Τυχόν αρνητικές επιπτώσεις σε αυτές τις δραστηριότητες δεν μπορούν να προβλεφθούν από τη φαρμακολογία του razoranib. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του razoranib πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ικανότητάς τους να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, κίνηση ή γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων εάν αισθάνονται ζάλη, κούραση ή αδυναμία.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Συγκεντρωτικά δεδομένα από την κεντρική μελέτη σε RCC (VEG105192, n = 290), την παράταση της μελέτης (VEG107769, n = 71), την υποστηρικτική μελέτη Φάσης II (VEG102616, n = 225) και την τυχαίοποιημένη, ανοιχτή, παράλληλων ομάδων μελέτη μη κατωτερότητας Φάσης III (VEG108844, n = 557) συμπεριλήφθηκαν στη συνολική εκτίμηση της ασφάλειας και ανοχής του razoranib (σύνολο n = 1149) σε άτομα με RCC (βλέπε παράγραφο 5.1).

Συγκεντρωτικά δεδομένα από την κεντρική μελέτη σε STS (VEG110727, n = 369) και την υποστηρικτική μελέτη Φάσης II (VEG20002, n = 142) συμπεριλήφθηκαν στη συνολική εκτίμηση των προφίλ ασφαλείας και ανοχής του razoranib (συνολικός πληθυσμός ασφαλείας n = 382) σε άτομα με STS (βλέπε παράγραφο 5.1).

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που προσδιορίστηκαν στις μελέτες σε RCC και STS ήταν παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό έμφρακτο, καρδιακή δυσλειτουργία, διάρρηση και συρίγγιο του γαστρεντερικού σωλήνα, παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes), πνευμονική, γαστρεντερική και εγκεφαλική αιμορραγία. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ποσοστό <1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία. Άλλες σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μελέτες σε STS περιλαμβάνουν φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια, δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και πνευμοθώρακα.

Στα θανατηφόρα περιστατικά τα οποία θεωρήθηκε ότι σχετίζονται πιθανώς με το razoranib περιλαμβάνονταν γαστρεντερική αιμορραγία, πνευμονική αιμορραγία/αιμόπτυση, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, διάρρηση του εντέρου και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών) οποιουδήποτε βαθμού στις δοκιμές σε RCC και σε STS ήταν: διάρροια, αλλαγή χρώματος τριχών, υποχρωματισμός δέρματος, αποφολιδωτικό εξάνθημα, υπέρταση, ναυτία, κεφαλαλγία, κόπωση, ανορεξία, έμετος, δυσγευσία, στοματίτιδα, μειωμένο σωματικό βάρος, άλγος, αυξημένη τιμή αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και αυξημένη τιμή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, όλων των βαθμών, οι οποίες αναφέρθηκαν σε άτομα με RCC και STS ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, παρατίθενται παρακάτω κατά οργανικό σύστημα MedDRA, συχνότητα και βαθμό βαρύτητας. Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τη συχνότητά τους, χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Οι κατηγορίες καθορίστηκαν με βάση τις απόλυτες συχνότητες στα δεδομένα της κλινικής δοκιμής. Έχουν επίσης αξιολογηθεί δεδομένα ασφαλείας και ανεκτικότητας μετά την κυκλοφορία του προϊόντος από όλες τις κλινικές μελέτες με razoranib και από αυθόρμητες αναφορές. Σε κάθε κατηγορία οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες με την ίδια συχνότητα παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 2** Σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μελέτες RCC ή (n = 1149) ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμός 3 n (%)	Βαθμός 4 n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοιμώξεις (με ή χωρίς ουδετεροπενία)†	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές
	Όχι συχνές	Λοίμωξη των ούλων	1 (<1%)	0	0
		Λοιμώδης περιτονίτιδα	1 (<1%)	0	0
Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Όχι συχνές	Άλγος όγκου	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος	Συχνές	Θρομβοπενία	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Ουδετεροπενία	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Λευκοπενία	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Όχι συχνές	Πολυκυτταραιμία	6 (0,03%)	1	0
	Σπάνιες	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (περιλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου) †	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Συχνές	Υποθυρεοειδισμός	83 (7%)	1 (<1%)	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη <sup>e</sup>	317 (28%)	14 (1%)	0
	Συχνές	Υποφωσφαταιμία	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Αφυδάτωση	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Όχι συχνές	Υπομαγνησιαίμια	10 (<1%)	0	0
Μη γνωστές	Σύνδρομο λύσης όγκου*	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές	
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία	30 (3%)	0	0

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Πολύ συχνές	Δυσγευσία <sup>γ</sup>	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Κεφαλαλγία	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Συχνές	Ζάλη	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Λήθαργος	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Παραισθησία	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	17 (1%)	0	0
	Όχι συχνές	Υπαισθησία	8 (<1%)	0	0
		Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Υπνηλία	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Σπάνιες	Οπίσθια αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια / σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας †	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές	
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Συχνές	Θαμπή όραση	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Όχι συχνές	Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ρήξη αμφιβληστροειδούς†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Αποχρωματισμός βλεφαρίδων	4 (<1%)	0	0
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Βραδυκαρδία	6 (<1%)	0	0
		Έμφραγμα του μυοκαρδίου	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Καρδιακή δυσλειτουργία <sup>στ</sup>	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ισχαιμία του μυοκαρδίου	3 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Πολύ συχνές	Υπέρταση	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Συχνές	Έξαψη	16 (1%)	0	0
		Φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο <sup>ς</sup>	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Ερυθρότητα	12 (1%)	0	0
	Όχι συχνές	Υπερτασική κρίση	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Αιμορραγία	1 (<1%)	0	0
Σπάνιες	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί†	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές	

<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	Συχνές	Επίσταξη	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Δυσφωνία	48 (4%)	0	0
		Δύσπνοια	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Αιμόπτυση	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Όχι συχνές	Ρινορραγία	8 (<1%)	0	0
		Πνευμονική αιμορραγία	2 (<1%)	0	0
		Πνευμοθώρακας	1 (<1%)	0	0
Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια/ πνευμονίτιδα†	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές	
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Πολύ συχνές	Διάρροια	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Ναυτία	386 (34%)	14 (1%)	0
		Έμετος	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Κοιλιακό άλγος <sup>a</sup>	139 (12%)	15 (1%)	0
	Συχνές	Στοματίτιδα	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Δυσπεψία	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Μετεωρισμός	43 (4%)	0	0
		Κοιλιακή διάταση	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Εξέλκωση του στόματος	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Ξηροστομία	27 (2%)	0	0
		Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα	8 (<1%)	4 (<1%)
	Αιμορραγία του ορθού	8 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Αιματοχεσία	6 (<1%)	0	0	
	Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα	4 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Μέλαινα	4 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Συχνές κενώσεις	3 (<1%)	0	0	
	Πρωκτική αιμορραγία	2 (<1%)	0	0	
	Διάρρηση παχέος εντέρου	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Αιμορραγία του στόματος	2 (<1%)	0	0	
	Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Εντεροδερματικό συρίγγιο	1 (<1%)	0	0	
	Αιματέμεση	1 (<1%)	0	0	
	Αιμορραγία αιμορροΐδων	1 (<1%)	0	0	
	Διάρρηση του ειλεού	1 (<1%)	0	1 (<1%)	
	Οισοφαγική αιμορραγία	1 (<1%)	0	0	
	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία	1 (<1%)	0	0	



<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Συχνές	Υπερχολερυθριναιμία	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Ηπατοτοξικότητα	18 (2%)	11(<1%)	2 (<1%)
	Όχι συχνές	Ίκτερος	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Βλάβη του ήπατος από το φάρμακο	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Ηπατική ανεπάρκεια†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Πολύ συχνές	Αλλαγή χρώματος τριχών	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας	206 (18%)	39 (3%)	0
		Αλωπεκία	130 (11%)	0	0
		Εξάνθημα	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Συχνές	Υποχρωματισμός δέρματος	52 (5%)	0	0
		Ξηροδερμία	50 (4%)	0	0
		Κνησμός	29 (3%)	0	0
		Ερύθημα	25 (2%)	0	0
		Αποχρωματισμός δέρματος	20 (2%)	0	0
		Υπεριδρωσία	17 (1%)	0	0
	Όχι συχνές	Διαταραχές των ονύχων	11 (<1%)	0	0
		Αποφολίδωση δέρματος	10 (<1%)	0	0
		Αντίδραση από φωτοευαισθησία	7 (<1%)	0	0
		Εξάνθημα ερυθρηματώδες	6 (<1%)	0	0
		Διαταραχή του δέρματος	5 (<1%)	0	0
		Εξάνθημα κηλιδώδες	4 (<1%)	0	0
		Εξάνθημα κνησμώδες	3 (<1%)	0	0
		Εξάνθημα φυσαλιδώδες	3 (<1%)	0	0
		Κνησμός γενικευμένος	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Εξάνθημα γενικευμένο	2 (<1%)	0	0
		Εξάνθημα βλατιδώδες	2 (<1%)	0	0
		Πελματικό ερύθημα	1 (<1%)	0	0
		Δερματικό έλκος†	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές

<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Συχνές	Αρθραλγία	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Μυαλγία	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Μυϊκοί σπασμοί	25 (2%)	0	0
	Όχι συχνές	Μυοσκελετικός πόνος	9 (<1%)	1 (<<1%)	0
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Πολύ συχνές	Πρωτεϊνουρία	135 (12%)	32 (3%)	0
	Όχι συχνές	Αιμορραγία ουροφόρων οδών	1 (<<1%)	0	0
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Όχι συχνές	Μηνορραγία	3 (<<1%)	0	0
		Κολπική αιμορραγία	3 (<<1%)	0	0
		Μητρορραγία	1 (<<1%)	0	0
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Πολύ συχνές	Κόπωση	415 (36%)	65 (6%)	1 (<<1%)
	Συχνές	Φλεγμονή βλεννογόνου	86 (7%)	5 (<<1%)	0
		Εξασθένιση	82 (7%)	20 (2%)	1 (<<1%)
		Οίδημα <sup>β</sup>	72 (6%)	1 (<<1%)	0
		Θωρακικό άλγος	18 (2%)	2 (<<1%)	0
	Όχι συχνές	Ρίγη	4 (<<1%)	0	0
		Διαταραχή βλεννογόνου υμένα	1 (<<1%)	0	0
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	211 (18%)	51 (4%)	10 (<<1%)
	Συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Λιπάση αυξημένη	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος <sup>δ</sup>	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη αίματος αυξημένη	36 (3%)	0	0
		Αμυλάση αίματος αυξημένη	35 (3%)	7 (<1%)	0
		γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Αρτηριακή πίεση αυξημένη	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Ουρία αίματος αυξημένη	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Μη φυσιολογικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)

	Όχι συχνές	Ηπατικά ένζυμα αυξημένα	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Γλυκόζη αίματος μειωμένη	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Τρανσαμινάσες αυξημένες	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Μη φυσιολογικός έλεγχος λειτουργίας του θυρεοειδούς	3 (<1%)	0	0
		Διαστολική αρτηριακή πίεση αυξημένη	2 (<1%)	0	0
		Συστολική αρτηριακή πίεση αυξημένη	1 (<1%)	0	0
<p>† Ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία που αναφέρθηκε κατά την περίοδο μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος (αναφορές αυθόρμητων περιστατικών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από όλες τις κλινικές μελέτες με razopanib).</p> <p>* Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν μόνο κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί με τα διαθέσιμα δεδομένα.</p> <p>Οι παρακάτω όροι έχουν συνδυαστεί:</p> <p><sup>α</sup> Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και άλγος κάτω κοιλιακής χώρας</p> <p><sup>β</sup> Οίδημα, περιφερικό οίδημα, οίδημα του οφθαλμού, εντοπισμένο οίδημα και οίδημα προσώπου</p> <p><sup>γ</sup> Δυσγευσία, αγευσία και υπογευσία</p> <p><sup>δ</sup> Αριθμός λευκών κυττάρων μειωμένος, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος και αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος</p> <p><sup>ε</sup> Μειωμένη όρεξη και ανορεξία</p> <p><sup>στ</sup> Καρδιακή δυσλειτουργία, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια και περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια</p> <p><sup>ς</sup> Φλεβικό θρομβοεμβολικό επεισόδιο, βαθιά φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή και θρόμβωση</p>					

Η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική Ασία.

**Πίνακας 3 Σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μελέτες STS (n = 382) ή κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου**

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Όλοι οι βαθμοί n (%)	Βαθμός 3 n (%)	Βαθμός 4 n (%)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Λοίμωξη ούλων	4 (1%)	0	0
Καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα νεοπλάσματα (περιλαμβάνονται οι κύστες και πολύποδες)	Πολύ συχνές	Άλγος όγκου	121 (32%)	32 (8%)	0
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του	Πολύ συχνές	Λευκοπενία	106 (44%)	3 (1%)	0
		Θρομβοπενία	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Ουδετεροπενία	79 (33%)	10 (4%)	0

<b>λεμφικού συστήματος<sup>στ</sup></b>	Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας και του αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	Συχνές	Υποθυρεοειδισμός	18 (5%)	0	0
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη	108 (28%)	12 (3%)	0
		Υπολευκωματιναιμία <sup>στ</sup>	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Συχνές	Αφυδάτωση	4 (1%)	2 (1%)	0
	Όχι συχνές	Υπομαγνησιαιμία	1 (<1%)	0	0
	Μη γνωστές	Σύνδρομο λύσης όγκου*	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	Συχνές	Αϋπνία	5 (1%)	1 (<1%)	0
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Πολύ συχνές	Δυσγευσία	79 (21%)	0	0
		Κεφαλαλγία	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Ζάλη	15 (4%)	0	0
	Όχι συχνές	Υπνηλία	3 (<1%)	0	0
		Παραίσθησία	1 (<1%)	0	0
		Εγκεφαλικό έμφρακτο	1 (<1%)	0	1 (<1%)
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Συχνές	Θαμπή όραση	15 (4%)	0	0
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Συχνές	Καρδιακή δυσλειτουργία <sup>ς</sup>	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Βραδυκαρδία	4 (1%)	0	0
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	1 (<1%)	0	0
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Πολύ συχνή	Υπέρταση	152 (40%)	26 (7%)	0
	Συχνές	Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια <sup>δ</sup>	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Εξάψεις	12 (3%)	0	0
		Ερυθρότητα	4 (1%)	0	0
	Όχι συχνές	Αιμορραγία	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Σπάνιες	Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές

<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Συχνές	Επίσταξη	22 (6%)	0	0
		Δυσφωνία	20 (5%)	0	0
		Δύσπνοια	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Βήχας	12 (3%)	0	0
		Πνευμοθώρακας	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Λόξυγκας	4 (1%)	0	0
		Πνευμονική αιμορραγία	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Όχι συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος	3 (<1%)	0	0
		Βρογχική αιμορραγία	2 (<1%)	0	0
		Ρινόρροια	1 (<1%)	0	0
Αιμόπτυση		1 (<1%)	0	0	
Σπάνιες	Διάμεση πνευμονοπάθεια/ πνευμονίτιδα†	μη γνωστή	μη γνωστή	μη γνωστή	
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Πολύ συχνές	Διάρροια	174 (46%)	17 (4%)	0
		Ναυτία	167 (44%)	8 (2%)	0
		Έμετος	96 (25%)	7 (2%)	0
		Κοιλιακό άλγος <sup>a</sup>	55 (14%)	4 (1%)	0
		Στοματίτιδα	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Συχνές	Κοιλιακή διάταση	16 (4%)	2 (1%)	0
		Ξηροστομία	14 (4%)	0	0
		Δυσπεψία	12 (3%)	0	0
		Αιμορραγία του στόματος	5 (1%)	0	0
		Μετεωρισμός	5 (1%)	0	0
		Πρωκτική αιμορραγία	4 (1%)	0	0
		Όχι συχνές	Αιμορραγία γαστρεντερικού σωλήνα	2 (<1%)	0
	Αιμορραγία του ορθού		2 (<1%)	0	0
	Εντεροδερματικό συρίγγιο		1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Γαστρεντερική αιμορραγία		1 (<1%)	0	0
	Μέλαινα		2 (<1%)	0	0
	Αιμορραγία του οισοφάγου		1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Περιτονίτιδα		1 (<1%)	0	0
	Οπισθοπεριτοναϊκή αιμορραγία		1 (<1%)	0	0
	Αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα		1 (<1%)	1 (<1%)	0
	Διάτρηση του ειλεού		1 (<1%)	0	1 (<1%)

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Όχι συχνές	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Μη γνωστές	Ηπατική ανεπάρκεια*	μη γνωστές	μη γνωστές	μη γνωστές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Πολύ συχνές	Αλλαγή χρώματος τριχών	93 (24%)	0	0
		Υποχρωματισμός δέρματος	80 (21%)	0	0
		Αποφολιδωτικό εξάνθημα	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Συχνές	Αλωπεκία	30 (8%)	0	0
		Δερματικές διαταραχές <sup>γ</sup>	26 (7%)	4 (1%)	0
		Ξηροδερμία	21 (5%)	0	0
		Υπερίδρωση	18 (5%)	0	0
		Διαταραχές ονύχων	13 (3%)	0	0
		Κνησμός	11 (3%)	0	0
		Ερύθημα	4 (1%)	0	0
	Όχι συχνές	Δερματικό έλκος	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Εξάνθημα	1 (<1%)	0	0
		Εξάνθημα βλατιδώδες	1 (<1%)	0	0
		Αντίδραση από φωτοευαισθησία	1 (<1%)	0	0
Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας		2 (<1%)	0	0	
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Συχνές	Μυοσκελετικό άλγος	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Μυαλγία	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Μυϊκοί σπασμοί	8 (2%)	0	0
	Όχι συχνές	Αρθραλγία	2 (<1%)	0	0
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Όχι συχνές	Πρωτεϊνουρία	2 (<1%)	0	0
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Όχι συχνές	Κολπική αιμορραγία	3 (<1%)	0	0
		Μηνορραγία	1 (<1%)	0	0
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Πολύ συχνές	Κόπωση	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Συχνές	Οίδημα <sup>β</sup>	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Θωρακικό άλγος	12 (3%)	4 (1%)	0
		Ρίγη	10 (3%)	0	0
	Όχι συχνές	Φλεγμονή βλεννογόνου	1 (<1%)	0	0
Εξασθένηση		1 (<1%)	0	0	

<b>Παρακλινικές εξετάσεις<sup>θ</sup></b>	Πολύ συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο	86 (23%)	5 (1%)	0
	Συχνές	Εξέταση των ωτών, της ρινός και φάρυγγα παθολογικές <sup>ε</sup>	29 (8%)	4 (1%)	0
		Αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Χοληστερόλη αίματος παθολογική	6 (2%)	0	0
		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Όχι συχνές	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη	2 (<1%)	0	0
		Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Αλανινική αμινοτρανσφεράση	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία που αναφέρθηκε κατά την περίοδο μετά τη κυκλοφορία του προϊόντος (αναφορές αυθόρμητων περιστατικών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από όλες τις κλινικές μελέτες με razoranib).

\* Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία που αναφέρθηκαν μόνο κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί με τα διαθέσιμα δεδομένα.

Οι παρακάτω όροι έχουν συνδυαστεί:

<sup>α</sup> Κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας και γαστρεντερικό άλγος

<sup>β</sup> Οίδημα, περιφερικό οίδημα και οίδημα βλεφάρου

<sup>γ</sup> Η πλειονότητα αυτών των περιστατικών ήταν σύνδρομο Παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας

<sup>δ</sup> Φλεβικά θρομβοεμβολικά επεισόδια – περιλαμβάνει όρους όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Πνευμονική εμβολή και Θρόμβωση

<sup>ε</sup> Η πλειονότητα αυτών των περιστατικών περιγράφει βλεννογονίτιδα

<sup>στ</sup> Η συχνότητα είναι βασισμένη σε πίνακες εργαστηριακών τιμών από τη VEG110727 (N=240). Αυτές αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες με μικρότερη συχνότητα από τους ερευνητές από ότι όπως προκύπτει από τους πίνακες εργαστηριακών τιμών.

<sup>ζ</sup> Συμβάντα καρδιακής δυσλειτουργίας – περιλαμβάνει Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, Καρδιακή ανεπάρκεια και Περιοριστική καρδιομυοπάθεια

<sup>η</sup> Η συχνότητα είναι βασισμένη σε ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τους ερευνητές. Μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες με μικρότερη συχνότητα από τους ερευνητές από ότι όπως προκύπτει από τους πίνακες εργαστηριακών τιμών.

Η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική Ασία.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που αναφέρθηκε με το razoranib σε ενήλικες στις εγκεκριμένες ενδείξεις με βάση δεδομένα από 44 παιδιατρικούς ασθενείς από την μελέτη Φάσης I ADVL0815 και 57 παιδιατρικούς ασθενείς από τη μελέτη Φάσης II PZP034X2203 (βλ. παράγραφο 5.1).

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις razoranib έως και 2000 mg έχουν εκτιμηθεί σε κλινικές μελέτες. Κόπωση Βαθμού 3 (τοξικότητα που περιορίζει τη δόση) και υπέρταση Βαθμού 3 παρατηρήθηκαν η κάθε μία σε 1 από τους 3 ασθενείς που έλαβαν δόση 2000 mg και 1000 mg ημερησίως, αντίστοιχα.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για υπερδοσολογία με razoranib και η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, άλλοι αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX03

### Μηχανισμός δράσης

Το razoranib είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος, ισχυρός, πολλαπλών στόχων αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης (TKI) των υποδοχέων αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR)-1, -2, και -3, των υποδοχέων του προερχόμενου από αιμοπετάλια αυξητικού παράγοντα (PDGFR)-α και -β και των υποδοχέων παράγοντα αρχέγονων κυττάρων (c-KIT), με τιμές IC<sub>50</sub> 10, 30, 47, 71, 84 και 74 nM, αντίστοιχα. Σε προκλινικά πειράματα, το razoranib ανέστειλε σε εξάρτηση με τη δόση την επαγόμενη από συνδέτη αυτο-φωσφορυλίωση των υποδοχέων VEGFR-2, c-Kit και PDGFR-β σε κύτταρα. *In vivo*, το razoranib ανέστειλε την επαγόμενη από VEGF φωσφορυλίωση του VEGFR-2 σε πνεύμονες ποντικών, την αγγειογένεση σε ποικίλα ζωικά μοντέλα και την αύξηση πολλαπλών ανθρώπινων καρκινικών ξενομοσχευμάτων σε ποντικούς.

### Φαρμακογονιδιοματική

Σε μια φαρμακογενετική μετα-ανάλυση των δεδομένων από 31 κλινικές μελέτες με razoranib χορηγούμενο είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, ALT>5 x ULN (NCI CTC Βαθμού 3) εμφανίστηκαν στο 19% των φορέων του αλληλόμορφου HLA-B\*57: 01 και στο 10% των μη φορέων. Σε αυτό το σύνολο δεδομένων, 133/2235 (6%) των ασθενών έφεραν το HLA-B\*57: 01 αλληλόμορφο (βλέπε παράγραφο 4.4).



## Κλινικές μελέτες

### Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του pazopanib σε ασθενείς με RCC εκτιμήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη. Οι ασθενείς (N = 435) με τοπικά προχωρημένο ή/και μεταστατικό RCC τυχαιοποιήθηκαν σε pazopanib 800 mg μία φορά την ημέρα ή σε εικονικό φάρμακο. Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν και να συγκριθούν τα δύο σκέλη θεραπείας όσον αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Άλλοι στόχοι ήταν να εκτιμηθεί το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και η διάρκεια της ανταπόκρισης.

Από το σύνολο των 435 ασθενών σε αυτή τη μελέτη, 233 ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και 202 είχαν λάβει θεραπεία δεύτερης γραμμής, μετά από προηγούμενη θεραπεία με IL-2 ή INFα. Η κατάσταση λειτουργικότητας (ECOG) ήταν παρόμοια στις ομάδες pazopanib και εικονικού φαρμάκου (ECOG 0: 42% έναντι 41%, ECOG 1: 58% έναντι 59%). Η πλειονότητα των ασθενών είχαν ευνοϊκή (39%) ή ενδιάμεση (54%) πρόγνωση σύμφωνα με τους παράγοντες MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer. Όλοι οι ασθενείς είχαν διαυγή κυτταρική ιστολογία ή κατά κύριο λόγο διαυγή κυτταρική ιστολογία. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν εμπλοκή 3 ή περισσότερων οργάνων και οι περισσότεροι ασθενείς είχαν μετάσταση της νόσου στον πνεύμονα (74%) ή/και στους λεμφαδένες (54%) κατά την έναρξη της μελέτης.

Παρόμοιο ποσοστό ασθενών σε κάθε σκέλος δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ή είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυτοκίνη (53% και 47% στο σκέλος pazopanib, 54% και 46% στο σκέλος εικονικού φαρμάκου). Στην υποομάδα ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυτοκίνη, στους περισσότερους (75%) είχε χορηγηθεί θεραπεία βασισμένη σε ιντερφερόνη.

Παρόμοια ποσοστά ασθενών σε κάθε σκέλος είχαν προηγούμενη νεφρεκτομή (89% και 88% στα σκέλη pazopanib και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα) ή/και προηγούμενη ακτινοθεραπεία (22% και 15% στα σκέλη pazopanib και εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα).

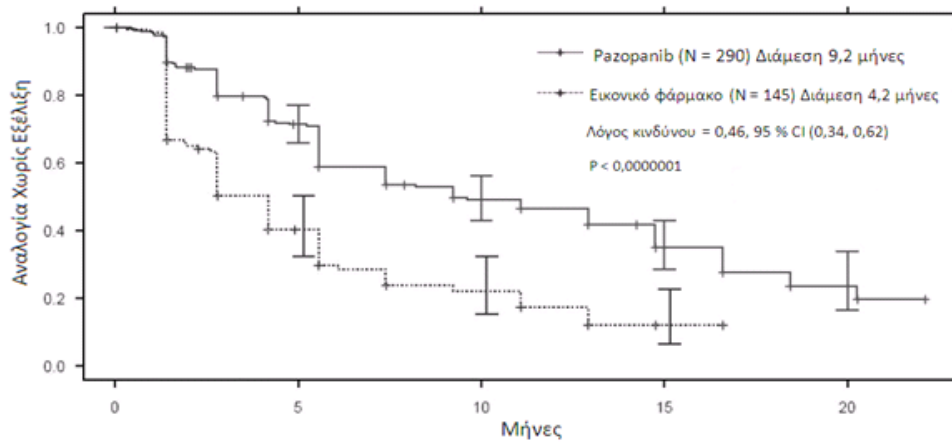
Η κύρια ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου PFS βασίζεται σε αξιολόγηση της νόσου με ανεξάρτητη ραδιολογική ανασκόπηση όλου του πληθυσμού της μελέτης (ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυτοκίνη).

#### **Πίνακας 4 Γενικά αποτελέσματα στο RCC για την αποτελεσματικότητα βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης (VEG105192)**

Καταληκτικά σημεία/πληθυσμός μελέτης	Pazopanib	Εικονικό φάρμακο	HR (95% CI)	Τιμή P (μονόπλευρη)
PFS Συνολικός* ITT Διάμεση (μήνες)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Ποσοστό ανταπόκρισης % (95% CI)	N = 290 30 (25,1,35,6)	N = 145 3 (0,5, 6,4)	–	<0,001

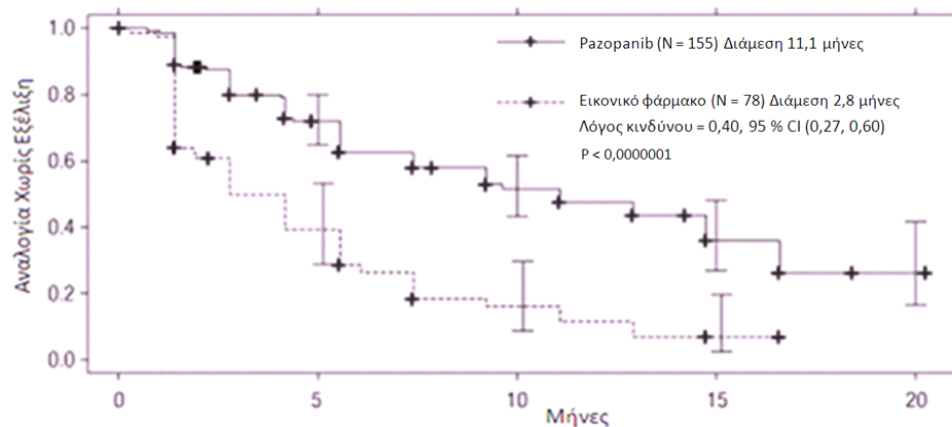
HR = λόγος κινδύνου, ITT = πρόθεση για θεραπεία, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη. \* - Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυτοκίνη.

**Σχήμα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για όλο τον πληθυσμό της μελέτης (ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία και ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία με κυτοκίνη) (VEG105192)**



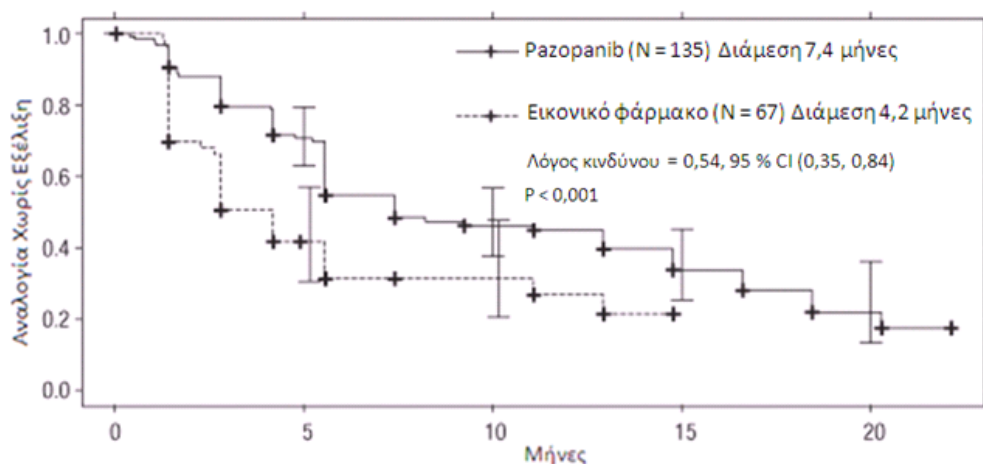
άξονας x: Μήνες, άξονας y: Αναλογία Χωρίς Εξέλιξη, Razoranib (N = 290) Διάμεση 9,2 μήνες, Εικονικό φάρμακο (N = 145) Διάμεση 4,2 μήνες, Λόγος κινδύνου = 0,46, 95% CI (0,34, 0,62), P <0,0000001

**Σχήμα 2 Καμπύλη Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία (VEG105192)**



άξονας x: Μήνες, άξονας y: Αναλογία Χωρίς Εξέλιξη, Razoranib (N = 155) Διάμεση 11,1 μήνες, Εικονικό φάρμακο (N = 78) Διάμεση 2,8 μήνες, Λόγος κινδύνου = 0,40, 95% CI (0,27, 0,60), P <0,0000001

**Σχήμα 3 Καμπύλη Kaplan-Meier επιβίωσης χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με κυτοκίνη (VEG105192)**



άξονας x: Μήνες, άξονας y: Αναλογία Χωρίς Εξέλιξη, Pazoranib (N = 135) Διάμεση 7,4 μήνες, Εικονικό φάρμακο (N = 67) Διάμεση 4,2 μήνες, Λόγος κινδύνου = 0,54, 95% CI (0,35, 0,84), P < 0,001

Για ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανταπόκριση ήταν 11,9 εβδομάδες και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 58,7 εβδομάδες, σύμφωνα με την ανεξάρτητη ανασκόπηση (VEG105192).

Τα δεδομένα της μέσης συνολικής επιβίωσης (ΣΕ) κατά την προσδιοριζόμενη στο πρωτόκολλο ανάλυση της συνολικής επιβίωσης ήταν 22,9 μήνες και 20,5 μήνες [HR = 0,91 (95% CI: 0,71, 1,16; p = 0,224)] για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του pazoranib και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της ΣΕ υπόκεινται σε πιθανή προκατάληψη καθώς το 54% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έλαβαν επίσης pazoranib στη φάση επέκτασης αυτής της μελέτης μετά από εξέλιξη της νόσου. Εξήντα έξι τοις εκατό των ασθενών σε εικονικό φάρμακο έλαβαν θεραπεία μετά την ολοκλήρωση της μελέτης έναντι 30% των ασθενών με pazoranib.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας όσον αφορά τη Γενική Ποιότητα Ζωής βάσει των ερωτηματολογίων EORTC QLQ-C30 και EuroQoL EQ-5D.

Σε μια μελέτη Φάσης II σε 225 ασθενείς με τοπικά υποτροπιάζον ή μεταστατικό διαυγές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 35% και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 68 εβδομάδες, σύμφωνα με την ανεξάρτητη ανασκόπηση. Η διάμεση PFS ήταν 11,9 μήνες.

Η ασφάλεια, αποτελεσματικότητα και ποιότητα ζωής του pazoranib έναντι του sunitinib αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτή, παράλληλων ομάδων μελέτη μη-κατωτερότητας Φάσης III (VEG108844).

Στην VEG108844, ασθενείς (N = 1110) με τοπικά προχωρημένο ή/και μεταστατικό RCC οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως συστηματική θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε pazoranib 800 mg άπαξ ημερησίως συνεχώς ή sunitinib 50 mg άπαξ ημερησίως σε κύκλους 6 εβδομάδων χορήγησης με 4 εβδομάδες θεραπείας ακολουθούμενες από 2 εβδομάδες χωρίς θεραπεία.

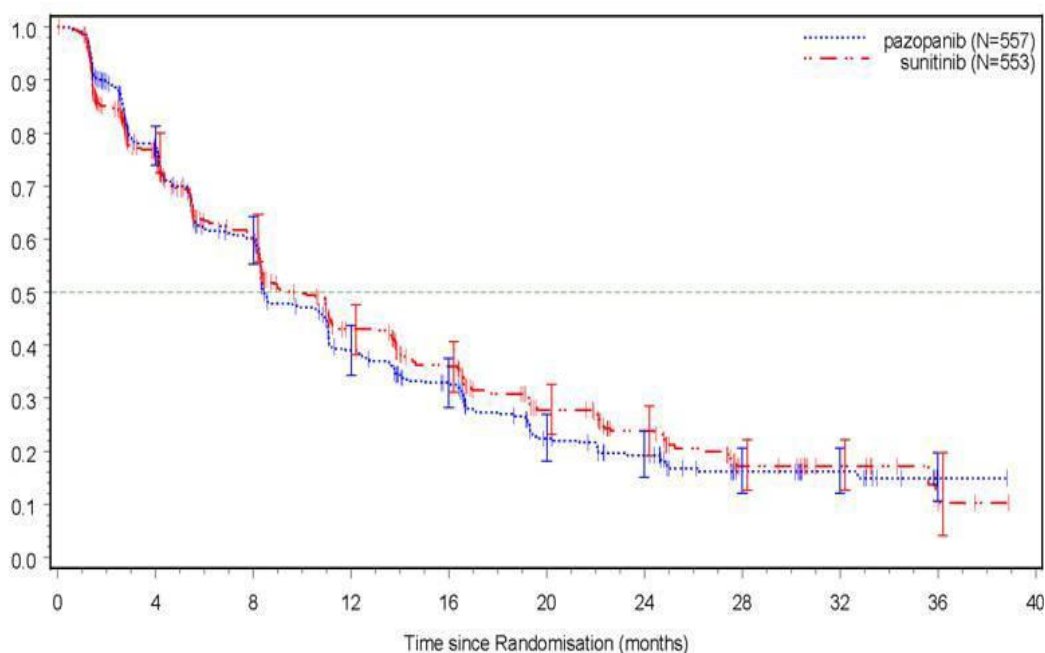
Ο πρωταρχικός στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει και να συγκρίνει PFS σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με pazoranib με εκείνους που έλαβαν sunitinib. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την αρχική διάγνωση και κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας με την πλειονότητα των ασθενών να έχουν καθαρή κυτταρική ιστολογία και νόσο Σταδίου IV.

Η VEG108844 πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του PFS και έδειξε ότι το pazopanib δεν ήταν κατώτερο του sunitinib, καθώς το ανώτατο όριο του 95% CI για τον λόγο κινδύνου ήταν μικρότερο από το καθορισμένο στο πρωτόκολλο όριο μη-κατωτερότητας του 1,25. Τα συνολικά δεδομένα της αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5** Συνολικά δεδομένα αποτελεσματικότητας (VEG108844)

Καταληκτικά σημεία	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% CI)
<b>PFS</b>			
Συνολικό Διάμεση (μήνες) (95% CI)	8,4 (8,3, 10,9)	9,5 (8,3, 11,0)	1,047 (0,898, 1,220)
<b>Συνολική Επιβίωση</b>			
Διάμεση (μήνες) (95% CI)	28,3 (26,0, 35,5)	29,1 (25,4, 33,1)	0,915 <sup>a</sup> (0,786, 1,065)
HR = λόγος κινδύνου, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη. τιμή <sup>a</sup> P = 0,245 (2-sided)			

**Σχήμα 4** Καμπύλη Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης για τον συνολικό πληθυσμό (VEG108844)



Οι αναλύσεις υποομάδων του PFS έγιναν για 20 δημογραφικούς και προγνωστικούς παράγοντες. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% για όλες τις υποομάδες περιλαμβάνουν ένα λόγο κινδύνου 1. Στις τρεις μικρότερες από τις 20 υποομάδες, η σημειακή εκτίμηση του λόγου κινδύνου ξεπέρασε το 1,25, δηλαδή, σε άτομα χωρίς προηγούμενη νεφρεκτομή (n=186, HR=1,403, 95% CI (0,955, 2,061)), με αρχική τιμή LDH >> 1,5 x ULN (n=68, HR=1,72, 95% CI (0,943, 3,139)) και χαμηλού κινδύνου κατά MSKCC (n=119, HR = 1,472, 95% CI (0,937, 2,313)).

### Σάρκωμα μαλακών μορίων (STS)

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του razoranib σε STS εκτιμήθηκαν σε μια πιλοτική Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη (VEG110727). Συνολικά 369 ασθενείς με προχωρημένο STS τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν razoranib 800 mg άπαξ ημερησίως ή εικονικό φάρμακο. Είναι σημαντικό ότι στη μελέτη επιτράπη να συμμετέχουν μόνο ασθενείς με επιλεκτικούς ιστολογικούς υποτύπους STS, επομένως η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του razoranib μπορεί να θεωρηθούν τεκμηριωμένες μόνο σε αυτές τις υποομάδες του STS και η αγωγή με razoranib θα πρέπει να περιορίζεται σε τέτοιους υποτύπους STS.

Οι τύποι όγκων που ήταν κατάλληλοι είναι οι ακόλουθοι:

Ινοβλαστικό (ινοσάρκωμα σε ενήλικες, μυξοϊνοσάρκωμα, σκληρυντικό επιθηλιοειδές ινοσάρκωμα, κακοήθης μονήρης ινώδης όγκος), το λεγόμενο ιώδες ιστιοκύττωμα (πλειόμορφο κακόηθης ιώδες ιστιοκύττωμα [MFH], γιγαντοκυτταρικό MFH, φλεγμονώδες MFH), λειομυοσάρκωμα, κακοήθης γλομαγγείωμα, σκελετικών μυών (πλειόμορφο και κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα), αγγειακοί (επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, αγγειοσάρκωμα), αβέβαιης διαφοροποίησης (αρθρικού υμένα, επιθηλιοειδής, κυψελιδικός μαλακών μορίων, διαυγοκυτταρικός, δεσμοπλαστικός μικρο-στρογγυλοκυτταρικός, εξωνεφρικός ραβδοειδής, κακοήθης μεσεγγυματικός, περιαγγειακός επιθηλιοειδής, σάρκωμα έσω χιτών), κακοήθεις όγκοι των ελύτρων των περιφερικών νεύρων, μη άλλως καθοριζόμενα (ΜΑΚ) αδιαφοροποίητα σαρκώματα μαλακών μορίων και άλλοι τύποι σαρκώματος (δεν περιλαμβάνονται ως ακατάλληλοι).

Οι ακόλουθοι τύποι όγκων δεν θεωρήθηκαν κατάλληλοι:

Λιποσάρκωμα (όλοι οι υπότυποι), όλα τα ραβδομυοσαρκώματα τα οποία δεν ήταν κυψελιδικά ή πλειόμορφα, χονδροσάρκωμα, οστεοσάρκωμα, όγκοι Ewing / πρωτοπαθείς νευροεξωδερματικοί όγκοι (PNET), GIST, προβάλλον δερματοϊνοσάρκωμα, φλεγμονώδες μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα, κακοήθης μεσοθηλίωμα και μεσοδερμικοί μεικτοί όγκοι της μήτρας.

Σημαντικό, ασθενείς με λιποσάρκωμα εξαιρέθηκαν από την πιλοτική Φάσης III μελέτη καθώς σε μία προκαταρκτική Φάσης II μελέτη (VEG20002), η δράση (PFS την εβδομάδα 12) που παρατηρήθηκε με το razoranib στο λιποσάρκωμα δεν πληρούσε το προαπαιτούμενο ποσοστό ώστε να επιτραπεί περαιτέρω κλινικός έλεγχος.

Άλλα βασικά κριτήρια καταλληλότητας για τη μελέτη VEG110727 ήταν: ιστολογικές ενδείξεις κακοήθους STS υψηλού ή μετρίου βαθμού και εξέλιξη της νόσου εντός 6 μηνών από τη θεραπεία για μεταστατική νόσο, ή υποτροπή εντός 12 μηνών από τη (νεο)-επικουρική θεραπεία.

Το ενενήντα οκτώ τοις εκατό (98%) των ασθενών είχαν λάβει παλαιότερη θεραπεία με doxorubicin, το 70% με ifosfamide και το 65% των ασθενών είχαν λάβει τουλάχιστον τρεις ή περισσότερους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν ανάλογα με τους παράγοντες της κατάσταση λειτουργικότητας κατά ΠΟΥ (WHO PS) (0 ή 1) κατά την έναρξη και τον αριθμό προγενέστερων σειρών συστηματικής θεραπείας για προχωρημένη νόσο (0 ή 1 έναντι 2+). Σε κάθε ομάδα θεραπείας, υπήρχε ένα ελαφρώς μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις 2+ προγενέστερες σειρές συστηματικής θεραπείας για προχωρημένη νόσο (58% και 55% αντίστοιχα για τα σκέλη θεραπείας με εικονικό φάρμακο και razoranib) σε σύγκριση με 0 ή 1 προγενέστερη σειρά συστηματικής θεραπείας (42% και 45% αντίστοιχα για τα σκέλη θεραπείας με εικονικό φάρμακο και razoranib). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (ορίζεται ως το χρονικό διάστημα από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία της τελευταίας επικοινωνίας ή του θανάτου) ήταν παρόμοια και για τα δύο σκέλη θεραπείας (9,36 μήνες για το εικονικό φάρμακο [εύρος 0,69 έως 23,0 μήνες] και 10,04 μήνες για το razoranib [εύρος 0,2 έως 24,3 μήνες]).

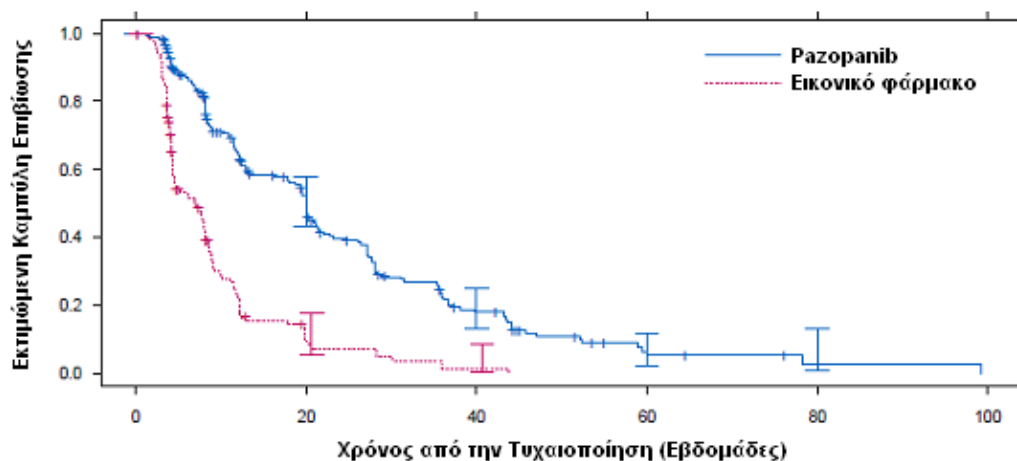
Ο πρωτεύων στόχος της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ραδιολογική εξέταση και το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης συμπεριελάμβανε τη συνολική επιβίωση (OS), το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

**Πίνακας 6 Γενικά αποτελέσματα στο STS για την αποτελεσματικότητα βάσει ανεξάρτητης αξιολόγησης (VEG110727)**

<b>Καταληκτικά σημεία/Πληθυσμός μελέτης</b>	<b>Razoranib</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>Τιμή P (αμφίπλευρη)</b>
<b>PFS</b>				
Συνολικός ITT Διάμεση (εβδομάδες)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Λειομυοσάρκωμα Διάμεση (εβδομάδες)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	<0,001
Υποομάδες σαρκώματος αρθρικού υμένα Διάμεση (εβδομάδες)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Άλλες υποομάδες STS Διάμεση (εβδομάδες)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	<0,001
<b>OS</b>				
Συνολικός ITT Διάμεση (μήνες)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67,1,12)	0,256
Λειομυοσάρκωμα* Διάμεση (μήνες)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Υποομάδες σαρκώματος αρθρικού υμένα* Διάμεση (μήνες)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Άλλες υποομάδες STS* Διάμεση (μήνες)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
<b>Ποσοστό ανταπόκρισης (CR+PR)</b>				
% (95% CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Διάρκεια της ανταπόκρισης Διάμεση τιμή (εβδομάδες) (95% CI)	38,9 (16,7, 40,0)			
HR = αναλογία κινδύνου, ITT = με πρόθεση θεραπείας, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, CR = πλήρης Ανταπόκριση, PR = μερική Ανταπόκριση, OS = συνολική επιβίωση * Η συνολική επιβίωση για τις αντίστοιχες ιστολογικές υποομάδες του STS (λειομυοσάρκωμα, σάρκωμα αρθρικού υμένα και «Άλλα» STS) θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών και τα ευρεία διαστήματα εμπιστοσύνης.				

Μία παρόμοια βελτίωση του PFS με βάση τις εκτιμήσεις του ερευνητή παρατηρήθηκε στο σκέλος που έλαβε θεραπεία με razoranib σε σύγκριση με το σκέλος που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (στον συνολικό ITT πληθυσμό HR: 0,39; 95% CI, 0,30 έως 0,52, p <0,001).

**Σχήμα 5 Καμπύλη Kaplan-Meier Επιβίωσης Χωρίς Εξέλιξη στο STS βάσει Ανεξάρτητης Αξιολόγησης για το Συνολικό Πληθυσμό της μελέτης (VEG110727)**



Ασθενείς σε κίνδυνο

Ραζορανιμπ 246  
Εικ. φάρμακο 123

Σημείωση: για κάθε θεραπεία εικονίζονται οι ζώνες του διαστήματος εμπιστοσύνης 95%

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην OS μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών κατά την τελική OS ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά την εμφάνιση 76% (280/369) των συμβάντων (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 p = 0,256).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία μελέτη Φάσης I (ADVL0815) του razopanib διεξήχθη σε 44 παιδιατρικούς ασθενείς με διαφορετικούς υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD), το προφίλ ασφάλειας και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του razopanib σε παιδιά. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης σε αυτή τη μελέτη ήταν 3 μήνες (1-23 μήνες).

Μία μελέτη Φάσης II (PZP034X2203) του razopanib διεξήχθη σε 57 παιδιατρικούς ασθενείς με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους στους οποίους περιλαμβάνονταν το ραβδομυοσάρκωμα (N=12), το σάρκωμα μαλακών μορίων εκτός του ραβδομυοσαρκώματος (N=11), το σάρκωμα Ewing/pPNET (N=10) το οστεοσάρκωμα (N=10), το νευροβλάστωμα (N=8), και το ηπατοβλάστωμα (n=6). Η μελέτη ήταν ενός παράγοντα, μη ελεγχόμενη, ανοικτή μελέτη για τον καθορισμό της θεραπευτικής δράσης του razopanib σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 έως <18 ετών. Το razopanib χορηγήθηκε καθημερινά ως δισκίο σε δόση 450 mg/m<sup>2</sup>/δόση ή ως από του στόματος εναιώρημα στα 225 mg/m<sup>2</sup>/δόση. Η μέγιστη ημερήσια δόση που επιτράπη ήταν 800 mg για το δισκίο και 400 mg για το από του στόματος εναιώρημα. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 1,8 μήνες (1 ημέρα-29 μήνες).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έδειξαν καμία ουσιαστική αντικαρκινική δράση στον αντίστοιχο παιδιατρικό πληθυσμό. Για το λόγο αυτό το razopanib δεν συνιστάται για την θεραπεία αυτών των όγκων σε παιδιατρικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Votrient σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία καρκινώματος του νεφρού και της νεφρικής πυέλου (εξαιρούνται νεφροβλάστωμα, νεφροβλαστωμάτωση, διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, μεσοβλαστικό νέφρωμα, μυελοειδές νεφρικό καρκίνωμα και ο ραβδοειδής όγκος νεφρού) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης razoranib 800 mg σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, επιτεύχθηκε μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) περίπου  $19 \pm 13$   $\mu\text{g/ml}$  μετά από 3,5 ώρες κατά μέσο όρο (εύρος 1,0-11,9 ώρες) και  $AUC_{\infty}$  περίπου  $650 \pm 500$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Η ημερήσια δοσολογία οδηγεί σε αύξηση κατά 1,23 έως 4 φορές της  $AUC_{0-T}$ .

Δεν παρατηρήθηκε σταθερή αύξηση της  $AUC$  ή της  $C_{max}$  σε δόσεις razoranib πάνω από 800 mg.

Η συστηματική έκθεση στο razoranib αυξάνεται όταν χορηγείται με τροφή. Η χορήγηση razoranib με γεύμα υψηλής ή χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπη οδηγεί σε αύξηση κατά 2 φορές περίπου της  $AUC$  και της  $C_{max}$ . Επομένως, το razoranib πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον δύο ώρες μετά τη λήψη τροφής ή τουλάχιστον μία ώρα πριν από τη λήψη τροφής (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση θρυμματισμένου δισκίου razoranib 400 mg αύξησε την  $AUC_{(0-72)}$  κατά 46% και τη  $C_{max}$  κατά 2 φορές περίπου και μείωσε τον  $t_{max}$  κατά 2 ώρες περίπου, συγκριτικά με τη χορήγηση ολόκληρου του δισκίου. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η διαθεσιμότητα και ο ρυθμός της από του στόματος απορρόφησης του razoranib είναι αυξημένα κατόπιν χορήγησης θρυμματισμένου δισκίου, σε σύγκριση με τη χορήγηση ολόκληρου του δισκίου (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Κατανομή

Η σύνδεση του razoranib σε πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος *in vivo* ήταν μεγαλύτερη από 99%, χωρίς εξάρτηση από τη συγκέντρωση σε εύρος 10-100  $\mu\text{g/ml}$ . *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι το razoranib είναι υπόστρωμα των P-gp και BCRP.

### Βιομετασχηματισμός

Αποτελέσματα από *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι ο μεταβολισμός του razoranib μεσολαβείται κυρίως από το CYP3A4, με μικρή συμβολή των CYP1A2 και CYP2C8. Οι τέσσερις βασικοί μεταβολίτες του razoranib ευθύνονται μόνο για το 6% της έκθεσης στο πλάσμα. Ένας από αυτούς τους μεταβολίτες αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό διεγερόμενων από VEGF ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων της ομφαλικής φλέβας, με παρόμοια δραστηριότητα με εκείνη του razoranib, οι υπόλοιποι είναι κατά 10 με 20 φορές λιγότερο δραστηριοί. Επομένως, η δράση του razoranib εξαρτάται κυρίως από έκθεση στη μητρική ένωση razoranib.

### Αποβολή

Το razoranib απεκκρίνεται με αργούς ρυθμούς, έχει μέσο χρόνο ημιζωής 30,9 ώρες μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης 800 mg. Η απέκκριση γίνεται κυρίως στα κόπρανα, ενώ η απέκκριση μέσω των νεφρών αντιστοιχεί σε ποσοστό <4% της χορηγηθείσας δόσης.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι λιγότερο από το 4% μιας χορηγούμενης από του στόματος δόσης razoranib απεκκρίνεται στα ούρα ως razoranib και μεταβολίτες. Τα αποτελέσματα από μοντέλο φαρμακοκινητικής του πληθυσμού (δεδομένα από άτομα με τιμές αναφοράς CLCR από 30,8 ml/λεπτό έως 150 ml/λεπτό) δείχνουν ότι η νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του razoranib. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης πάνω από 30 ml/λεπτό. Επιστάται προσοχή σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό, καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με razoranib στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).



### Ηπατική δυσλειτουργία

#### Ήπια

Η μέση  $C_{max}$  και  $AUC_{(0-24)}$  του razoranib σε σταθεροποιημένη κατάσταση, σε ασθενείς με ήπιες αποκλίσεις στις ηπατικές παραμέτρους (ορίζονται είτε ως φυσιολογική χολερυθρίνη και οποιουδήποτε βαθμού αύξηση της ALT, είτε ως αύξηση της χολερυθρίνης έως 1.5 x ULN ανεξάρτητα των τιμών της ALT) μετά τη χορήγηση 800 mg άπαξ ημερησίως είναι παρόμοια με τη μέση τιμή σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλέπε Πίνακα 7). Σε ασθενείς με ήπιες αποκλίσεις σε ηπατικές δοκιμασίες στον ορό η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg razoranib άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Μέτρια

Η ανώτερη ανεκτή δόση του razoranib (MTD) σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (ορίζεται ως αύξηση της χολερυθρίνης >1,5 x έως 3 x ULN, ανεξάρτητα των τιμών της ALT) ήταν 200 mg άπαξ ημερησίως. Οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_{(0-24)}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση, μετά τη χορήγηση 200 mg razoranib άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ήταν περίπου 44% και 39%, των αντίστοιχων μέσων τιμών μετά τη χορήγηση 800 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. αντίστοιχα (βλέπε Πίνακα 7).

Με βάση τα δεδομένα για την ασφάλεια και την ανοχή, η δόση του razoranib πρέπει να μειώνεται στα 200 mg άπαξ ημερησίως σε άτομα που έχουν μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Σοβαρή

Οι μέσες τιμές  $C_{max}$  και  $AUC_{(0-24)}$  σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά τη χορήγηση 200 mg razoranib άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ήταν περίπου 18% και 15%, των αντίστοιχων μέσων τιμών μετά τη χορήγηση 800 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Με βάση τη μειωμένη έκθεση και το περιορισμένο ηπατικό απόθεμα το razoranib δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη >3 x ULN, ανεξάρτητα οποιουδήποτε επιπέδου ALT) (βλέπε παράγραφο 4.2).

**Πίνακας 7 Μέση φαρμακοκινητική του razoranib σε σταθεροποιημένη κατάσταση που μετρήθηκε σε άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.**

Ομάδα	Διερευνηθείσα δόση	$C_{max}$ (μg/ml)	AUC (0-24) (μg x hr/ml)	Συνιστώμενη δόση
Φυσιολογική ηπατική λειτουργία	800 mg OD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OD
Ήπια ηπατική δυσλειτουργία	800 mg OD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OD
Μέτρια ηπατική δυσλειτουργία	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OD
Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία	200 mg OD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Δεν συνιστάται

OD – άπαξ ημερησίως

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Κατά τη χορήγηση του razoranib 225 mg/m<sup>2</sup> (ως από του στόματος εναιώρημα) σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  και AUC) ήταν παρόμοιες με αυτές που είχαν αναφερθεί προηγουμένως σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν 800 mg razoranib. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν αξιοσημείωτη διαφορά στην ομαλοποιημένη σύμφωνα με την επιφάνεια σώματος κάθαρση του razoranib, μεταξύ παιδιών και ενηλίκων.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας του razoranib εκτιμήθηκε σε ποντικούς, αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε τρωκτικά, οι επιδράσεις σε διάφορους ιστούς (οστά, δόντια, κοίτη ονύχων, αναπαραγωγικά όργανα, αιματολογικοί ιστοί, νεφροί και πάγκρεας) φάνηκε πως σχετίζονταν με τη φαρμακολογία της αναστολής του VEGFR ή/και της διακοπής των μονοπατιών σηματοδότησης του VEGF, με τις περισσότερες επιδράσεις να συμβαίνουν σε επίπεδα έκθεσης πλάσματος χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρούνται στην κλινική χρήση. Άλλες επιδράσεις που σημειώθηκαν είναι μείωση του σωματικού βάρους, διάρροια ή/και νοσηρότητα, οι οποίες ήταν είτε δευτερογενείς τοπικών γαστρεντερικών επιδράσεων που οφείλονταν σε υψηλό βαθμό έκθεσης τοπικών βλεννογόνων στο φαρμακευτικό προϊόν (πίθηκοι), είτε φαρμακολογικές (τρωκτικά). Υπερπλαστικές ηπατικές αλλοιώσεις (ηωσινοφιλικές εστίες και αδένωμα) παρατηρήθηκαν σε θηλυκούς ποντικούς σε εκθέσεις κατά 2,5 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση του ανθρώπου βάσει της AUC.

Σε μελέτες τοξικότητας σε νεαρούς προ-απογαλακτισμένους αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε razoranib από την ημέρα 9 μετά τον τοκετό μέχρι την ημέρα 14 μετά τον τοκετό, το razoranib προκάλεσε θνητότητα και μη φυσιολογική ανάπτυξη οργάνων/ωρίμανση στους νεφρούς, τους πνεύμονες, το ήπαρ και την καρδιά σε δόση περίπου 0,1 φορές της κλινικής έκθεσης βάσει της AUC σε ενήλικες ανθρώπους. Όταν χορηγήθηκε το φάρμακο σε αρουραίους μετά τον απογαλακτισμό από την ημέρα 21 έως την ημέρα 62 μετά τον τοκετό, τα τοξικολογικά ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά σε ενήλικους αρουραίους σε συγκρίσιμες εκθέσεις. Στους ανθρώπους οι παιδιατρικοί ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα οστά και τους οδόντες σε σύγκριση με τους ενήλικες, καθώς αυτές οι αλλαγές που περιλαμβάνουν την αναστολή της ανάπτυξης (βραχύτερα άκρα), εύθραυστα οστά και αναδιαμόρφωση των οδόντων, παρατηρήθηκαν σε νεαρούς αρουραίους σε  $\geq 10$  mg/kg/ημερησίως (ίσο με περίπου 0,1-0,2 φορές της κλινικής έκθεσης βάσει την AUC σε ενήλικους ανθρώπους) (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Επιδράσεις στην αναπαραγωγή, στη γονιμότητα και τερατογένεση

Το razoranib είχε εμβρυοτοξική και τερατογόνο επίδραση όταν χορηγήθηκε σε αρουραίους και κουνέλια σε εκθέσεις πάνω από 300 φορές χαμηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου (βάσει της AUC). Στις επιδράσεις περιλαμβάνεται μειωμένη γονιμότητα του θηλυκού, αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση, πρώιμες επαναρροφήσεις, θνησιμότητα εμβρύου, μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και καρδιαγγειακή δυσμορφία. Σε τρωκτικά έχουν επίσης παρατηρηθεί μειωμένα ωχρά σωματίδια, αυξημένες κύστες και ωοθηκική ατροφία. Σε μια μελέτη γονιμότητας αρσενικών αρουραίων, δεν υπήρξε επίδραση στην οχεία ή στη γονιμότητα, αλλά παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδας, με μειώσεις στα ποσοστά παραγωγής σπερματοζωαρίων, στην κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και στις συγκεντρώσεις σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα και στους όρχεις σε εκθέσεις 0,3 φορές της έκθεσης του ανθρώπου βάσει της AUC.

#### Γονοτοξικότητα

Το razoranib δεν προκάλεσε γενετική βλάβη, όταν ελέγχθηκε σε δοκιμασίες γονοτοξικότητας (δοκιμασία Ames, δοκιμασία χρωμοσωμικών ανωμαλιών σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα και *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων αρουραίων). Ένα συνθετικό ενδιάμεσο προϊόν κατά την παραγωγή του razoranib, το οποίο είναι επίσης παρόν στην ουσία του τελικού φαρμάκου σε μικρές ποσότητες, δεν είχε μεταλλαξιογόνο δράση στη δοκιμασία Ames, αλλά είχε γονοτοξική δράση στη δοκιμασία λεμφώματος ποντικών και στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων ποντικών.

#### Καρκινογένεση

Σε μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας δύο ετών με razoranib, υπήρξε αύξηση του αριθμού των ηπατικών αδενωμάτων που παρουσιάστηκαν σε ποντικούς και των αδενοκαρκινώματων του δωδεκαδακτύλου που παρατηρήθηκαν εμφανίστηκαν σε αρουραίους. Με βάση την ειδική για τα τρωκτικά παθογένεση και το μηχανισμό γι' αυτά τα ευρήματα, δεν θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης για τους ασθενείς που λαμβάνουν razoranib.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη (K30)  
Γλυκολικό νατρίου άμυλο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη  
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
Πολυσορβικό 80  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Ποβιδόνη (K30)  
Γλυκολικό νατρίου άμυλο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
Πολυσορβικό 80  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες HDPE με καπάκια ασφαλείας από πολυπροπυλένιο για την αποφυγή της πρόσβασης από παιδιά, οι οποίες περιέχουν 30 ή 90 δισκία.

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φιάλες HDPE με καπάκια ασφαλείας από πολυπροπυλένιο για την αποφυγή της πρόσβασης από παιδιά, οι οποίες περιέχουν 30 ή 60 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιουνίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2018

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova 57  
1526 Ljubljana  
Σλοβενία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

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

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των **PSURs** για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

#### **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSUR και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 pazoranib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg pazoranib (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

votrient 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 pazopanib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg pazopanib (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 pazoranib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg pazoranib (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

votrient 400 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ – Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 400 mg**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
 pazopanib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg pazopanib (ως υδροχλωρική).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Votrient 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Votrient 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

pazopanib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το **Votrient** και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το **Votrient**
3. Πώς να πάρετε το **Votrient**
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το **Votrient**
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το **Votrient** και ποια είναι η χρήση του**

Το **Votrient** είναι ένας τύπος φαρμάκου που αποκαλείται *αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης*. Δρα μέσω αναστολής της δράσης των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην αύξηση και στην εξάπλωση καρκινικών κυττάρων.

Το **Votrient** χρησιμοποιείται σε ενήλικους για την αντιμετώπιση:

- του καρκίνου των νεφρών ο οποίος είναι προχωρημένου σταδίου ή έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα.
- ορισμένων μορφών σαρκώματος των μαλακών μορίων, που είναι ένα είδος καρκίνου που επηρεάζει τους υποστηρικτικούς ιστούς του οργανισμού. Μπορεί να εμφανιστεί στους μύες, τα αιμοφόρα αγγεία, το λιπώδη ιστό ή άλλους ιστούς που στηρίζουν, περιβάλλουν και προστατεύουν τα όργανα.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Votrient

### Μην πάρετε το Votrient

- σε περίπτωση αλλεργίας στο razoranib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Votrient:

- εάν πάσχετε από **καρδιοπάθεια**.
- εάν πάσχετε από **ηπατοπάθεια**.
- εάν πάσχετε από **καρδιακή ανεπάρκεια ή είχατε καρδιακή προσβολή**.
- εάν είχατε προγενέστερη **ατελεκτασία του πνεύμονα**.
- εάν είχατε προβλήματα με **αιμορραγία, θρόμβους αίματος ή στένωση των αρτηριών**.
- εάν είχατε **προβλήματα στο στομάχι ή στο έντερο** όπως *διάτρηση* (οπή) ή *συρίγγιο* (μη φυσιολογικές δίοδοι που σχηματίζονται μεταξύ τμημάτων του εντέρου).
- εάν έχετε **προβλήματα με τον θυροειδή**.
- εάν έχετε προβλήματα με τη **λειτουργία των νεφρών** σας.
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν **ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή ρήξη του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το Votrient είναι κατάλληλο για εσάς. Μπορεί να χρειαστείτε **επιπλέον εξετάσεις** για να ελεγχθεί ότι τα νεφρά, η καρδιά και το συκώτι σας λειτουργούν κανονικά.

### Υψηλή αρτηριακή πίεση και Votrient

Το Votrient μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή σας πίεση. Η αρτηριακή σας πίεση θα ελεγχθεί πριν πάρετε το Votrient και για όσο διάστημα το παίρνετε. Αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση, θα λάβετε φάρμακα για να ελαττωθεί.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.

### Αν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση

Ο γιατρός σας θα σταματήσει το Votrient τουλάχιστον 7 ημέρες πριν από την εγχείρησή σας, επειδή μπορεί να επηρεάσει την επούλωση τραύματος. Θα ξεκινήσετε πάλι τη θεραπεία σας όταν έχει επούλωθεί επαρκώς το τραύμα.

### Καταστάσεις για τις οποίες πρέπει να προσέχετε

Το Votrient μπορεί να επιδεινώσει ορισμένες καταστάσεις ή να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να προσέχετε για ορισμένα συμπτώματα όσο παίρνετε το Votrient, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος προβλημάτων. Βλέπε **παράγραφο 4**.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Votrient δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18. Δεν είναι ακόμη γνωστό πόσο καλά δρα σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επίσης, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών λόγω ανησυχιών για την ασφάλεια.

### Άλλα φάρμακα και Votrient

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται φυτικά φάρμακα και λοιπά φάρμακα που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Votrient ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Votrient μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- κλαριθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ριφαμπικίνη, τελιθρομυκίνη, βορικοναζόλη (χρησιμοποιούνται για τη **θεραπεία λοιμώξεων**).
- αταζαναβίρη, ινδιναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη (χρησιμοποιούνται για την **αντιμετώπιση του HIV**).
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη **θεραπεία της κατάθλιψης**).
- σιμβαστατίνη και πιθανώς άλλες στατίνες (χρησιμοποιούνται για την **αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων χολεστερόλης**).
- φάρμακα που **μειώνουν τα οξέα του στομάχου**. Ο τύπος φαρμάκου που παίρνετε για τη μείωση των οξέων στο στομάχι σας (π.χ. αναστολέα της αντλίας πρωτονίων, H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές ή αντιόξινα) μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο λήψης του Votrient. Παρακαλούμε συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω.**

### **Το Votrient με τροφή και ποτό**

**Μην παίρνετε το Votrient με τροφή**, καθώς η τροφή επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο απορροφάται το φάρμακο. Παίρνετε το φάρμακο τουλάχιστον δύο ώρες μετά από γεύμα ή μία ώρα πριν από γεύμα (βλέπε παράγραφο 3).

**Μην πίνετε χυμό γκρέιπ φρουτ** ενώ λαμβάνετε θεραπεία με Votrient, καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες για ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

**Το Votrient δεν συνιστάται αν είστε έγκυος.** Η επίδραση του Votrient κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σκοπεύετε να μείνετε έγκυος**
- **Χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** κατά τη διάρκεια λήψης του Votrient και τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά για πρόληψη κυήσεων
- **Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Votrient, ενημερώστε τον γιατρό σας.**

**Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια λήψης του Votrient.** Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Votrient διέρχονται στο μητρικό γάλα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

**Άρρενες ασθενείς** (περιλαμβανομένων εκείνων που έχουν υποβληθεί σε εκτομή σπερματικού πόρου) οι οποίοι έχουν συντρόφους που είτε είναι έγκυες είτε θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες, (περιλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούν άλλες μεθόδους αντισύλληψης) θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής για όσο λαμβάνουν Votrient και για 2 τουλάχιστον εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση.

**Η γονιμότητα μπορεί να επηρεαστεί** από τη θεραπεία με Votrient. Μιλήστε με τον γιατρό σας για αυτό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Votrient μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πιθανό να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

- Αποφεύγετε την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων αν αισθάνεστε ζάλη, κούραση ή αδυναμία ή αν τα επίπεδα ενέργειάς σας είναι χαμηλά.

### **Το Votrient περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να πάρετε το Votrient

**Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.** Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Τι δόση πρέπει να πάρετε**

**Η συνήθης δόση** είναι 800 mg που λαμβάνονται μία φορά την ημέρα. Η δόση μπορεί να ληφθεί ως 2 δισκία των 400 mg ή ως 4 δισκία των 200 mg. Η δόση των 800 mg μία φορά την ημέρα είναι η μέγιστη δόση ημερησίως. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση σας, αν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **Πότε λαμβάνεται το Votrient**

**Μην παίρνετε το Votrient με τροφή.** Παίρνετε το φάρμακο τουλάχιστον δύο ώρες μετά από γεύμα ή μία ώρα πριν από γεύμα. Για παράδειγμα, μπορείτε να το πάρετε δύο ώρες μετά το πρόγευμα ή μία ώρα πριν από το μεσημεριανό. Παίρνετε το Votrient περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με νερό, το ένα μετά το άλλο. Μην σπάτε ή μην θρυμματίζετε τα δισκία, αυτό επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο απορροφάται το φάρμακο και μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Votrient από την κανονική**

Αν πάρετε πολλά δισκία, **συμβουλευτείτε ένα γιατρό ή φαρμακοποιό.** Εάν είναι δυνατό, δείξτε του τη συσκευασία ή αυτές τις οδηγίες χρήσης.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Votrient**

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Πάρτε απλώς την επόμενη δόση σας την προγραμματισμένη ώρα.

#### **Μη διακόψετε το Votrient χωρίς ιατρική συμβουλή**

Συνεχίστε τη λήψη του Votrient για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### **Οίδημα του εγκεφάλου** (σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας)

Το Votrient μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει οίδημα του εγκεφάλου, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- απώλεια της ομιλίας
- αλλαγή της όρασης
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί)
- σύγχυση
- υψηλή πίεση του αίματος

**Σταματήστε να παίρνετε το Votrient και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, ή αν έχετε πονοκέφαλο που συνοδεύεται από κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

### **Υπερτασική κρίση** (αιφνίδια και ραγδαία αύξηση της αρτηριακής πίεσης)

Το Votrient μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να προκαλέσει αιφνίδια και ραγδαία αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή ως υπερτασική κρίση. Ο γιατρός σας θα ελέγχει την πίεσή σας ενώ παίρνετε το Votrient. Σημεία και συμπτώματα της υπερτασικής κρίσης μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- έντονος πόνος στο στήθος
- έντονος πονοκέφαλος
- θαμπή όραση
- σύγχυση
- ναυτία
- έμετος
- έντονο άγχος
- δύσπνοια
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί)
- λιποθυμία

**Σταματήστε να παίρνετε το Votrient και ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν εμφανίσετε υπερτασική κρίση.

### **Καρδιολογικές καταστάσεις**

Ο κίνδυνος για αυτά τα προβλήματα είναι πιθανώς μεγαλύτερος σε άτομα με προϋπάρχον καρδιολογικό πρόβλημα ή τα οποία λαμβάνουν άλλα φάρμακα. Θα εξετάζετε για τυχόν καρδιολογικά προβλήματα όσο παίρνετε το Votrient.

#### *Καρδιακή δυσλειτουργία/καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή προσβολή*

Το Votrient μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα άντλησης της καρδιάς ή μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να πάθετε καρδιακή προσβολή. Τα σημεία και τα συμπτώματα συμπεριλαμβάνουν:

- ακανόνιστος ή γρήγορος καρδιακός παλμός
- γρήγορο φτερούγισμα της καρδιάς
- λιποθυμία
- πόνος ή πίεση στο στήθος
- πόνος στα χέρια, στην πλάτη, στον λαιμό ή στα σαγόνια
- δύσπνοια
- πρήξιμο ποδιών

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

#### *Αλλαγές του καρδιακού ρυθμού (παράταση QT)*

Το Votrient μπορεί να επηρεάσει τον καρδιακό ρυθμό, κάτι που σε μερικά άτομα μπορεί να εξελιχθεί σε μια δυνητικά σοβαρή καρδιολογική κατάσταση γνωστή ως *ριπιδοειδής ταχυκαρδία*. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε πολύ γρήγορο καρδιακό παλμό που προκαλεί ξαφνική απώλεια συνείδησης.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε **ασυνήθιστες αλλαγές στον καρδιακό παλμό**, για παράδειγμα ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία.

### **Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο**

Το Votrient μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να πάθετε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα σημεία και τα συμπτώματα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- μούδιασμα ή αδυναμία στην μία πλευρά του σώματός σας
- δυσκολία στην ομιλία
- πονοκέφαλος
- ζάλη

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Αιμορραγία**

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα (π.χ. στο στομάχι, στον οισοφάγο, στο ορθό ή στο έντερο) ή στους πνεύμονες, στους νεφρούς, στο στόμα, στον κόλπο και στον εγκέφαλο, αν και αυτό δεν είναι συνηθισμένο. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- κένωση κοπράνων με αίμα ή κένωση κοπράνων μαύρου χρώματος
- κένωση σύρων με αίμα
- στομαχικός πόνος
- βήχας ή έμετος με αίμα

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

### **Διάρρηση και συρίγγιο**

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει μία σχισμή (διάτρηση) στο στομάχι σας ή στο εντερικό τοίχωμα ή την εμφάνιση μη φυσιολογικής διόδου που σχηματίζεται ανάμεσα σε τμήματα του εντέρου (συρίγγιο). Τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- έντονος στομαχικός πόνος
- ναυτία ή/και έμετος
- πυρετός
- εμφάνιση μίας οπής (διάτρηση) στο στομάχι, στα σπλάχνα ή στο έντερο από την οποία μπορεί να απελευθερώνεται πύον με άσχημη οσμή και αίμα.

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Ηπατικά προβλήματα**

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στο ήπαρ που μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές καταστάσεις, όπως ηπατική δυσλειτουργία και ηπατική ανεπάρκεια, τα οποία μπορεί να αποβούν μοιραία. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τα ηπατικά σας ένζυμα ενώ παίρνετε Votrient. Τα σημεία ότι το ήπαρ σας μπορεί να μην λειτουργεί κανονικά μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου τμήματος των ματιών (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κόπωση
- ναυτία
- έμετος
- απώλεια όρεξης
- πόνος στην δεξιά πλευρά από την περιοχή του στομάχου (κοιλιακός)
- εύκολη εμφάνιση μωλώπων

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.



### **Θρόμβοι αίματος**

*Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) και πνευμονική εμβολή*

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει θρόμβους αίματος στις φλέβες σας, ειδικά στα πόδια σας (Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή DVT), οι οποίοι μπορούν να μεταφερθούν στα πνευμόνια σας (πνευμονική εμβολή). Τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- οξύς πόνος στο στήθος
- δύσπνοια
- ταχύπνοια
- πόνος στα πόδια
- οίδημα του βραχίονα και των χεριών ή της κνήμης ή των ποδιών

*Θρομβωτική μικραγγειοπάθεια (TMA)*

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει θρόμβους αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία στα νεφρά και στον εγκέφαλο που συνοδεύεται από μείωση των ερυθροκυττάρων και των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (θρομβωτική μικραγγειοπάθεια, TMA). Τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- εύκολη εμφάνιση μολώπων
- υψηλή πίεση αίματος
- πυρετός
- σύγχυση
- υπνηλία
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί)
- μείωση στην παραγωγή ούρων

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Σύνδρομο λύσης όγκου**

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει ταχεία καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με αποτέλεσμα το σύνδρομο λύσης όγκου το οποίο σε κάποιους ανθρώπους μπορεί να είναι θανατηφόρο. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς) σύγχυση, μυϊκές κράμπες ή σπασμούς, ή μειωμένη απέκκριση ούρων. **Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Λοιμώξεις**

Οι λοιμώξεις που συμβαίνουν ενώ παίρνετε Votrient μπορεί πιθανόν να γίνουν σοβαρές. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μπορεί να συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετός
- συμπτώματα παρόμοια με γρίπης όπως βήχας, κόπωση και σωματικός πόνος που δεν υποχωρεί
- δύσπνοια ή/και συριγμός
- πόνος κατά την ούρηση
- κοψίματα, εκδορές ή πληγές τα οποία είναι ερυθρά, θερμά, πρησμένα ή επώδυνα

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Φλεγμονή των πνευμόνων**

Το Votrient μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει φλεγμονή στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονοπάθεια, πνευμονίτιδα), η οποία σε μερικά άτομα μπορεί να αποβεί μοιραία. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια ή βήχα που δεν υποχωρεί. Θα πρέπει να ελέγξετε για οποιαδήποτε προβλήματα στους πνεύμονες κατά τη διάρκεια λήψης του Votrient.

**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

### **Προβλήματα στον θυρεοειδή**

Το Votrient μπορεί να ελαττώσει την ποσότητα θυρεοειδικών ορμονών που παράγονται στον οργανισμό σας. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση βάρους και κόπωση. Θα εξετάξετε για τα επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών όσο παίρνετε το Votrient.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε σημαντική αύξηση βάρους ή κόπωση.

### **Θαμπή όραση ή μείωση της όρασης**

Το Votrient μπορεί να προκαλέσει διαχωρισμό ή ρήξη της επένδυσης του πίσω τμήματος του οφθαλμού (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε θαμπή όραση ή μείωση της όρασης.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε μεταβολή στην όρασή σας.

### **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων μερικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών υπό την αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας).**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα):

- υψηλή αρτηριακή πίεση
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία ή έμετος)
- στομαχικός πόνος
- απώλεια όρεξης
- απώλεια σωματικού βάρους
- διαταραχή ή απώλεια της γεύσης
- στοματικό έλκος
- πονοκέφαλος
- πόνος από όγκο
- έλλειψη ενέργειας, αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- αλλαγή του χρώματος των τριχών
- ασυνήθης τριχόπτωση ή αραίωση
- απώλεια του χρώματος του δέρματος
- δερματικό εξάνθημα, πιθανόν με συνοδεία ξεφλουδίσματος του δέρματος
- κοκκίνισμα και πρήξιμο των παλαμών των χεριών ή των πελμάτων των ποδιών

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας** εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει ενοχλητική.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων είναι:**

- αύξηση των ηπατικών ενζύμων
- μείωση της λευκωματίνης στο αίμα
- πρωτεΐνες στα ούρα
- μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα (κύτταρα που συντελούν στην πήξη του αίματος)
- μείωση του αριθμού λευκών κυττάρων στο αίμα

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):**

- δυσπεψία, τυμπανισμός, μετεωρισμός
- αιμορραγία από τη μύτη
- ξηροστομία ή στοματικά έλκη
- λοιμώξεις
- μη φυσιολογική υπνηλία
- δυσκολία ύπνου
- θωρακικό άλγος, λαχάνιασμα, πόνος στα πόδια, οίδημα των κάτω άκρων / των άκρων ποδών. Αυτά ενδέχεται να είναι σημεία θρόμβου αίματος στο σώμα σας (θρομβοεμβολισμός). Εάν ο θρόμβος αποκολληθεί, μπορεί να φθάσει στους πνεύμονές σας και αυτό μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή ακόμη και θανατηφόρο.
- μείωση της απόδοσης της καρδιάς ως προς την άντληση αίματος στον οργανισμό (καρδιακή δυσλειτουργία)
- αργός καρδιακός παλμός
- αιμορραγία του στόματος, του ορθού ή του πνεύμονα
- ζάλη
- θαμπή όραση
- εξάψεις
- πρήξιμο λόγω υγρών στο πρόσωπο, στα χέρια, στους αστραγάλους, στα πόδια ή στα βλέφαρα
- μυρμηγκιασμα αδυναμία ή μούδιασμα των χεριών, του βραχίονα, της κνήμης ή των ποδιών
- διαταραχές του δέρματος, κοκκίνισμα, κνησμός, ξηροδερμία
- διαταραχές των ονύχων
- αίσθημα καύσου, νυγμού, κνησμού ή μυρμηγκίασης στο δέρμα
- αίσθηση κρύου με ρίγη
- υπερβολική εφίδρωση
- αφυδάτωση
- μυϊκός, αρθρικός, θωρακικός πόνος, ή πόνος στους τένοντες, μυϊκοί σπασμοί
- βράγχος φωνής
- δύσπνοια
- βήχας
- βήχας με αίμα
- λόξυγκας
- ατελεκτασία του πνεύμονα με εγκλωβισμένο αέρα στο χώρο μεταξύ του πνεύμονα και του θώρακα, προκαλώντας συχνά δύσπνοια (πνευμοθώρακας)

**Ενημερώστε τον γιατρό** ή τον φαρμακοποιό σας εάν κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει ενοχλητική.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος ή ούρων:**

- υποδραστηριότητα θυρεοειδούς αδένα
- μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
- αύξηση χολερυθρίνης (ουσία που παράγει το ήπαρ)
- αύξηση λιπάσης (ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην πέψη)
- αύξηση κρεατινίνης (μια ουσία που παράγεται στους μύες)
- αλλαγές στα επίπεδα άλλων διαφορετικών χημικών ουσιών/ενζύμων στο αίμα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματος

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα):

- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- προσωρινή μείωση της αιμάτωσης του εγκεφάλου (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο)
- διακοπή της αιμάτωσης τμήματος της καρδιάς ή καρδιακή προσβολή (έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- μερικώς διακεκομμένη παροχή αίματος σε τμήματα της καρδιάς (ισχαιμία του μυοκαρδίου)
- θρόμβοι αίματος που συνοδεύονται από μείωση των ερυθροκυττάρων και των κυττάρων που συμμετέχουν στην πήξη του αίματος (θρομβωτική μικραγγειοπάθεια, ΤΜΑ). Αυτοί μπορεί να βλάψουν όργανα όπως ο εγκέφαλος και οι νεφροί
- αύξηση στον αριθμό ερυθροκυττάρων
- ξαφνικό λαχάνιασμα, ιδίως όταν συνοδεύεται από οξύ άλγος στον θώρακα ή/και γρήγορη αναπνοή (πνευμονική εμβολή)
- σοβαρή αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα (π.χ. στο στομάχι, στον οισοφάγο, ή στο έντερο) ή στους νεφρούς, στον κόλπο και στον εγκέφαλο
- διαταραχή του καρδιακού ρυθμού (παράταση QT)
- οπτή (διάτρηση) στο στομάχι ή στο έντερο
- μη φυσιολογικές δίοδοι που σχηματίζονται ανάμεσα σε τμήματα του εντέρου (συρίγγιο)
- βαριά ή ακανόνιστη εμμηνορρυσία
- αιφνίδια και ραγδαία αύξηση της αρτηριακής πίεσης (υπερτασική κρίση)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- το ήπαρ έχει φλεγμονή, δεν λειτουργεί καλά ή έχει υποστεί βλάβη
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του άσπρου τμήματος των ματιών (ίκτερος)
- φλεγμονή της επένδυσης της κοιλιακής κοιλότητας (περιτονίτιδα)
- καταρροή
- εξανθήματα τα οποία μπορεί να προκαλούν φαγούρα ή να έχουν φλεγμονή (πεπλατυσμένες ή διογκωμένες κηλίδες ή φουσκάλες)
- συχνές κενώσεις
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, ειδικά στο δέρμα
- τραύμα του δέρματος που δεν επουλώνεται (δερματικό έλκος)

**Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες** (μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000** άτομα):

- φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή ρήξη του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)

**Μη γνωστές** (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- σύνδρομο λύσης όγκου ως αποτέλεσμα της ταχείας καταστροφής των καρκινικών κυττάρων
- ηπατική ανεπάρκεια

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσεται το Votrient**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Votrient**

- Η δραστική ουσία είναι το razoranib (ως hydrochloride).  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Votrient 200 mg περιέχει 200 mg razoranib.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Votrient 400 mg περιέχει 400 mg razoranib.
- Τα άλλα συστατικά στα δισκία 200 mg και 400 mg είναι: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, στεατικό μαγνήσιο, μικροκρυσταλική κυτταρίνη, πολυσορβικό 80, ποβιδόνη (K30), άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, διοξειδίο του τιτανίου (E171). Τα δισκία των 200 mg περιέχουν επίσης ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

### **Εμφάνιση του Votrient και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Votrient 200 mg είναι ροδόχροα, σε σχήμα καψακίου και φέρουν την ένδειξη «GS JT» στη μία πλευρά. Παρέχονται σε φιάλες των 30 ή 90 δισκίων.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Votrient 400 mg είναι λευκά, σε σχήμα καψακίου και φέρουν την ένδειξη «GS UHL» στη μία πλευρά. Παρέχονται σε φιάλες των 30 ή 60 δισκίων.

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες ή περιεκτικότητες δισκίων στη χώρα σας.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Σλοβενία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

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

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Τέλ/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

**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

**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 88 04 52 555

**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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>