

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votrient 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Votrient 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Votrient 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg patsopanibia (hydrokloridina).

Votrient 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg patsopanibia (hydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti.

Votrient 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Kapselimuotoinen, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä GS JT.

Votrient 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Kapselimuotoinen, valkoinen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä GS UHL.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Munuaissyöpä

Votrient on tarkoitettu aikuisille edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon ja potilaille, jotka aikaisemmin ovat saaneet sytokiinihoitoa edenneen taudin hoitoon.

Pehmytkudossarkooma

Votrient on tarkoitettu edenneen pehmytkudossarkooman tiettyjen alatyypien hoitoon potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet solusalpaajahoidon metastasoituneen taudin hoitoon tai joilla tauti on edennyt 12 kuukauden sisällä (neo)adjuvanttihoiton jälkeen.

Patsopanibin teho ja turvallisuus on osoitettu vain tietyissä pehmytkudossarkooman histologisissa alatyypeissä (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa Votrient-hoito.

### Annostus

#### Aikuiset

Suosittelut patsopanibiannos munuaissyövässä tai pehmytkudossarkoomassa on 800 mg kerran vuorokaudessa.

#### Annoksen muuttaminen

Annosta muutetaan (lasketaan tai nostetaan) asteittain 200 mg kerrallaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan, jotta haittavaikutukset pysyvät hallinnassa. Patsopanibiannos ei saa ylittää 800 mg.

#### Pediatriset potilaat

Patsopanibia ei pidä käyttää alle kahden vuoden ikäisten lasten hoitoon elimien kasvuun ja kehitykseen liittyvien turvallisuusriskien vuoksi (ks. kohdat 4.4. ja 5.3).

Patsopanibin turvallisuutta ja tehoa 2–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Iäkkäät

Patsopanibin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on rajallisesti tutkimustietoa. Kliinisissä munuaissyöpätutkimuksissa patsopanibin turvallisuudessa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja nuorempien potilaiden välillä. Kliinisten kokemusten perusteella iäkkäiden ja nuorempien potilaiden hoitovasteessa ei ole eroa, mutta joidenkin iäkkäiden potilaiden suurempaa herkkyttä ei voida sulkea pois.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi patsopanibin farmakokinetiikkaan, sillä patsopanibi ja sen metaboliitit erittyvät hyvin vähäisessä määrin munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Annoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min. Varovaisuutta on noudatettava, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, sillä patsopanibin käytöstä ei ole kokemuksia tässä potilasryhmässä.

#### Maksan vajaatoiminta

Patsopanibin annostusohjeet maksan vajaatoiminnassa perustuvat farmakokineettisiin tutkimuksiin eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Maksan toimintakokeet tulee ottaa kaikilta potilailta ennen patsopanibihoidon aloittamista ja hoidon aikana, jotta selviää mahdollinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin siedettävyyden suhteen. Patsopanibin annostus on 800 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla on lieviä muutoksia seerumista mitattavissa maksan toimintakokeissa (määritellään joko normaalina bilirubiinina ja pienenäkin ALAT-arvojen nousuna tai bilirubiinin nousuna (> 35 % konjugoitunut bilirubiini) aina 1,5 x normaaliarvojen ylärajaan asti (ULN) ALAT-arvosta riippumatta). Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (määritellään bilirubiinin nousuna > 1,5–3 x ULN, ALAT-arvosta riippumatta) suositellaan patsopanibiannoksen pienentämistä tasolle 200 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Patsopanibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (määritellään kokonaisbilirubiinina  $> 3 \times \text{ULN}$ , ALAT-arvosta riippumatta).

Ks. kohta 4.4 koskien maksan toiminnan seuranta ja annoksen sovittamista potilailla, joilla on lääkkeen aiheuttama hepatotoksisuus.

#### Antotapa

Patsopanibi otetaan suun kautta. Se otetaan tyhjään mahaan, tai vähintään tunti ennen ateriala tai kaksi tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina veden kanssa. Niitä ei saa jakaa eikä murskata (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Maksavaikutukset

Patsopanibin käytön aikana on ilmennyt vaikeita maksan toimintahäiriöitä (myös kuolemaan johtaneita). Patsopanibi tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta ja heitä tulee seurata huolellisesti. Patsopanibin suositeltu annostus on 800 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla on lieviä muutoksia seerumista mitattavissa maksan toimintakokeissa (joko normaali bilirubiini ja pienikin ALAT-arvojen nousu tai bilirubiinin nousu aina  $1,5 \times \text{ULN}$ , ALAT-arvosta riippumatta). Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa suositellaan patsopanibin annoksen laskemista 200 milligrammaan kerran vuorokaudessa (bilirubiinin nousu  $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$ , ALAT-arvosta riippumatta) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Patsopanibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini  $> 3 \times \text{ULN}$ , ALAT-arvosta riippumatta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2)). Altistuminen on huomattavasti vähäisempää 200 mg annoksella, mutta siinä havaitaan suurta vaihtelevuutta. Kliininen vaste on näillä potilailla riittämätöntä.

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa todettiin seerumin aminotransferaasi- (ALAT-, ASAT-) ja bilirubiiniarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa on raportoitu yksittäisiä kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja, joihin ei ole liittynyt alkalisien fosfataasin eikä bilirubiinin kohonneita arvoja. Yli 60 vuoden ikäiset potilaat saattavat olla riskialttiimpia saada lieviä ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) vaikeisiin ( $> 8 \times \text{ULN}$ ) ALAT-arvojen nousuja. Potilailla, joilla on HLA-B\*57-01 alleeli, on suurempi riski ALAT-arvon nousuun patsopanibin käytön yhteydessä. Patsopanibilla hoidettavien potilaiden maksan toimintaa tulee seurata riippumatta potilaan genotyypistä tai iästä (ks. kohta 5.1).

Seerumin maksa-arvot on tarkistettava ennen patsopanibihoidon aloittamista, viikoilla 3, 5, 7 ja 9, sitten 3. ja 4. kuukauden kohdalla ja lisätestejä kliinisen tilanteen mukaan. Arvojen säännöllistä seuranta on jatkettava myös 4. kuukauden jälkeen.

Ks. taulukko 1 koskien annoksen sovittamista potilaille, joilla lähtötilanteessa kokonaisbilirubiiniarvo on  $\leq 1,5$  x viitealueen yläraja (ULN) ja ASAT ja ALAT  $\leq 2$  x viitealueen yläraja (ULN).

**Taulukko 1 Annoksen sovittaminen potilailla, joilla on lääkkeen aiheuttama hepatotoksisuus**

<b>Maksan toimintakokeiden arvot</b>	<b>Annoksen sovittaminen</b>
Transaminaasien arvot kohonneet 3–8 x ULN	Patsopanibihoitoa voidaan jatkaa. Maksan toimintakokeet otetaan viikoittain, kunnes transaminaasit palaavat 1. asteen muutosten tasolle tai lähtötasolle.
Transaminaasien arvot kohonneet > 8 x ULN	Patsopanibihoito keskeytetään, kunnes transaminaasit palaavat 1. asteen muutosten tasolle tai lähtötasolle. Jos patsopanibihoidon uudelleenaloittamisen mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin maksatoksisuuden riski, patsopanibi aloitetaan uudelleen pienemmällä 400 mg:n päivittäisellä annoksella, ja seerumin maksa-arvoja seurataan viikoittain 8 viikon ajan. Patsopanibihoito on lopetettava pysyvästi, jos transaminaasiarvojen nousu tasolle > 3 x ULN uusiutuu, kun patsopanibi on aloitettu uudelleen.
Transaminaasien arvot kohonneet > 3 x ULN, bilirubiini samanaikaisesti kohonnut > 2 x ULN.	Patsopanibihoito tulee lopettaa pysyvästi. Potilaita tulee seurata, kunnes arvot palaavat 1. asteen muutosten tasolle tai lähtötasolle. Patsopanibi on UGT1A1 estäjä. Lievää, epäsuoraa (ei-konjugoitu) hyperbilirubinemiaa saattaa ilmaantua potilailla, joilla on Gilbertin oireyhtymä. Potilaita, joilla on vain lievää epäsuoraa hyperbilirubinemiaa ja joilla tiedetään tai epäillään olevan Gilbertin oireyhtymä, ja joilla ALAT on > 3 x ULN, tulee hoitaa kuten potilaita, joilla pelkkä ALAT on kohonnut.

Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisää kohonneiden ALAT-arvojen riskiä (ks. kohta 4.5). Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta ja huolellista seurantaa.

### Hypertensio

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt hypertensiotapahtumia, mukaan lukien kohonneen verenpaineen symptomaattisten episodien uudet diagnoosit (hypertensiiviset kriisit). Verenpaineen on oltava hyvin tasapainossa ennen patsopanibihoidon aloittamista. Potilaiden verenpainetta on seurattava hypertensioon varalta heti hoidon alussa (yhden viikon sisällä hoidon aloituksesta) ja tämän jälkeen säännöllisesti. Kohonneita verenpaine-arvoja (systolinen verenpaine  $\geq 150$  mmHg tai diastolinen verenpaine  $\geq 100$  mmHg) ilmeni patsopanibihoidon alkuvaiheessa (noin 40 % tapauksista ilmeni ennen 9. päivää ja noin 90 % tapauksista ilmeni ensimmäisten 18 viikon aikana). Verenpainetta on seurattava ja verenpainelääkitys tulee aloittaa nopeasti samalla, kun patsopanibin annosta pienennetään (hoidon keskeytys ja uudelleen aloitus pienemmällä annoksella kliinisen tilanteen mukaan) (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Patsopanibihoito tulee lopettaa, jos on todisteita hypertensiivisestä kriisistä tai jos hypertensio on vaikea ja jatkuu verenpainelääkityksestä ja patsopanibiannoksen pienentämisestä huolimatta.

## Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia syndrooma (PRES)/ Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia syndrooma (RPLS)

PRES/RPLS oireyhtymää on raportoitu patsopanibin käytön yhteydessä. Oireyhtymään kuuluu päänsärky, verenpaine, kohtaukset, uneliaisuus, sekavuus, sokeus ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä. Oireyhtymä voi olla kuolemaan johtava. Votrient-hoito on pysyvästi lopetettava, jos potilaalle kehittyy PRES/RPLS oireyhtymä.

## Interstitiaalinen keuhkosairaus/Pneumoniitti

Patsopanibilla on raportoitu potentiaalisesti hengenvaarallista interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Potilaiden interstitiaaliseen keuhkosairauteen/pneumoniittiin viittäviä keuhko-oireita on seurattava ja patsopanibihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia.

## Sydämen toimintahäiriö

Patsopanibin riskejä ja hyötyjä tulee punnita ennen kuin hoito aloitetaan potilailla, joilla on sydämen toimintahäiriö. Patsopanibin turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta, eikä potilailla, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on alle normaalin.

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt sydämen toimintahäiriöitä, kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja pienentyntä vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) (ks. kohta 4.8). Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa patsopanibia verrattiin sunitinibiin munuaissyövässä (VEG108844), potilailta mitattiin vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) lähtötilanteessa ja seurannassa. Sydänlihaksen vajaatoimintaa havaittiin 13 %:lla (47/362) patsopanibihaarassa ja 11 %:lla (42/369) sunitinibihaarassa. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa havaittiin 0,5 %:lla kummassakin hoitohaarassa. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 3 henkilöllä 240:sta (1 %) vaiheen III VEG110727- pehmytkudossarkoomatutkimuksessa. Pienentyntä vasemman kammion ejektiofraktiota havaittiin 11 %:lla (15/140) patsopanibihaarassa verrattuna 3 %:iin (1/39) plasebohaarassa lähtötilanteen jälkeen ja seurannassa tehdyissä tutkimuksissa.

## Riskitekijät

Vaiheen III pehmytkudossarkoomatutkimuksessa samanaikaista verenpainetta havaittiin 13 henkilöllä patsopanibihaaran 15 henkilöstä, mikä on saattanut vaikeuttaa sydämen toimintahäiriötä riskipotilailla lisäämällä sydämen jälkikuormitusta. 99 % vaiheen III pehmytkudossarkoomatutkimukseen osallistuneista potilaista (243/246), mukaan lukien nämä 15 potilasta, saivat antrasykliinihoitoa. Aikaisempi antrasykliinihoito saattaa olla sydämen toiminnanhäiriön riskitekijä.

## Lopputulos

Neljä potilasta 15:stä toipui täysin (5 % sisällä lähtötilanteesta) ja viisi potilasta osittain (normaaliarvojen puitteissa, mutta > 5 % alle lähtötilanteen). Yksi henkilö ei toipunut ja viiden muun henkilön seurantatiedot puuttuvat.

## Hoito

Patsopanibihoidon keskeyttämisen ja/tai annoksen pienentämisen tulee tapahtua samanaikaisesti verenpainehoidon kanssa (ks. edellä verenpainetta koskeva varoitus) potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt huomattavasti, kliinisen tilanteen mukaan.

Potilaita on seurattava huolella kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Vasemman kammion ejektiofraktion seuranta lähtötilanteessa ja säännöllisesti tämän jälkeen suositellaan potilailla, joilla on riski saada sydämen toiminnanhäiriö.

## QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) (ks. kohta 4.8). Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin todettu QT-ajan pidentymistä, jos potilas saa rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka saattavat pidentää QT-aikaa, tai jos potilaalla on aikaisemmin todettu relevantti sydänsairaus. EKG-rekisteröinti tulisi tehdä ennen patsopanibi-hoidon aloitusta ja säännöllisin välein hoidon aikana. Elektrolyyttien (esim. kalsiumin, magnesiumin, kaliumin) pitoisuudet tulisi pitää viitealueella.

## Valtimotukokset

Kliinisissä tutkimuksissa patsopanibihoidon yhteydessä ilmeni sydäninfarktia, sydänlihaskemiaa, iskeemistä aivohalvausta ja ohimenevää aivoverenkierron häiriötä (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita tapahtumia on raportoitu. Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla tromboottisten tapahtumien riski on suurentunut, tai hoidettaessa potilaita, joilla aikaisemmin on ollut tromboottinen tapahtuma. Patsopanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut tapahtuma edellisen kuuden kuukauden aikana. Hoitopäätös on tehtävä kunkin potilaan hyöty-riskisuhteen arvioinnin perusteella.

## Laskimotukokset

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on havaittu laskimotukostapahtumia, mukaan lukien laskimotrombooseja ja kuolemaan johtaneita keuhkoembolioita. Näitä on esiintynyt sekä munuaissyöpä- että pehmytkudossarkoomapotilailla, mutta insidenssi oli korkeampi pehmytkudossarkoomapotilailla (5 %) kuin munuaissyöpäpotilailla (2 %).

## Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Tromboottista mikroangiopatiaa on raportoitu patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa, joissa patsopanibi annettiin monoterapiana, yhdessä bevasitumabin kanssa ja yhdessä topotekaanin kanssa (ks. kohta 4.8). Patsopanibihoito tulee pysyvästi lopettaa potilailla, joille kehittyy tromboottista mikroangiopatiaa. Tromboottisen mikroangiopatian korjaantumista on ollut havaittavissa, kun patsopanibihoito lopetettiin. Patsopanibin käyttö muiden lääkkeiden kanssa ei ole käyttöaiheen mukaista.

## Verenvuototapahtumat

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia on raportoitu. Patsopanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut veriyskää, aivoverenvuoto tai kliinisesti merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto 6 edellisen kuukauden aikana. Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä verenvuotoriski.

## Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen patsopanibihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempia aneurysmoja.

## Maha-suolikanavan perforaatiot ja fistelit

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan perforaatioita ja fisteleitä (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita perforaatiotapahtumia on raportoitu. Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on riski saada maha-suolikanavan perforaatio tai fisteli.

## Haavojen paraneminen

Patsopanibin vaikutuksista haavojen paranemiseen ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Koska verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) estäjät saattavat vaikeuttaa haavojen paranemista, patsopanibihoito on lopetettava vähintään 7 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta. Leikkauksen jälkeen patsopanibihoidon uudelleenaloittamisen on perustuttava kliiniseen arvioon haavan asianmukaisesta paranemisesta. Patsopanibihoito on lopetettava, jos leikkaushaava avautuu.

## Hypotyreoosi

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt hypotyreoosia (ks. kohta 4.8). Kilpirauhasen toimintakokeet tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista, ja mahdollinen hypotyreoosi on hoidettava tavanomaisen käytännön mukaisesti ennen kuin patsopanibihoito aloitetaan. Kaikkien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin patsopanibihoidon aikana kilpirauhasen vajaatoimintaan viittaavien löydösten ja oireiden havaitsemiseksi. Kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisten laboratoriotestien avulla, ja mahdolliset toimintahäiriöt on hoidettava tavanomaisen käytännön mukaisesti.

## Proteinuria

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu proteinuriaa. Virtsakokeet tulisi tehdä ennen hoitoa ja säännöllisin välein hoidon aikana, ja potilaiden tilaa on seurattava mahdollisen proteinurian vaikeutumisen varalta. Patsopanibihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nefroottinen syndrooma.

## Tuumorilyysioireyhtymä

Patsopanibin käyttöön on liittynyt tuumorilyysioireyhtymää, joka on osassa tapauksista johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tuumorilyysioireyhtymän riski on suurentunut, jos potilaalla on nopeasti kasvavia kasvaimia, suuri kasvainkuorma, munuaisten toimintahäiriö tai nestehukka. Ehkäiseviä toimia kuten suurten virtsahappopitoisuuksien hoitoa ja nesteytystä laskimoon on harkittava ennen Votrient-hoidon aloittamista. Riskipotilaita on seurattava tarkasti ja hoidettava kliinisen tarpeen mukaan.

## Pneumothorax

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa edenneessä pehmytkudossarkoomassa on ilmennyt pneumothoraxtapauksia (ks. kohta 4.8). Patsopanibipotilaita on seurattava huolella pneumothoraxin oireiden ja löydösten varalta.

## Pediatriset potilaat

Vaikutusmekanismista johtuen patsopanibi voi jyrksijöillä vahingoittaa elinten kehitystä ja maturaatiota aikaisessa postnataalivaiheessa (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi patsopanibia ei tule antaa alle 2 vuoden ikäisille lapsipotilaille.

## Infektiot

Vakavia infektiotapauksia (joihin on voinut liittyä neutropeniaa) on raportoitu. Joissakin tapauksissa infektiot ovat olleet kuolemaan johtaneita.

## Samanaikainen käyttö muiden systeemisten syöpähoitojen kanssa

Kliiniset tutkimukset patsopanibilla yhdistettynä muiden syöpähoitojen kanssa (kuten pemetreksedi, lapatinibi tai pembrolitsumabi) lopetettiin aikaisin, koska huolena oli lisääntynyt toksisuus ja/tai kuolleisuus. Näille yhdistelmähoidoille ei ole osoitettu turvallista ja tehokasta annosta.



## Raskaus

Prekliinisissä tutkimuksissa eläimillä on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Jos patsopanibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi patsopanibin käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta. Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä patsopanibihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

## Yhteisvaikutukset

Vahvojen CYP3A4-estäjien, P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien tai BCRP- (breast cancer resistance protein) estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää, sillä patsopanibialtistus saattaa nousta (ks. kohta 4.5). Vaihtoehtona tulee harkita sellaisten samanaikaisten hoitojen antamista, joilla ei ole tai joilla on vähän CYP3A4, P-gp tai BCRP estovaikutusta.

Samanaikaista hoitoa CYP3A4-induktoreilla tulisi välttää, koska se voi johtaa patsopanibialtistuksen pienenemiseen (ks. kohta 4.5).

Hyperglykemiaa on havaittu, kun ketokonatsolia on annettu samanaikaisesti.

Varovaisuutta on noudatettava, jos patsopanibia annetaan samanaikaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1:n (UGT1A1) substraattien (esim. irinotekaanin) kanssa, koska patsopanibi on UGT1A1:n estäjä (ks. kohta 4.5).

Greippimehun nauttimista on vältettävä patsopanibihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkkeiden vaikutukset patsopanibiin

*In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että patsopanibin oksidatiivinen metabolia ihmisen maksan mikrosomeissa välittyy pääasiassa CYP3A4-entsyymin ja hyvin vähäisessä määrin CYP1A2- ja CYP2C8-entsyymien kautta. Siksi CYP3A4:n estäjät ja induktorit voivat muuttaa patsopanibin metaboliaa.

### CYP3A4-, P-gp- ja BCRP-estäjät

Patsopanibi on CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n substraatti.

Patsopanibin (400 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4- ja P-gp-inhibiittorin ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa 5 peräkkäisenä päivänä johti patsopanibin keskimääräisen  $AUC_{(0-24)}$ -arvon 66 % nousuun ja keskimääräisen  $C_{max}$ -arvon 45 % nousuun verrattuna arvoihin, joita saadaan, kun patsopanibia annetaan yksinään (400 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan). Pelkän patsopanibin 800 mg annoksen jälkeen  $C_{max}$ -arvon keskiarvojen vaihteluväli oli 27,5–58,1 mikrog/ml ja  $AUC_{(0-24)}$ -keskiarvojen vaihteluväli oli 48,7–1040 mikrog\*h/ml. Kun 400 mg patsopanibia annettiin yhdessä 400 mg ketokonatsolin kanssa, keskimääräinen  $C_{max}$  oli 59,2 mikrog/ml ja keskimääräinen  $AUC_{(0-24)}$  1 300 mikrog\*h/ml. Kun patsopanibin annosta pienennetään tasolle 400 mg kerran päivässä voimakkaan CYP3A4- ja P-gp-inhibiittorin läsnä ollessa, patsopanibin systeeminen altistus näyttäisi farmakokineettisten parametrien vertailussa valtaosalla potilaista nousevan tasolle, joka nähdään pelkällä 800 mg kerran vuorokaudessa annostelulla. Joillakin potilailla systeeminen altistus patsopanibilille voi olla suurempi kuin pelkän 800 mg annostuksen jälkeen.

Patsopanibin pitoisuus saattaa suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti muiden CYP3A4-entsyymiryhmän voimakkaiden estäjien (esim. itrakonatsolin, klaritromysiinin, atatsanaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, nelfinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin, vorikonatsolin) kanssa. Greippimehu sisältää CYP3A4:n estäjää, ja myös se saattaa suurentaa patsopanibin pitoisuutta plasmassa.

Kun 800 mg:n patsopanibiannoksen kanssa annettiin 1 500 mg lapatinibia, joka on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti ja heikko estäjä ja BCRP:n voimakas estäjä, patsopanibin  $AUC_{(0-24)}$ - ja  $C_{max}$ -keskiarvot olivat noin 50-60 % suuremmat kuin silloin, kun 800 mg:n patsopanibiannos annettiin yksinään. P-gp:n ja/tai BCRP:n esto lapatinibilla johtaa todennäköisesti patsopanibialtistuksen nousuun.

Patsopanibin yhteiskäyttö CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjän, kuten lapatinibin, kanssa johtaa patsopanibipitoisuuksien suurenemiseen plasmassa. Vahvojen P-gp- tai BCRP-estäjien samanaikainen anto saattaa myös muuttaa patsopanibin altistusta ja jakautumista, myös jakautumista keskushermostoon.

Patsopanibin ja voimakkaiden CYP3A4-inhibiittorien samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4). Jos voimakkaalle CYP3A4-inhibiittorille ei ole (lääketieteellisesti hyväksyttävää) vaihtoehtoa, patsopanibin annosta tulee laskea tasolle 400 mg päivässä yhteisannon ajaksi. Haittavaikutusten huolellinen seuranta on näissä tilanteissa tarpeen ja annosta tulee laskea edelleen, jos havaitaan mahdollisesti lääkkeen aiheuttamia haittatapahtumia.

Yhteiskäyttöä voimakkaiden P-gp- tai BCRP-estäjien kanssa tulisi näin ollen välttää tai valita jokin vaihtoehtoinen lääkevalmiste, jolla ei ole P-gp:tä tai BCRP:tä estävää vaikutusta tai jolla tällainen vaikutus on vähäinen.

#### CYP3A4-, P-gp-, BCRP-induktorit

CYP3A4:n induktorit, kuten rifampisiini, voivat pienentää plasman patsopanibipitoisuuksia. Vahvojen P-gp- tai BCRP-induktorien samanaikainen anto patsopanibin kanssa saattaa muuttaa patsopanibin altistusta ja jakautumista, myös jakautumista keskushermostoon. Niiden sijasta tulisi valita jokin vaihtoehtoinen lääke, jolla ei ole näiden entsyymien toimintaa tai kuljetusta indusoivaa vaikutusta tai jolla tällainen vaikutus on vähäinen.

#### Patsopanibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

*In vitro* -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että patsopanibi estää CYP-entsyymien 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2E1 toimintaa. Ihmisen CYP3A4:n mahdollinen induktio osoitettiin *in vitro* ihmisen pregnaani X-reseptorin (PXR) analyysissä. Kliinisen farmakologian tutkimukset, joissa patsopanibia annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa, ovat osoittaneet, ettei patsopanibilla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta kofeiinin (CYP1A2:n substraatti), varfariinin (CYP2C9:n substraatti) eikä omepratsolin (CYP2C19:n substraatti) farmakokinetiikkaan syöpäpotilailla. Patsopanibi suurensi midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti)  $AUC$ - ja  $C_{max}$ -arvoja noin 30 % ja virtsan deksstrometorfaani/dekstrofaanipitoisuuksien suhdetta 33–64 %, kun deksstrometorfaania (CYP2D6:n substraatti) annettiin suun kautta. Kun patsopanibia annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa yhdessä (CYP3A4:n ja CYP2C8:n substraatin) paklitakselin (80 mg/m<sup>2</sup> kerran viikossa) kanssa, paklitakselin  $AUC$ -arvo suureni keskimäärin 26 % ja  $C_{max}$ -arvo keskimäärin 31 %.

*In vitro*  $IC_{50}$ -arvoihin ja  $C_{max}$ -plasma-arvoihin perustuen patsopanibin metaboliitit GSK1268992 ja GSK1268997 saattavat myötävaikuttaa patsopanibin BCRP:n kokonaisestovaikutuksiin. Lisäksi patsopanibin BCRP ja P-gp estovaikutusta maha-suolikanavassa ei voida sulkea pois. Huolellisuutta on noudatettava annettaessa patsopanibia samanaikaisesti muiden oraalisten BCRP- ja P-gp-substraattien kanssa.

Patsopanibi estä *in vitro* ihmisen orgaanista anionikuljettajaproteiinia (OATP1B1). Patsopanibin vaikutuksia OATP1B1-substraattien (esim. statiinien) farmakokinetiikkaan ei voida sulkea pois. (Ks. alla ”Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikaisen käytön vaikutukset”.)

Patsopanibi on uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin 1A1 (UGT1A1) estäjä *in vitro*. Irinotekaanin aktiivinen metaboliitti SN-38 on OATP1B1:n ja UGT1A1:n substraatti. Kun patsopanibia annettiin 400 mg kerran päivässä samanaikaisesti setuksimabin (annos 250 mg/m<sup>2</sup>) ja irinotekaanin (annos 150 mg/m<sup>2</sup>) kanssa, SN-38 systeeminen altistus kohosi noin 20 %. Patsopanibin vaikutus SN-38:n jakautumiseen ja eliminaatioon elimistöstä voi olla suurempi UGT1A1\*28 polymorfismin omaavilla henkilöillä kuin villin alleelin omaavilla henkilöillä. UGT1A1 genotyyppi ei kuitenkaan aina ole predikttiivinen. Varovaisuutta on noudatettava, kun patsopanibia annetaan samanaikaisesti UGT1A1-substraattien kanssa.

#### Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikaisen käytön vaikutukset

Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisää kohonneiden ALAT-arvojen insidenssiä. Tämä on havaittu meta-analyysissä, jossa yhdistettiin patsopanibin eri kliinistä tutkimuksista saatuja tietoja. ALAT-arvot olivat > 3 x ULN 14 %:lla potilaista (126/895), jotka eivät käyttäneet statiineja ja 27 %:lla potilasta (11/41), jotka saivat samanaikaisesti simvastatiinia (p=0,038). Patsopanibin annostusohjeita tulee noudattaa ja simvastatiinihoito tulee lopettaa, jos ALAT-arvot nousevat samanaikaisesti simvastatiinia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Lisäksi muiden statiinien ja patsopanibin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä tiedot yhteisvaikutuksista ALAT-arvoihin ovat riittämättömät. Patsopanibin vaikutuksia muiden statiinien (esim. atorvastatiinin, fluvastatiinin, pravastatiinin, rosuvastatiinin) farmakokinetiikkaan ei voida poissulkea.

#### Ruoan vaikutus patsopanibiin

Jos patsopanibia annetaan runsaasti rasvaa sisältävän tai vähärasvaisen aterian yhteydessä, AUC- ja C<sub>max</sub>-arvo suurenevät noin kaksinkertaisiksi. Siksi patsopanibi tulisi ottaa vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

#### Mahan pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Patsopanibin samanaikainen anto esomepratsolin kanssa vähentää patsopanibin biologista hyötyosuutta noin 40 %:lla (AUC ja C<sub>max</sub>). Patsopanibin ja mahan pH:ta nostavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos protonipumpun estäjän käyttö on lääketieteellisesti välttämätöntä, patsopanibin annos tulee ottaa tyhjään vatsaan kerran päivässä illalla yhdessä protonipumpun estäjän kanssa. Jos H<sub>2</sub>-reseptoriantagonistin samanaikainen käyttö on lääketieteellisesti välttämätöntä, patsopanibi tulee ottaa tyhjään vatsaan vähintään 2 tuntia ennen tai vähintään 10 tuntia H<sub>2</sub>-reseptorin oton jälkeen. Patsopanibi pitää ottaa vähintään 1 tunti ennen tai 2 tuntia lyhytvaikutteisen antasidin oton jälkeen. Suositukset protonipumpun estäjien ja H<sub>2</sub>-reseptoriantagonistien samanaikaisesta käytöstä patsopanibin kanssa perustuvat fysiologiseen pohdintaan.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus/ Ehkäisy miehillä ja naisilla

Patsopanibin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Patsopanibia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila vaatii patsopanibihoitoa. Jos patsopanibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi patsopanibin käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen patsopanibiannoksen jälkeen ja välttämään raskaaksi tulemistä patsopanibihoiton aikana.

Miespotilaiden (mukaan lukien potilaat, joille on tehty vasektomia) on käytettävä sukupuoliyhdyntäessä kondomia patsopanibihoiton aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen patsopanibiannoksen jälkeen välttääkseen raskaana olevien ja hedelmällisessä iässä olevien kumppaneiden mahdollista altistumista lääkevalmisteelle.

### Imetys

Patsopanibin turvallisuutta imetyksen aikana ei ole osoitettu. Patsopanibin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Patsopanibin erittymistä imettävän eläimen maitoon ei ole tutkittu. Äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Imettäminen on keskeytettävä patsopanibihoiton ajaksi.

### Hedelmällisyys

Eläinkoetulokset viittaavat siihen, että patsopanibihoito saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Votrient-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Patsopanibin farmakologisten ominaisuuksien perusteella ei voida ennustaa, että lääke vaikuttaisi näihin toimintoihin haitallisesti. Potilaan kliininen tila ja patsopanibin haittavaikutukset on otettava huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua harkintaa tai motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä. Potilaiden tulee välttää autolla-ajoa ja koneiden käyttöä, jos heillä on huimausta tai jos he tuntevat itsensä väsyneiksi tai heikoiksi.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Haittavaikutusten yhteenveto

Yleisarvio patsopanibin turvallisuudesta ja siedettävyydestä munuaissyöpöpotilaiden hoidossa perustui keskeisen munuaissyöpötutkimuksen (VEG105192, n=290), jatkotutkimuksen (VEG107769, n=71), näitä tukevan vaiheen II tutkimuksen (VEG102616, n=225) ja satunnaistetun, avoimen, vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavan, rinnakkaisen vaiheen III tutkimuksen (VEG108844, n=557) yhdistettyihin tietoihin (yhteensä n=1149) (ks. kohta 5.1).

Yhdistetyt tiedot keskeisestä pehmytkudossarkoomatutkimuksesta (VEG110727, n=369) ja tukevasta vaiheen II tutkimuksesta (VEG20002, n=142) arvioitiin patsopanibin turvallisuuden ja siedettävyyden kokonaisarvioinnissa (turvallisuutta koskeva kokonaisjoukko n=382) pehmytkudossarkoomapotilailla (ks. kohta 5.1).

Tärkeimmät hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset, jotka todettiin munuaissyöpä- tai pehmytkudossarkoomatutkimuksissa, olivat ohimenevä aivoverenkierron häiriö, iskeeminen aivohalvaus, sydänlihasiskemia, sydäninfarkti ja aivoinfarkti, sydämen toimintahäiriö, maha-suolikanavan perforaatio ja fisteli, QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) sekä keuhkoverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto ja aivoverenvuoto. Näitä kaikkia haittavaikutuksia raportoitiin alle yhdellä prosentilla hoitoa saaneista potilasta. Muita pehmytkudossarkoomatutkimuksissa todettuja tärkeitä vakavia haittavaikutuksia olivat laskimoveritukokset, vasemman kammion toimintahäiriö ja pneumothorax.

Kuolemaan johtaneet tapahtumat, joiden katsottiin liittyneen mahdollisesti patsopanibiin, olivat maha-suolikanavan verenvuoto, keuhkoverenvuoto/veriyskä, maksan toimintahäiriö, suoliston perforaatio ja iskeeminen aivohalvaus.

Yleisimmät haittavaikutukset (ilmeni vähintään 10 prosentilla potilaista), kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina munuaissyöpä- ja pehmytkudossarkoomatutkimuksissa, olivat: ripuli, hiusten värimuutokset, ihon hypopigmentaatio, hilseilevä ihottuma, hypertensio, pahoinvointi, päänsärky, väsymys, ruokahaluttomuus, oksentelu, makuhäiriö, stomatiitti, painon lasku, kipu, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ja kohonnut aspartaattiamiinotransferaasiarvo.

Alla luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan ne haittavaikutukset, joita raportoitiin munuaissyöpä- ja pehmytkudossarkoomapotilailla tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa, kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Jako yleisyysluokkiin perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin absoluuttisiin esiintymistiheyksiin. Arvio perustuu myös niihin tietoihin, joita on saatu patsopanibin markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuus- ja tehoseurannassa kaikista kliinisistä tutkimuksista tai spontaanisti. Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on sama, on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### Luettelo haittavaikutuksista

**Taulukko 2 Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu munuaissyöpätutkimuksissa (n = 1149) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa**

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Infektiot	Yleiset	Infektiot (joihin on voinut liittyä neutropeniaa)†	tuntematon	tuntematon	tuntematon
	Melko harvinaiset	Ientulehdus	1 (< 1 %)	0	0
		Vatsakalvotulehdus	1 (< 1 %)	0	0
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Melko harvinaiset	Tuumorikipu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

<b>Veri ja imukudos</b>	Yleiset	Trombosytopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Melko harvinaiset	Polysytomia	6 (0,03 %)	1	0
Harvinaiset	Tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura ja hemolyyttis-ureeminen syndrooma) †	tuntematon	tuntematon	tuntematon	
<b>Umpieritys</b>	Yleiset	Hypotyreoosi	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu <sup>e</sup>	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Yleiset	Hypofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehydraatio	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Melko harvinaiset	Hypomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
Tuntematon	Tuumorilyysi-oireyhtymä*	tuntematon	tuntematon	tuntematon	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleiset	Unettomuus	30 (3 %)	0	0
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleiset	Makuhäiriö <sup>c</sup>	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Päänsärky	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Yleiset	Huimaus	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Perifeerinen sensorinen neuropatia	17 (1 %)	0	0
		Hypoestesia	8 (< 1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA)	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Uneliaisuus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Aivoverisuonistoon liittyvä tapahtuma	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Iskeeminen aivohalvaus	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Harvinaiset	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia-syndrooma/ reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia syndrooma. †	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<b>Silmät</b>	Yleiset	Näön hämärtyminen	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Melko harvinaiset	Verkkokalvon irtoaminen†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Verkkokalvon repeytyminen†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Silmäripsien värimuutokset	4 (< 1 %)	0	0
<b>Sydän</b>	Melko harvinaiset	Bradykardia	6 (< 1 %)	0	0
		Sydäninfarkti	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Sydämen toimintahäiriö <sup>f</sup>	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Sydänlihaksen iskemia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Verisuonisto</b>	Hyvin yleiset	Hypertensio	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Yleiset	Kuumat aallot	16 (1 %)	0	0
		Laskimoveritulppa-tapahtuma <sup>g</sup>	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Punastuminen	12 (1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Hypertensiivinen kriisi	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
	Harvinaiset	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot†	tuntematon	tuntematon	tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleiset	Nenäverenvuoto	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysfonia	48 (4 %)	0	0
		Dyspnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Veriyskä	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Melko harvinaiset	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
		Keuhkoverenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
	Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti†	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleiset	Ripuli	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Pahoinvointi	386 (34 %)	14 (1%)	0
		Oksentelu	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Vatsakipu <sup>a</sup>	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Yleiset	Stomatiitti	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Ilmavaivat	43 (4 %)	0	0
		Vatsan pingotus	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Suun haavat	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Suun kuivuminen	27 (2 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Haimatulehdus	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Peräsuolen verenvuoto	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Veriuloste	6 (< 1 %)	0	0
		Maha-suolikanavan verenvuoto	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Meleena	4 (< 1 %)	1(< 1 %)	0
		Suolen liikaliikehdintä	3 (< 1 %)	0	0
		Peräaukon verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Paksusuolen perforaatio	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Suun verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Maha-suolikanavan yläosan verenvuoto	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Enterokutaaninen fisteli	1 (< 1 %)	0	0
		Verioksennus	1 (< 1 %)	0	0
		Peräpukamien verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
Ileaalinen perforaatio		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Ruokatorven verenvuoto		1 (< 1 %)	0	0	
Retroperitoneaalinen verenvuoto		1 (< 1 %)	0	0	
<b>Maksa ja sappi</b>	Yleiset	Hyperbilirubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Maksan toimintahäiriö	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Maksatoksisuus	18 (2 %)	11(< 1 %)	2 (< 1 %)
	Melko harvinaiset	Keltaisuus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Lääkkeen aiheuttama maksavaurio	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Maksan vajaatoiminta <sup>†</sup>	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	



<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	Hyvin yleiset	Hiusten värimuutokset	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Hiustenlähtö	130 (11 %)	0	0
		Ihottuma	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Yleiset	Ihon hypopigmentaatio	52 (5 %)	0	0
		Kuiva iho	50 (4 %)	0	0
		Kutina	29 (3 %)	0	0
		Punoitus	25 (2 %)	0	0
		Ihon depigmentaatio	20 (2 %)	0	0
		Voimakas hikoilu	17 (1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Kynsiongelmat	11 (< 1 %)	0	0
		Ihon hilseily	10 (< 1 %)	0	0
		Herkistyminen valolle	7 (< 1 %)	0	0
		Punoittava ihottuma	6 (< 1 %)	0	0
		Iho-ongelmat	5 (< 1 %)	0	0
		Makulaarinen ihottuma	4 (< 1 %)	0	0
		Kutiseva ihottuma	3 (< 1 %)	0	0
		Vesikulaarinen ihottuma	3 (< 1 %)	0	0
		Laajalle levinnyt kutina	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Laajalle levinnyt ihottuma	2 (< 1 %)	0	0
Papulaarinen ihottuma		2 (< 1 %)	0	0	
Jalkapohjien punoitus		1 (< 1 %)	0	0	
Ihohaava†		tuntematon	tuntematon	tuntematon	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>		Yleiset	Nivelkipu	48 (4 %)	8 (< 1 %)
	Lihaskipu		35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Lihaskouristukset		25 (2 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Luustoon ja lihaksiin liittyvä kipu	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Hyvin yleiset	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Melko harvinaiset	Virtsateiden verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Melko harvinaiset	Runsaat kuukautiset	3 (< 1 %)	0	0
		Emättimen verenvuoto	3 (< 1 %)	0	0
		Epäsäännölliset kuukautiset	1 (< 1 %)	0	0
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleiset	Väsymys	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Yleiset	Limakalvotulehdus	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Voimattomuus	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Turvotus <sup>b</sup>	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Rintakipu	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Melko harvinaiset	Vilunväristykset	4 (< 1 %)	0	0
Limakalvon häiriö		1 (< 1 %)	0	0	

<b>Tutkimukset</b>	Hyvin yleiset	Kohonnut alaniini aminotransferaasiarvo	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasiarvo	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Yleiset	Painon lasku	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Kohonnut bilirubiiniarvo	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Kohonnut kreatiniiniarvo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Kohonnut lipaasiarvo	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Pientynyt veren valkosolujen määrä <sup>d</sup>	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Kohonnut TSH-arvo	36 (3 %)	0	0
		Kohonnut amylaasi	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Kohonnut gamma-glutamyyli-transferaasiarvo	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Kohonnut verenpaine	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Kohonnut veren urea-arvo	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Epänormaalit maksan toimintakokeet	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Melko harvinaiset	Kohonneet maksaentsyymiarvot	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Pientynyt veren sokeri-arvo		7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	EKG:n QT-ajan pidentyminen		7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Transaminaasien nousu		7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Epänormaalit kilpirauhasen toimintakokeet		3 (< 1 %)	0	0
	Kohonnut diastolinen verenpaine		2 (< 1 %)	0	0
	Kohonnut systolinen verenpaine		1 (< 1 %)	0	0
<p>† Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (spontaanit raportit ja vakavat haittavaikutukset kaikista patsopanibin kliinisistä tutkimuksista)</p> <p>* Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.</p> <p>Seuraavat käsitteet on yhdistetty:</p> <p><sup>a</sup> Vatsakipu, ylävatsakipu, alavatsakipu</p> <p><sup>b</sup> Turvotus, perifeerinen turvotus, silmäturvotus, paikallinen turvotus ja kasvojen turvotus</p> <p><sup>c</sup> Makuhäiriö, makuaiistin puute, makuaiistin vajavuus</p> <p><sup>d</sup> Valkosolujen, neutrofiilien ja leukosyyttien määrän väheneminen</p> <p><sup>e</sup> Vähentynyt ruokahalu ja ruokahaluttomuus</p> <p><sup>f</sup> Sydämen toimintahäiriö, vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta ja restriktiivinen kardiomyopatia</p> <p><sup>g</sup> Laskimotukostapahtumat, syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia ja tromboosit</p>					

Neutropeniaa, trombosytopeniaa ja kämmenten- ja jalkapohjien erytrodysestesiaa havaittiin useammin potilailla, jotka olivat itäaasialaista alkuperää.

**Taulukko 3 Pehmytkudossarkoomatutkimuksissa (n = 382) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
<b>Infektiot</b>	Yleiset	Ientulehdus	4 (1 %)	0	0
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>	Hyvin yleiset	Tuumorikipu	121 (32 %)	32 (8 %)	0
<b>Veri ja imukudos<sup>f</sup></b>	Hyvin yleiset	Leukopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombosytopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Melko harvinaiset	Tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä) <sup>†</sup>	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Umpieritys</b>	Yleiset	Hypotyreoosi	18 (5 %)	0	0
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin yleiset	Heikentynyt ruokahalu	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminemia <sup>f</sup>	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Yleiset	Dehydraatio	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Melko harvinaiset	Hypomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
	Tuntematon	Tuumorilyysi-oireyhtymä <sup>*</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleiset	Unettomuus	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleiset	Makuhäiriö	79 (21 %)	0	0
		Päänsärky	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Yleiset	Perifeerinen sensorinen neuropatia	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Huimaus	15 (4 %)	0	0
		Unettomuus	3 (< 1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Tuntoharha	1 (< 1 %)	0	0
		Aivoinfarkti	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

<b>Silmät</b>	Yleiset	Näön hämärtyminen	15 (4 %)	0	0
<b>Sydän</b>	Yleiset	Sydämen toimintahäiriö <sup>g</sup>	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Vasemman kammion toimintahäiriö	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradykardia	4 (1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Sydäninfarkti	1 (< 1 %)	0	0
<b>Verisuonisto</b>	Hyvin yleiset	Hypertensio	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Yleiset	Laskimotukos-tapahtumat <sup>d</sup>	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Kuumat aallot	12 (3 %)	0	0
		Punastuminen	4 (1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Verenvuoto	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Harvinaiset	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	tuntematon	tuntematon	tuntematon	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleiset	Nenäverenvuoto	22 (6 %)	0	0
		Ääntöhäiriö	20 (5 %)	0	0
		Hengenahdistus	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Yskä	12 (3 %)	0	0
		Pneumothorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hikka	4 (1 %)	0	0
		Keuhkoverenvuoto	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Melko harvinaiset	Suunielukipu	3 (< 1 %)	0	0
		Keuhkoputkien verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Voimakas nuha	1 (< 1 %)	0	0
		Veriyskä	1 (< 1 %)	0	0
	Harvinaiset	Interstitiaalinen keuhkosairaus/ pneumoniitti <sup>†</sup>	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<b>Ruoansulatuseli mistö</b>	Hyvin yleiset	Ripuli	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Pahoinvointi	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Oksentelu	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Vatsakipu <sup>a</sup>	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatiitti	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Yleiset	Vatsan pingotus	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Suun kuivuminen	14 (4 %)	0	0
		Ruoansulatushäiriö	12 (3 %)	0	0
		Suun verenvuoto	5 (1 %)	0	0
		Ilmavaivat	5 (1 %)	0	0
		Peräaukon verenvuoto	4 (1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Maha-suolikanavan verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Peräsuolen verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Enterokutaaninen fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Mahan verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
		Meleena	2 (< 1 %)	0	0
		Ruokatorven verenvuoto	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Vatsakalvotulehdus	1 (< 1 %)	0	0
		Vatsakalvon takainen verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
		Maha-suolikanavan yläosan verenvuoto	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Ileaalinen perforaatio		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
<b>Maksa ja sappi</b>	Melko harvinaiset	Maksan toimintahäiriö	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta*	tuntematon	tuntematon	tuntematon

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Hyvin yleiset	Hiusten värimuutokset	93 (24 %)	0	0
		Ihon hypopigmentaatio	80 (21 %)	0	0
		Hilseilevä ihottuma	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Yleiset	Hiustenlähtö	30 (8 %)	0	0
		Iho-ongelmat <sup>c</sup>	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Kuiva iho	21 (5 %)	0	0
		Hyperhydroosi	18 (5 %)	0	0
		Kynsiongelmat	13 (3 %)	0	0
		Kutina	11 (3 %)	0	0
		Punoitus	4 (1 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Ihohaavat	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ihottuma	1 (< 1 %)	0	0
		Papulaarinen ihottuma	1 (< 1 %)	0	0
Herkistyminen valolle		1 (< 1 %)	0	0	
Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia		2 (< 1 %)	0	0	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleiset	Luustoon ja lihaksiin liittyvä kipu	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Lihaskipu	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Lihaskouristukset	8 (2 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Nivelkipu	2 (< 1 %)	0	0
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Melko harvinaiset	Proteinuria	2 (< 1 %)	0	0
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Melko harvinaiset	Emättimen verenvuoto	3 (< 1 %)	0	0
		Runsas kuukautiset	1 (< 1 %)	0	0
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleiset	Väsytys	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Yleiset	Turvotus <sup>b</sup>	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Rintakipu	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Vilunväristykset	10 (3 %)	0	0
	Melko harvinaiset	Limakalvotulehdus <sup>c</sup>	1 (< 1 %)	0	0
		Voimattomuus	1 (< 1 %)	0	0

<b>Tutkimukset<sup>h</sup></b>	Hyvin yleiset	Painon lasku	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Yleiset	Korvan, nenän ja kurkun epänormaalit löydökset <sup>e</sup>	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Epänormaali veren kolesteroli	6 (2 %)	0	0
		Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Kohonnut gammaglutamyli-transferaasiarvo	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Melko harvinaiset	Kohonnut veren bilirubiiniarvo	2 (<1 %)	0	0
		Aspartaattiaminotransferaasi	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alaniiniaminotransferaasi	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Verihiutaleiden määrän lasku	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		EKG:n QT-ajan pidentyminen	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (spontaanit raportit ja vakavat haittavaikutukset kaikista patsopanibin kliinisistä tutkimuksista).

\* Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.

Seuraavat käsitteet on yhdistetty:

<sup>a</sup> Vatsakipu, ylävatsakipu, maha-suolikanavan kipu

<sup>b</sup> Turvotus, perifeerinen turvotus, silmäluomien turvotus

<sup>c</sup> Tapaukset olivat pääasiassa kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestiasyndroomaa

<sup>d</sup> Laskimotukostapahtumat – pitää sisällään syvän laskimotromboosin, keuhkoembolian ja tromboottiset tapahtumat

<sup>e</sup> Tapaukset kuvaavat pääasiassa mukosiittia

<sup>f</sup> Frekvenssit perustuvat laboratorioarvotaulukkoihin tutkimuksesta VEG110727 (N=240). Tutkijat raportoivat näitä harvemmin haittatapahtumina kuin mitä oli kirjattu laboratorioarvotaulukkoihin.

<sup>g</sup> Sydämen toimintahäiriötapahtumat – pitää sisällään vasemman kammion toiminnanhäiriön, sydämen vajaatoiminnan ja restriktiivisen kardiomyopatian.

<sup>h</sup> Frekvenssit perustuvat tutkijoiden raportoimiin haittatapahtumiin. Tutkijat raportoivat epänormaaleja laboratorioarvoja haittatapahtumina harvemmin kuin mitä oli kirjattu laboratorioarvotaulukkoihin.

Neutropeniaa, trombosytopeniaa ja kämmenten- ja jalkapohjien erytrodysestiasiaa havaittiin useammin potilailla, jotka olivat itäaasialaista alkuperää.

#### Pediatriiset potilaat

Turvallisuusprofiili oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin patsopanibin ilmoitettu turvallisuusprofiili hyväksytyissä käyttöaiheissa aikuisilla. Tiedot perustuivat 44 pediatriiseen potilaaseen vaiheen I tutkimuksessa ADVL0815 ja 57 pediatriiseen potilaaseen vaiheen II tutkimuksessa PZP034X2203 (ks. kohta 5.1).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu enintään 2 000 mg patsopanibiannoksia. 3. asteen väsymystä (annosta rajoittava toksisuus) ja 3. asteen hypertensiota havaittiin kumpaakin yhdellä potilaalla kolmesta annoksen ollessa 2 000 mg ja 1 000 mg vastaavasti.

Spesifistä vastalääkettä ei ole käytettävissä patsopanibin yliannostustapauksissa. Yliannostuksen hoidon tulee perustua yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinkinaasin estäjät, muut proteiinkinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX03

#### Vaikutusmekanismi

Patsopanibi on potenti, monikohteinen, suun kautta annettava verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) tyyppien 1, 2 ja 3, verihiihtalekasvutekijä (PDGFR) –alfan ja –beetan ja kantasolukasvutekijän reseptorin (c-KIT) tyrosiinkinaasiestäjä (TKI), jonka vastaavat IC<sub>50</sub>-arvot ovat 10, 30, 47, 71, 84 ja 74 nM. Prekliinisissä tutkimuksissa patsopanibi esti annoksesta riippuvasti ligandin aiheuttamaa VEGFR-2, c-Kit ja PDGFR-beeta-reseptorien autofosforylaatiota soluissa. *In vivo* patsopanibi esti VEGF:n aiheuttamaa VEGFR-2:n fosforylaatiota hiiren keuhkoissa, angiogeneesia eri eläinmalleissa ja useiden ihmisen kasvainten ksenograftien kasvua hiirissä.

#### Farmakogenomiikka

Farmakogeneettisessä meta-analyysissä tarkasteltiin tietoja 31 kliinisestä tutkimuksesta, joissa annosteltiin patsopanibia joko monoterapiana tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. ALAT > 5 x ULN (NCI CTC luokka 3) ilmaantui 19 %:lle potilaista, joilla oli HLA-B\*57:01 alleeli ja 10 %:lle potilaista, joilla tätä alleeliä ei ollut. Tarkastelun kohteena olevissa tiedoissa 133 potilaalla (6 %) 2 235:sta oli HLA-B\*57:01 alleeli (ks. kohta 4.4).

#### Kliiniset tutkimukset

##### Munuaissyöpä

Patsopanibin turvallisuutta ja tehoa munuaissyöpän hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Potilaat (n = 435), joilla oli paikallisesti levinnyt ja/tai metastasoitunut munuaissyöpä, saivat satunnaistetusti joko patsopanibia 800 mg kerran vuorokaudessa tai plaseboa. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida ja verrata potilaiden progressiovapaata elinaikaa (PFS) näissä kahdessa hoitohaarassa, ja tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (OS). Muita tavoitteita olivat kokonaisvasteen ja vasteen keston arvioiminen.



Tämän tutkimuksen yhteensä 435 potilaasta 233 ei ollut aikaisemmin saanut hoitoa ja 202 oli toisen linjan hoitoa saavia potilaita, jotka olivat saaneet aikaisemmin interleukiini 2:ta tai alfainterferonia. Toimintakyky (ECOG) oli patsopanibi- ja plaseboryhmässä samantasoinen (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Suurimmalla osalla potilaista MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer-ennustetekijät olivat joko hyvät (39 %) tai kohtalaiset (54 %). Kaikilla potilailla oli kirkassoluinen histologia tai vallitsevasti kirkassoluinen histologia. Noin puolella kaikista potilaista tauti oli levinnyt vähintään kolmeen elimeen, ja lähtötilanteessa useimmilla potilailla oli taudin etäpesäkkeitä keuhkoissa (74 %) ja/tai imusolmukkeissa (54 %).

Kummassakin hoitohaarassa yhtä suuri osa potilaista oli aikaisemmin hoitamattomia ja aikaisemmin sytokiinihoitoa saaneita (53 % ja 47 % patsopanibihaarassa, 54 % ja 46 % plasebohaarassa). Aiemmin sytokiineja saaneiden potilaiden alaryhmässä suurin osa (75 %) oli saanut interferonipohjaista hoitoa.

Kummassakin haarassa niiden potilaiden osuus, joille oli aikaisemmin tehty nefrektomia (89 %:lle patsopanibi- ja 88 %:lle plaseboryhmän potilaista) ja/tai jotka olivat aikaisemmin saaneet sädehoitoa (22 % patsopanibi- ja 15 % plaseboryhmän potilaista) oli yhtä suuri.

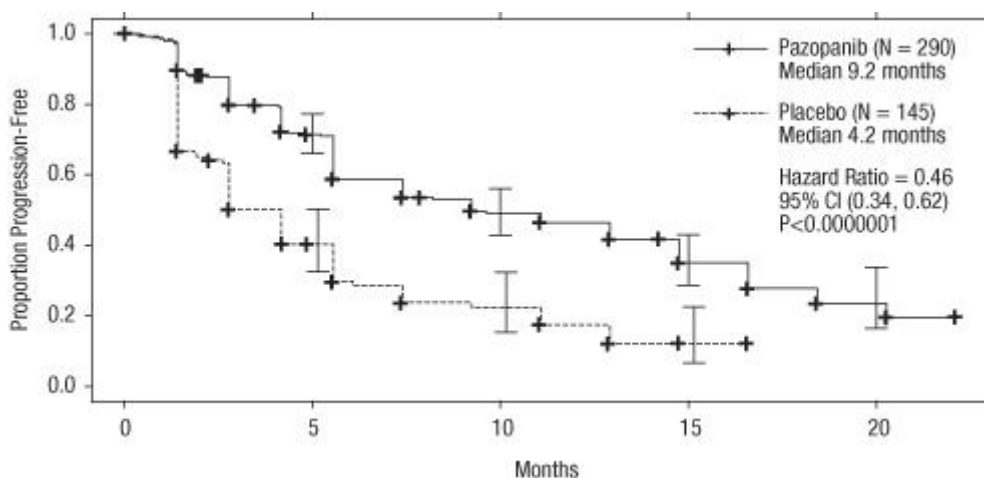
Ensisijaisen päätetapahtuman, PFS:n, ensisijainen analyysi perustuu taudin riippumattomaan radiologiseen arviointiin koko tutkimusjoukossa (aikaisemmin hoitamattomat ja aikaisemmin sytokiinihoitoa saaneet).

**Taulukko 4 Kokonaistehokkuutta kuvaavat tulokset munuaissyövässä riippumattoman arvioinnin perusteella (VEG105192)**

Päätetapahtumat/Tutkimusjoukko	Patsopanibi	Plasebo	HR (95 % CI)	p-arvo (yksisuuntainen)
PFS Kokonais*-ITT Mediaani (kuukautta)	(N = 290) 9,2	(N = 145) 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Vaste % (95 % CI)	(N = 290) 30 (25,1, 35,6)	(N = 145) 3 (0,5, 6,4)	–	<0,001

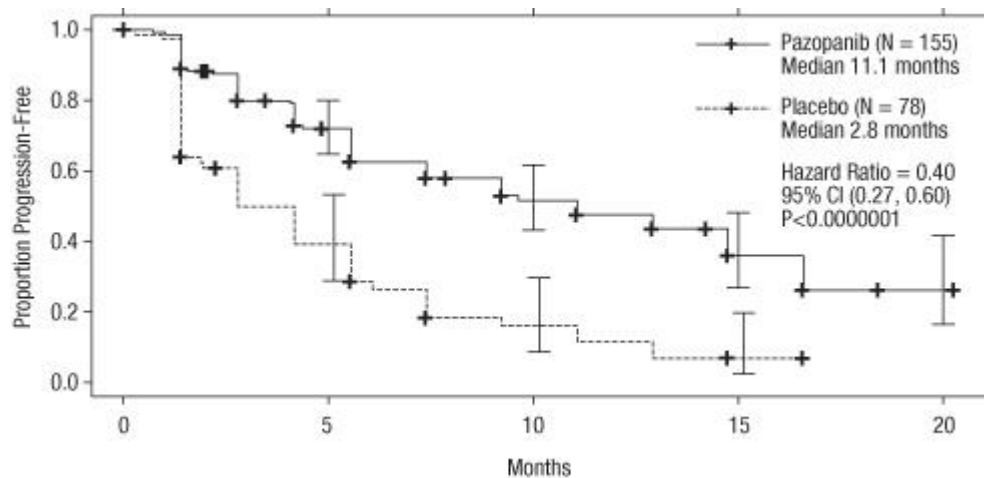
HR = hazard ratio = riskisuhde; ITT = intent to treat = hoitoaie; PFS = progression-free survival = progressiovapaa elinaika. \*Aikaisemmin hoitamattomat ja aikaisemmin sytokiineilla hoidetut potilaat

**Kuva 1 Kaplan–Meierin käyrä progressiovapaalle elinajalle (PFS) riippumattoman arvioinnin perusteella koko potilasjoukossa (aikaisemmin hoitamattomat ja aikaisemmin sytokiineja saaneet potilaat) (VEG105192)**



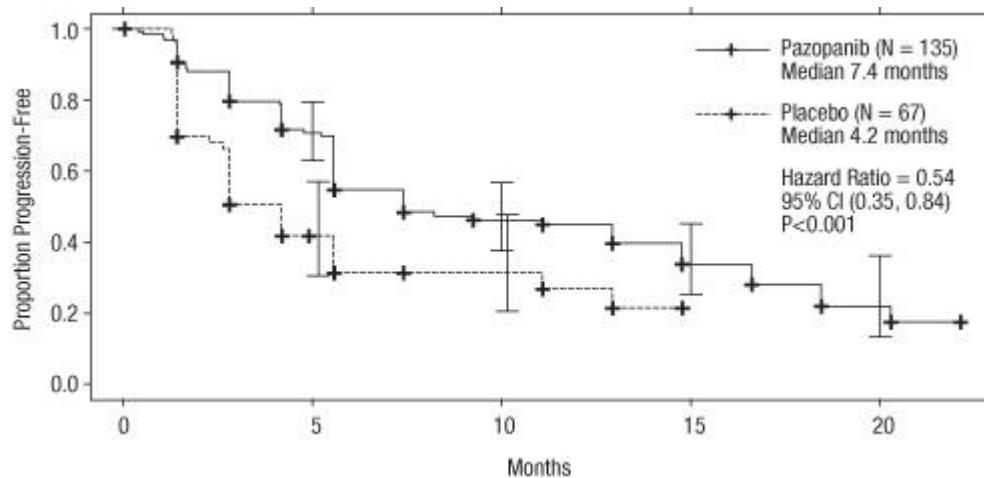
X-akseli; Kuukaudet, Y-akseli; Osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt - Patsopanibi (N=290) Mediaani 9,2 kuukautta; Plasebo (N=145) Mediaani 4,2 kuukautta; Riskisuhde = 0,46, 95 % CI (0,34, 0,62), P < 0,0000001

**Kuva 2** Kaplan–Meierin käyrä progressiovapaalle elinajalle (PFS) riippumattoman arvion perusteella aikaisemmin hoitamattomien potilaiden ryhmässä (VEG105192)



X-akseli; Kuukaudet, Y-akseli; Osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt - Patsopanibi (N=155) Mediaani 11,1 kuukautta; Plasebo (N=78) Mediaani 2,8 kuukautta; Riskisuhde = 0,40, 95 % CI (0,27, 0,60), P < 0,0000001

**Kuva 3** Kaplan–Meierin käyrä progressiovapaalle elinajalle (PFS) riippumattoman arvion perusteella aikaisemmin sytokiineja saaneiden potilaiden ryhmässä (VEG105192)



X-akseli; Kuukaudet, Y-akseli; Osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt - Patsopanibi (N=135) Mediaani 7,4 kuukautta; Plasebo (N=67) Mediaani 4,2 kuukautta; Riskisuhde = 0,54, 95 % CI (0,35, 0,84), P < 0,001

Riippumattoman arvioinnin mukaan hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden ryhmässä aika vasteen saavuttamiseen oli 11,9 viikkoa (mediaani) ja vasteen kesto oli 58,7 viikkoa (mediaani). (VEG105192).

Tutkimussuunnitelman mukaisessa elinaika-analyysissä kokonaiselinaika (OS) oli 22,9 kuukautta (mediaaniarvo) patsopanibihaarassa ja 20,5 kuukautta (mediaaniarvo) plasebohaarassa [HR = 0,91 (95 % CI: 0,71, 1,16; p=0,224)]. Tuloksissa voi olla tilastollista harhaa, sillä tutkimusta seuranneissa jatkotutkimuksessa 54 % plaseboa saaneista potilaista sai myös patsopanibia taudin etenemisvaiheessa. Plaseboa saaneista potilaista 66 % sai hoitoa tutkimuksen loputtua. Vastaava luku oli 30 % patsopanibihaarassa.

Yleisessä elämänlaadussa ei havaittu eroja hoitoryhmien välillä EORTC QLQ-C30 ja EuroQoL EQ-5D-asteikoilla mitattuna.

Vaiheen II tutkimuksessa, johon osallistuneilla 225 potilaalla oli paikallisesti uusiutunut tai metastasoitunut munuaisten kirkassolukarsinooma, objektiivinen vaste oli 35 % ja vasteen keston mediaani 68 viikkoa riippumattoman arvioinnin perusteella. Progressiovapaan elinajan (PFS) mediaani oli 11,9 kuukautta.

Patsopanibin turvallisuutta, tehoa ja vaikutuksia elämänlaatuun verrattiin sunitinibiin satunnaistetussa, avoimessa, vertailukelpoisuutta (non-inferior) osoittavassa, rinnakkaisessa vaiheen III tutkimuksessa (VEG108844).

Tutkimuksessa VEG108844 potilaat (N=1 110), joilla oli paikallisesti edennyt ja/tai metastasoinut munuaissyöpä ja jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet systeemistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko patsopanibia 800 mg kerran päivässä jatkuvasti tai sunitinibia 50 mg kerran päivässä 6 viikon sykleissä, jotka koostuivat 4 viikon hoitajaksoista ja 2 viikon jaksoista ilman hoitoa.

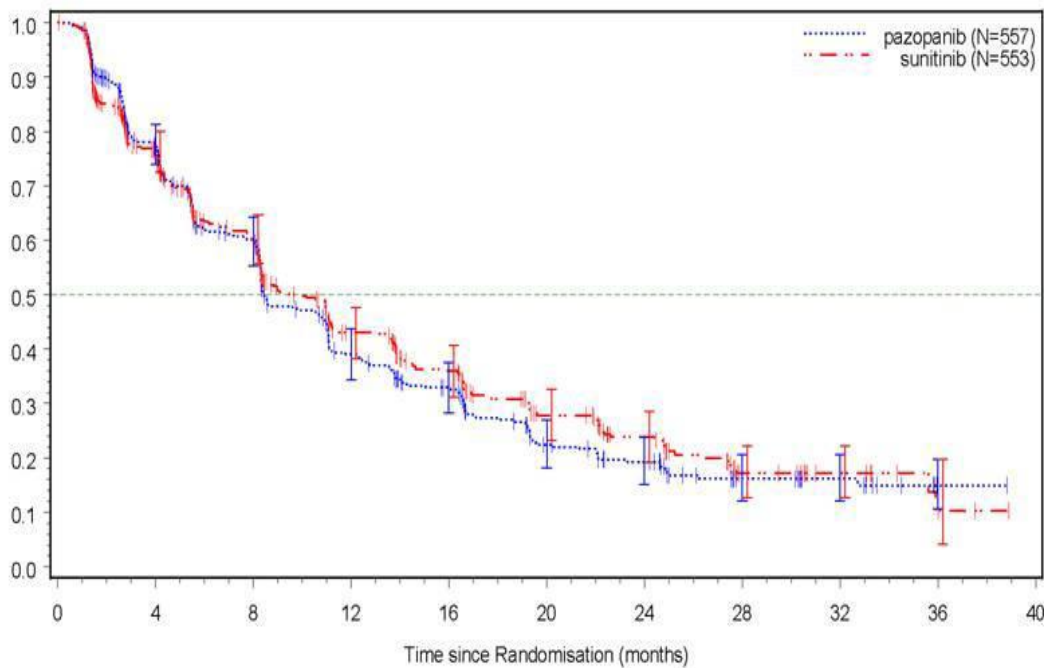
Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida ja verrata patsopanibihoitoa ja sunitinibihoitoa saaneiden potilaiden progressiovapaan elinajan (PFS) pituutta. Demografiset tekijät olivat samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Taudinkuvat diagnoosihetkellä ja seulonnassa olivat myös samankaltaisia hoitoryhmien välillä. Valtaosalla potilaista oli kirkassoluhistologia ja IV vaiheen tauti.

VEG108844 tutkimus saavutti ensisijaisen tavoitteensa osoittaen, että patsopanibi oli vertailukelpoinen (non-inferior) sunitinibin kanssa päävastemuuttujan (PFS) suhteen, kun riskisuhteen 95 % CI:n ylempi raja-arvo oli pienempi kuin tutkimusprotokollassa määritelty vertailukelpoisuusmarginaali (non-inferiority margin) 1,25. Tehoa mittaavat tulokset on esitetty taulukossa 5.

**Taulukko 5 Tehoa mittaavat tulokset (VEG108844)**

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Patsopanibi N=557</b>	<b>Sunitinibi N=553</b>	<b>Riskisuhde (HR) (95 % CI)</b>
<b>Progressiovapaa elinaika (PFS)</b>			
Kokonaisarvo			
Mediaani (kuukausia)	8,4	9,5	1,047
(95 % CI)	(8,3, 10,9)	(8,3, 11,0)	(0,898, 1,220)
<b>Kokonaiselinaika</b>			
Mediaani (kuukausia)	28,3	29,1	0,915 <sup>a</sup>
(95 % CI)	(26,0, 35,5)	(25,4, 33,1)	(0,786, 1,065)
HR = hazard ratio = riskisuhde; PFS = progressiovapaa elinaika <sup>a</sup> . P-arvo = 0,245 (2-suuntainen)			

**Kuva 4** Kaplan–Meierin käyrä progressiovapaalle elinajalle (PFS) riippumattoman arvon perusteella koko potilasjoukossa (VEG108844)



Progressiovapaasta elinajasta tehtiin ala-analysit 20 demografiselle ja prognostiselle tekijälle. 95 % luottamusvälit kaikille alaryhmille pitävät sisällään riskisuhteen 1. Arvioitu riskisuhde ylitti 1,25 arvon näiden 20 alaryhmän kolmessa pienimmässä ryhmässä, toisin sanoen potilailla, joilla munuaisen poistoa ei ollut tehty (n=186, HR=1,403, 95 % CI [0,955, 2,061]), lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasi >1,5x ULN (n=68, HR=1,72, 95 % CI [0,943, 3,139]) ja MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center): matala riski (n=119, HR=1,472, 95 % CI [0,937, 2,313]).

### Pehmytkudossarkooma

Patsopanibin tehoa ja turvallisuutta pehmytkudossarkoomassa tutkittiin keskeisessä vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (VEG110727). Edennyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavat potilaat (N=369) satunnaistettiin saamaan patsopanibia 800 mg kerran päivässä tai plaseboa.

On tärkeää huomioida, että vain tiettyjä pehmytkudossarkooman histologisia alatyyppejä sairastavat potilaat otettiin mukaan tutkimukseen. Tästä syystä patsopanibin teho ja turvallisuus katsotaan osoitetuksi vain näissä pehmytkudossarkooman alaryhmissä ja patsopanibihoito tulee rajata vain näihin pehmytkudossarkooman alatyyppeihin.

Seuraavat tuumorityypit otettiin mukaan tutkimukseen:

Fibroblastiset (aikuisten fibrosarkooma, myksofibrosarkooma, skleroottinen epitelioidinen fibrosarkooma, maligni yksittäinen fibroottinen tuumori), niin sanotut fibrohistiosyyttiset (pleomorfinen maligni fibroottinen histiosytooma [MFH], suurisolainen MFH, tulehduksellinen MFH), leiomyosarkoomat, malignit glomustuumorit, luustoon liittyvät lihakset (pleomorfinen ja alveolaarinen rabdomyosarkooma), vaskulaariset (epitelioidinen hemangioendotelioma, angiosarkooma), erilaistumiseltaan epäselvät (synoviaalinen, epitelioidinen, alveolaarinen pehmytosa, kirkassoluinen, desmoplastinen pieni pyöreäsoluinen, ekstrarenaalinen rabdoidinen, maligni mesenkymooma, PECooma, intimaalinen sarkooma), maligni perifeerinen hermotuppituumori, erilaistumaton pehmytkudossarkooma, jota ei ole muuten määritelty (NOS) ja muut sarkoomatyypit, joita ei ollut rajattu tutkimuksen ulkopuolelle.

Seuraavia tuumorityyppejä ei otettu mukaan tutkimukseen:

Adiposyyttinen sarkooma (kaikki alatyypit), kaikki rabdomyosarkoomat, jotka eivät olleet alveolaarisia tai pleomorfisia, kondrosarkooma, osteosarkooma, Ewingin tuumorit/primitiiviset neuroektodermaaliset tuumorit (PNET), GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, tulehduksellinen myofibroblastinen sarkooma, maligni mesoteliooma ja sekalaiset kohdun mesodermaaliset tuumorit.

On huomattava, että adiposyyttistä sarkoomaa sairastavat potilaat suljettiin pois keskeisestä vaiheen III tutkimuksesta, koska aikaisemmassa vaiheen II tutkimuksessa (VEG20002) oli käynyt ilmi, että patsopanibin aktiiviteetti (progressiivapaa elinaika (PFS) viikolla 12) adiposyyttisessä sarkoomassa ei saavuttanut sitä ennalta määriteltyä tasoa, joka olisi puoltanut lisätutkimuksia.

Muita tutkimuksen VEG110727 keskeisiä sisäänottokriteerejä olivat: histologian perusteella korkea-asteinen tai keskiasteinen maligni pehmytkudossarkooma ja taudin eteneminen 6 kuukauden sisällä metastaattisen tautiin annetusta hoidosta tai taudin uusiutuminen 12 kuukauden sisällä (neo)-/adjuvanttihoidosta.

98 % tutkittavista oli saanut aikaisemmin doksorubisiinia, 70 % oli saanut aikaisemmin ifosfamidia ja 65 % oli saanut vähintään kolme solunsalpaajaa ennen tutkimuksen alkua.

Potilaat ositettiin lähtötilanteen WHO:n suorituskykyluokan (WHO PS 0 tai 1) ja edenneeseen tautiin annettujen hoitolinjojen lukumäärän perusteella (0 tai 1 vs. 2+). Molemmassa hoitoryhmissä oli hieman korkeampi prosentuaalinen osuus henkilöitä, jotka olivat saaneet vähintään 2 hoitolinjaa edenneeseen tautiin (58 % plasebo- ja 55 % patsopanibiryhmässä) verrattuna 0 tai 1 hoitolinjaa saaneisiin (42 % plasebo- ja 45 % patsopanibiryhmässä). Seuranta-ajan mediaani (määritelty satunnaistamisen päivämäärästä viimeiseen kontaktiin tai kuolemaan) oli samanlainen molemmassa hoitoharoissa (9,36 kuukautta plasebolla [vaihteluväli 0,69–23,0 kuukautta] ja 10,04 kuukautta patsopanibilla [vaihteluväli 0,2–24,3 kuukautta]).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli progressiivapaa elossaoloaika (PFS) riippumattoman radiologisen arvioinnin perusteella; toissijaiset päätetapahtumat käsittivät kokonaiselinajan (OS), vasteiden kokonaismäärän ja vasteen keston.

**Taulukko 6 Tehoa mittaavat tulokset pehmytkudossarkoomassa riippumattoman arvioinnin perusteella (VEG110727)**

<b>Päätetapahtumat / Tutkimusjoukko</b>	<b>Patsopanibi</b>	<b>Plasebo</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P-arvo (kaksisuuntainen)</b>
<b>PFS</b>				
Kaikki tutkittavat (ITT) Mediaani (viikkoja)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkooma Mediaani (viikkoja)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synoviaalisarkooma-alaryhmät Mediaani (viikkoja)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
‘Muut pehmytkudossarkoomat’ alaryhmät Mediaani (viikkoja)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
<b>OS</b>				
Kaikki tutkittavat (ITT) Mediaani (kuukausia)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Leiomyosarkooma* Mediaani (kuukausia)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Synoviaalisarkooma-alaryhmät* Mediaani (kuukausia)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
‘Muut pehmytkudossarkoomat’ - alaryhmät* Mediaani (kuukausia)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
<b>Kokonaisvaste (CR+PR)</b> % (95 % CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Vasteen kesto Mediaani (viikkoja) (95 % CI)	38,9 (16,7, 40,0)			

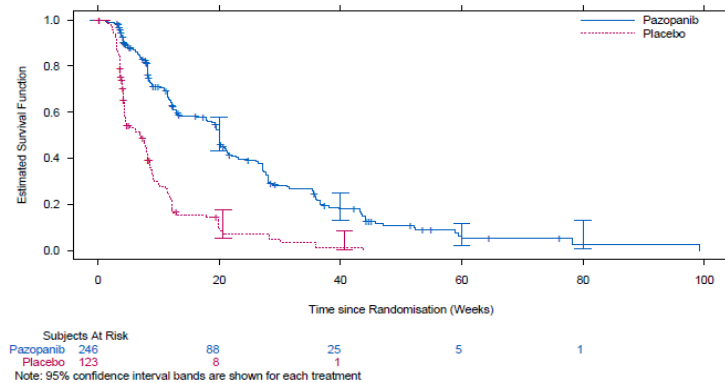
HR = hazard ratio = riskisuhde; ITT = intent to treat = hoitoaie; PFS = progression-free survival = progressiivapaa elinaika. CR = complete response = täydellinen vaste; PR = partial response = osittainen vaste. OS = overall survival = kokonaiselinaika

\* Pehmytkudossarkooman eri histologisten alaryhmien (leiomyosarkooma, synoviaalisarkooma ja “muut” pehmytkudossarkoomat) kokonaiselinaikaa tulee tulkita varoen, sillä tutkittavien lukumäärä on pieni ja luottamusväli laaja.

Tutkijoiden tekemässä arvioinnissa havaittiin samanlainen progressiivapaa elinajan (PFS) piteneminen patsopanibiryhmässä plaseboryhmään verrattuna ITT populaatiossa (HR:0,39; 95 % CI, 0,30–0,52, p < 0,001).

## Kuva 5

### Kaplan–Meierin käyrä progressiovapaalle elinajalle pehmytkudossarkoomapotilailla riippumattoman arvion perusteella koko potilasjoukossa (VEG110727)



Kokonaiselinajan lopullisessa analyysissä, joka suoritettiin kun 76 % (280/369) tapahtumista oli ilmaantunut, ei havaittu merkitsevää eroa hoitohaarojen välillä (HR 0,87, 95 % CI 0,67, 1,12 p=0,256).

#### Pediatriset potilaat

Vaiheen I patsopanibitutkimukseen (ADVL0815) osallistui 44 pediatria potilasta, joilla oli erityyppisiä uusiutuneita tai resistenttejä kiinteitä kasvaimia. Ensisijainen tavoite oli tutkia patsopanibin suurinta siedettyä annosta, turvallisuusprofiilia ja farmakokineettisiä ominaisuuksia lapsilla. Tutkimuksessa altistuksen mediaanikesto oli 3 kk (1–23 kk).

Vaiheen II patsopanibitutkimukseen (PZP034X2203) osallistui 57 pediatria potilasta, joilla oli resistenttejä kiinteitä kasvaimia, kuten rabdomyosarkooma (N = 12), muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma (N = 11), Ewingin sarkooma / pPNET (N = 10), osteosarkooma (N = 10), neuroblastooma (N = 8) tai hepatoblastooma (N = 6). Tutkimus oli yhdellä valmisteella toteutettu, kontrolloimaton, avoin tutkimus, jossa selvitettiin patsopanibin terapeuttista vaikutusta 1 – < 18-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin. Patsopanibia annettiin päivittäin tabletteina annoksella 450 mg/m<sup>2</sup> tai oraalisuspensionä annoksella 225 mg/m<sup>2</sup>. Sallittu enimmäisvuorokausiannos oli tablettien osalta 800 mg ja oraalisuspension osalta 400 mg. Tutkimuksessa altistuksen mediaanikesto oli 1,8 kk (1 vrk – 29 kk).

Tutkimuksen tuloksissa ei todettu merkittävää vaikutusta kasvaimeen kyseisillä pediatrisilla potilailla. Siksi patsopanibia ei suositella näiden kasvainten hoitoon pediatrisilla potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Votrient-valmisteen käytöstä munuais- ja munuaisaltaan sarkoomien hoidossa (pois lukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisten medullaarinen karsinooma ja munuaisten rabdoidi tuumori) kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Kun patsopanibia annettiin 800 mg kerta-annoksena suun kautta potilaille, joilla oli kiinteitä kasvaimia, maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{\max}$ ) oli noin  $19 \pm 13$  mikrog/ml ja se saavutettiin keskimäärin 3,5 tunnin kuluttua (mediaani, vaihteluväli 1,0-11,9 tuntia), ja  $AUC_{0-\infty}$  oli noin  $650 \pm 500$  mikrog.h/ml. Päivittäinen anto johtaa  $AUC_{0-\infty}$ -arvon 1,23–4-kertaiseen nousuun.

Yli 800 mg:n patsopanibiannokseen ei liittynyt johdonmukaista AUC- eikä  $C_{\max}$ -arvojen suurenemista.

Systeeminen patsopanibialtistus suurenee, jos lääke otetaan ruoan kanssa. Jos patsopanibia annetaan runsaasti rasvaa sisältävän tai vähärasvaisen aterian yhteydessä, AUC- ja  $C_{\max}$ -arvo suurenevät noin kaksinkertaisiksi. Siksi patsopanibi on annettava vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen tai vähintään tunti ennen ruokailua (ks. kohta 4.2).

Kun 400 mg:n patsopanibitabletti annettiin murskattuna,  $AUC_{(0-72)}$ -arvo suureni 46 %,  $C_{\max}$ -arvo nousi noin kaksinkertaiseksi ja  $t_{\max}$  lyheni noin 2 tuntia kokonaisena niellyn tabletin jälkeen saatuihin arvoihin verrattuna. Nämä tulokset osoittavat, että patsopanibin hyötyosuus ja suun kautta annetun annoksen imeytymisnopeus suurenevät, kun tabletti annetaan murskattuna, kokonaisena nieltyn tablettiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Patsopanibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *in vivo* yli 99-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta pitoisuusalueella 10–100 mikrog/ml. *In vitro* tutkimukset viittaavat siihen, että patsopanibi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti.

### Biotransformaatio

*In vitro* -tutkimusten tulokset osoittavat, että patsopanibin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4-entsyymin kautta ja vähäisessä määrin CYP1A2- ja CYP2C8-entsyymien välityksellä. Patsopanibin neljän pääasiallisen metaboliitin osuus on vain 6 % plasman lääkeainealtistuksesta. Yksi näistä metaboliiteista estää VEGF:n stimuloimaa ihmisen napalaskimon endoteelisolujen proliferaatiota yhtä voimakkaasti kuin patsopanibi; muiden metaboliittien aktiivisuus on 10–20 kertaa heikompi. Patsopanibin aktiivisuus riippuu siis pääasiassa lähtöaineen, patsopanibin altistuksesta.

### Eliminaatio

Patsopanibi eliminoituu hitaasti. Suositellun 800 mg:n annoksen jälkeen puoliintumisen keskiarvo on 30,9 tuntia. Patsopanibi erittyy pääasiassa ulosteeseen. Munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus on < 4 % annetusta annoksesta.

### Erytispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tulokset osoittavat, että alle 4 % suun kautta annetusta patsopanibiannoksesta erittyy virtsaan patsopanibina ja metaboliitteina. Populaatiofarmakokineettisten mallintamisten tulokset (niiden tutkittavien tulokset, joiden kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo on 30,8–150 ml/min) osoittavat, ettei munuaisten vajaatoiminnalla ole todennäköisesti kliinisesti merkittävää vaikutusta patsopanibin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min. Varovaisuutta on noudatettava, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, sillä patsopanibin käytöstä ei ole kokemuksia tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).



### Maksan vajaatoiminta

#### *Lievä*

Potilailla, joilla on lieviä muutoksia maksan parametreissa (määritellään joko normaalina bilirubiinina ja pienenäkin ALAT-arvojen nousuna tai bilirubiinin nousuna aina 1,5 x normaaliarvojen ylärajaan asti (ULN) ALAT-arvosta riippumatta), patsopanibin  $C_{max}$ -arvo ja  $AUC_{(0-24)}$ -arvo vastasivat mediaaniarvoja, joita tavataan potilailla, joilla on normaali maksan toiminta (ks. taulukko 7).

Patsopanibin suositeltu annostus on 800 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla on lieviä muutoksia seerumista mitattavissa maksan toimintakokeissa (ks. kohta 4.2).

#### *Kohtalainen*

Korkein siedetty annos kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (määritellään bilirubiinin nousuna > 1,5–3 x ULN, ALAT-arvosta riippumatta) oli 200 mg kerran vuorokaudessa. Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa kerran päivässä annetun 200 mg patsopanibiannoksen jälkeen  $C_{max}$  oli noin 44 % ja  $AUC_{(0-24)}$  noin 39 % (mediaaniarvot steady state -tilassa) niistä vastaavista mediaaniarvoista, joita havaitaan normaalin maksatoiminnan omaavilla potilailla kerran päivässä annetun 800 mg annoksen jälkeen (ks. taulukko 7).

Turvallisuus- ja siedettävyystudkimusten ja farmakokineettisten tutkimusten perusteella kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden patsopanibiannos tulisi laskea 200 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

#### *Vaikea*

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kerran vuorokaudessa annetun 200 mg patsopanibiannoksen jälkeen  $C_{max}$  oli noin 18 % ja  $AUC_{(0-24)}$  noin 15 % (mediaaniarvot steady state -tilassa) niistä vastaavista mediaaniarvoista, joita havaitaan normaalin maksatoiminnan omaavilla potilailla kerran päivässä annetun 800 mg annoksen jälkeen. Alentuneesta altistumisesta ja rajoitetusta maksan kapasiteetista johtuen, patsopanibia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (määritellään kokonaisbilirubiinina > 3 x ULN, ALAT-arvosta riippumatta (ks. kohta 4.2)).

**Taulukko 7 Patsopanibin farmakokineettisiä steady state -arvoja (mediaani) maksan vajaatoimintapotilailla**

Ryhmä	Tutkittu annos	$C_{max}$ (mikrog/ml)	AUC (0-24) (mikrog x hr/ml)	Suosittu annostus
<b>Normaali maksan toiminta</b>	800 mg kerran päivässä	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg kerran päivässä
<b>Lievä maksan vajaatoiminta</b>	800 mg kerran päivässä	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg kerran päivässä
<b>Kohtalainen maksan vajaatoiminta</b>	200 mg kerran päivässä	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg kerran päivässä
<b>Vaikea maksan vajaatoiminta</b>	200 mg kerran päivässä	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ei suositella

#### Pediatriiset potilaat

Kun patsopanibia annettiin pediatriisille potilaille oraalisuspensiona annoksella 225 mg/m<sup>2</sup>, farmakokineettiset parametrit ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  ja AUC) olivat samankaltaisia kuin aiemmin ilmoitetut parametrit 800 mg patsopanibia saaneilla aikuispotilailla. Tuloksissa lasten ja aikuisten välillä ei todettu selvää eroa patsopanibin puhdistumassa suhteessa kehon pinta-alaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Patsopanibin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirillä, rotilla, kaniineilla ja apinoilla. Jyrsijöille tehdyissä toistuvan annoksen tutkimuksissa eri kudoksiin (luustoon, hampaisiin, kynnenalustaan, lisääntymiselimiin, hematologisiin kudoksiin, munuaisiin ja haimaan) kohdistuvat vaikutukset näyttävät liittyvän farmakologiseen vaikutukseen eli VEGF-reseptorien estoon ja/tai VEGF:n signaalivälitysketjun toiminnan häiriintymiseen. Useimmat vaikutukset ilmenivät kliinistä altistusta pienemmillä altistustasoilla. Muita havaittuja vaikutuksia ovat painon lasku, ripuli ja/tai sairastavuus, jotka johtuivat joko lääkeaineen suurten paikallisten limakalvoaltistusten aiheuttamista paikallisista maha-suolikanavaan kohdistuvista vaikutuksista (apinat) tai lääkkeen farmakologisista vaikutuksista (jyrsijät). Proliferatiivisia maksavaurioita (eosinofiiliset fokukset ja adenooma) todettiin naarashiirillä, kun altistus oli 2,5-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna AUC-arvon perusteella.

Juveniilitoksisuustutkimuksissa, joissa rotille annettiin ennen vieroitusta patsopanibia 9 päivän iästä 14 päivän ikään, havaittiin kuolleisuutta ja elinten epänormaalia kasvua/maturaatiota munuaisissa, keuhkoissa, maksassa ja sydämessä annoksilla, jotka olivat noin 0,1-kertaiset AUC-arvoon perustuvaan kliiniseen altistumiseen aikuisilla ihmisillä. Kun rotille annettiin vieroituksen jälkeen patsopanibia 21 päivän iästä 62 päivän ikään, toksikologiset löydökset olivat samanlaiset kuin aikuisilla rotilla altistusten ollessa verrannollisia. Lapsipotilailla on aikuisiin verrattuna lisääntynyt riski saada luihin ja hampaisiin kohdistuvia vaikutuksia, sillä näitä muutoksia, mukaan lukien kasvun hidastuminen (lyhyemmät raajat), hauraat luut ja muutokset hampaissa, oli havaittavissa juveniilirotoissa annoksilla  $\geq 10$  mg/kg/päivä (vastaa noin 0,1–0,2-kertaista AUC-arvoon perustuvaa kliinistä altistumista aikuisilla ihmisillä) (ks. Kohta 4.4).

#### Lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen kohdistuvat ja teratogeeniset vaikutukset

Patsopanibin on osoitettu aiheuttavan alkioon kohdistuvia vaikutuksia ja sikiöepämuodostumia rotille ja kaniineille altistuksen ollessa yli 300 kertaa alhaisempi ihmisen altistukseen verrattuna (AUC-arvon perusteella). Vaikutuksia olivat naaraiden hedelmällisyyden heikkeneminen, implantaatiota edeltävien ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntyminen, varhaiset resorptiot, alkiokuolleisuus, sikiöiden painon lasku ja kardiovaskulaariset epämuodostumat. Jyrsijöillä on todettu myös keltarauhasen pienenemistä, kystien lisääntymistä ja munasarjojen atrofiaa. Urosrottien fertilitetitestit tutkimuksessa ei havaittu paritteluun eikä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Sen sijaan todettiin kivesten ja lisäkivesten painon laskua ja siittiöiden tuotannon ja liikkuvuuden vähenemistä, sekä lisäkivesten ja kivesten siemennestemäärien vähenemistä altistuksen ollessa 0,3-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna AUC-arvon perusteella.

#### Genotoksisuus

Genotoksisuustutkimuksissa (Amesin testissä, ihmisen perifeeristen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustesteissä ja *in vivo* rotan mikrotumatestissä) patsopanibi ei aiheuttanut geenivaurioita. Patsopanibin valmistusprosessin synteettinen välituote, jota on pieniä määriä myös lopullisessa lääkeaineessa, ei ollut mutageeninen Amesin testissä mutta se oli genotoksinen hiiren lymfomatestissä ja *in vivo* hiiren mikrotumatestissä.

#### Karsinogeenisuus

Patsopanibilla tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin hiirillä maksan adenoomien ja rotilla pohjukaissuolen adenokarsinoomien määrän lisääntymistä. Jyrsijöille ominaiseen patogeneesiin ja mekanismiin perustuen näiden löydösten ei katsota viittaavaan lisääntyneeseen karsinogeenisuusriskiin patsopanibia saavilla potilailla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Votrient 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni (K30)

Natriumtärkkelysglykolaatti

##### Tabletin päällyste

Hypromelloosi

Punainen rautaoksidi (E172)

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Titaanidioksidi (E171)

#### Votrient 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

##### Tabletin ydin

Magnesiumstearaatti

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni (K30)

Natriumtärkkelysglykolaatti

##### Tabletin päällyste

Hypromelloosi

Makrogoli 400

Polysorbaatti 80

Titaanidioksidi (E171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

### Votrient 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE purkki, jossa polypropyleenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki. Pakkauskoko 30 tai 90 tablettia.

### Votrient 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

HDPE purkki, jossa polypropyleenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki. Pakkauskoko 30 tai 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

### Votrient 200 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

### Votrient 400 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. kesäkuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. tammikuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR) toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman (RMP) päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO – 200 mg:n kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votrient 200 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
patsopanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg patsopanibia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

votrient 200 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄNIMILIPPU – 200 mg:n kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votrient 200 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
patsopanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg patsopanibia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

30 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO – 400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votrient 400 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
patsopanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg patsopanibia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

30 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

votrient 400 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**SISÄNIMILIPPU – 400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Votrient 400 mg, kalvopäällysteiset tabletit  
patsopanibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg patsopanibia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Novartis Europharm Limited

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**Votrient 200 mg kalvopäällysteiset tabletit**

**Votrient 400 mg kalvopäällysteiset tabletit**

patsopanibi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä **Votrient** on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat **Votrientia**
3. Miten **Votrientia** käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. **Votrientin** säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä **Votrient** on ja mihin sitä käytetään**

**Votrient** kuuluu lääkkeisiin, joita kutsutaan *proteiinikinaasin estäjiksi*. Sen teho perustuu siihen, että se estää syöpäsolujen kasvuun ja leviämiseen osallistuvien proteiinien toimintaa.

**Votrientia** käytetään aikuisilla:

- edenneen tai muihin elimiin levinneen munuaissyövän hoitoon
- tietyn tyyppisten pehmytkudossarkoomien hoitoon. Nämä syövät vahingoittavat elimistön tukikudosta. Pehmytkudossarkooma voi ilmetä lihaksissa, verisuonistossa, rasvakudoksessa tai muissa kudoksissa, jotka tukevat, ympäröivät ja suojaavat elimiä.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat **Votrientia****

**Älä ota **Votrientia****

- **jos olet allerginen** patsopanibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Keskustele lääkärin kanssa**, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

## Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Votrientia:

- jos sinulla on **sydänsairaus**.
- jos sinulla on **maksasairaus**.
- jos sinulla on ollut **sydämen vajaatoimintaa tai sydänkohtaus**.
- jos sinulla on aikaisemmin ollut **keuhkojen kokoon painuminen**.
- jos sinulla on ollut **verenvuotoja, veritulppia tai valtimoiden ahtautumiseen liittyviä ongelmia**.
- jos sinulla on ollut **mahalaukun tai suoliston ongelmia**, kuten *perforatio* (puhkeaminen) tai *fisteli* (kahden suoliston osan väliin muodostunut epänormaali yhteys).
- jos sinulla on **ongelmia kilpirauhasen** kanssa.
- jos sinulla on **munuaistoiminnan** häiriöitä.
- jos sinulla on tai on ollut **aneurysma** (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.

**Kerro lääkärille**, jos jokin näistä koskee sinua. Lääkäri päättää, sopiiko Votrient sinulle. Sinulle saatetaan määrätä **ylimääräisiä kokeita**, joiden avulla tarkistetaan munuaistesi, sydämesi ja maksasi toiminta.

## Korkea verenpaine ja Votrient

Votrient saattaa nostaa verenpainetta. Verenpaineesi tarkistetaan ennen kuin aloitat Votrient-hoidon ja hoidon aikana. Jos sinulla on korkea verenpaine, sitä hoidetaan verenpainelääkkeillä.

- **Kerro lääkärille**, jos sinulla on korkea verenpaine.

## Jos olet menossa leikkaukseen

Lääkäri lopettaa Votrient-hoidon vähintään 7 päivää ennen leikkausta, sillä se voi haitata leikkaushaavan paranemista. Hoito aloitetaan uudelleen, kun leikkaushaava on parantunut riittävästi.

## Sairaudet, joihin on syytä kiinnittää erityistä huomiota

Votrient voi pahentaa joitakin sairauksia tai aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Ongelmien välttämiseksi Votrient-hoidon aikana tulee kiinnittää erityistä huomiota tiettyihin oireisiin. Katso **kohta 4**.

## Lapset ja nuoret

Votrientia ei suositella alle 18-vuotiaille henkilöille. Vielä ei tiedetä, kuinka hyvin Votrient toimii tässä ikäryhmässä. Turvallisuussyistä sitä ei pidä käyttää alle 2-vuotiaille.

## Muut lääkevalmisteet ja Votrient

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös rohdosvalmisteet ja muut lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Votrientin tehoon tai lisätä haittavaikutusten vaaraa. Votrient voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon. Tällaisia lääkkeitä ovat:

- klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, rifampisiini, telitromysiini, vorikonatsoli (käytetään **infektioiden hoitoon**)
- atatsanaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri (käytetään **HIV-infektioiden hoitoon**)
- nefatsodoni (käytetään **masennuksen hoitoon**)
- simvastatiini ja mahdollisesti myös muut statiinit (käytetään **korkean kolesterolin hoitoon**)
- **mahan happamuutta vähentävät lääkkeet**. Mahan happamuutta vähentävän lääkkeen otto (esim. protonipumpun estäjä, H<sub>2</sub> antagonistit tai antasidit) saattaa vaikuttaa Votrientin annosteluun. Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin näistä lääkkeistä.

### **Votrient ruuan ja juoman kanssa**

**Älä ota Votrientia ruoan kanssa**, sillä ruoka vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen. Ota se vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen tai tunti ennen ateriaa (ks. kohta 3).

**Älä juo greippimehua** Votrient-hoidon aikana, sillä se voi lisätä haittavaikutusten vaaraa.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Votrientin käyttöä ei suositella, jos olet raskaana. Votrientin vaikutusta raskauden aikana ei tunneta.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana** tai suunnittelet raskautta.
- **Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää** Votrient-hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan sen päättymisen jälkeen raskauden ehkäisemiseksi.
- **Jos tulet raskaaksi Votrient-hoidon aikana**, kerro siitä lääkärille.

**Älä imetä Votrient-hoidon aikana.** Ei tiedetä, erittyvätkö Votrientin sisältämät aineet äidinmaitoon. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

**Miespotilaiden** (mukaan lukien potilaat, joille on tehty vasektomia), joilla on raskaana oleva kumppani tai joiden kumppani voi tulla raskaaksi (mukaan lukien muita ehkäisymenetelmiä käyttävät kumppanit), on käytettävä sukupuoliyhdyntäessä kondomia Votrient-hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Votrient-hoito saattaa vaikuttaa **hedelmällisyyteen**. Keskustele lääkärin kanssa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Votrient voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

- Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos sinua huimaa, väsyttää tai heikottaa tai jos sinulla on voimaton olo.

### **Votrient sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Votrientia käytetään**

**Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.** Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Votrientia otetaan**

**Tavanomainen annos** on 800 mg kerran päivässä. Annos voidaan ottaa kahtena 400 mg:n tablettina tai neljänä 200 mg:n tablettina. 800 mg:n annos kerran päivässä on korkein sallittu päiväannos. Lääkäri saattaa joutua pienentämään annosta, jos sinulle ilmaantuu haittavaikutuksia.

### **Milloin lääke otetaan**

**Älä ota Votrientia ruoan kanssa.** Ota se vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen tai tunti ennen ateriaa. Voit esimerkiksi ottaa sen kaksi tuntia aamiaisen jälkeen tai tunti ennen lounasta. Ota Votrientia joka päivä suunnilleen samaan aikaan.

Niele tabletit kokonaisina peräkkäin veden kanssa. Älä puolita äläkä murskaa tabletteja, sillä se vaikuttaa lääkkeen imeytymiseen ja voi lisätä haittavaikutusten riskiä.

### **Jos otat enemmän Votrientia kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta tablettia, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista**. Näytä heille lääkepakkaus tai tämä pakkausseloste, jos mahdollista.

### **Jos unohtat ottaa Votrientia**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota vain seuraava annos normaaliin aikaan.

### **Älä lopeta Votrientin käyttöä neuvottelematta lääkärin kanssa**

Ota Votrientia niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Älä lopeta sen käyttöä, ellei lääkäri kehota lopettamaan hoitoa.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Mahdolliset vakavat haittavaikutukset**

**Aivojen turvotus** (reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia syndrooma).

Votrient voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa aivojen turvotusta, joka voi olla hengenvaarallista. Oireita ovat:

- puhekyvyn menetys
- näkömuutokset
- kohtaukset/kouristuskohtaukset
- sekavuus
- korkea verenpaine

**Lopeta Votrientin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista tai jos sinulla on päänsärkyä ja jokin näistä oireista samanaikaisesti.

**Verenpaine kriisi** (verenpaineen äkillinen, voimakas kohoaminen)

Votrient voi joissakin tapauksissa aiheuttaa verenpaineen äkillistä, voimakasta kohoamista. Tätä kutsutaan verenpaine kriisiksi. Lääkäri seuraa verenpainettasi Votrient-hoidon aikana.

Verenpaine kriisin merkkejä ja oireita voivat olla:

- kova rintakipu
- kova päänsärky
- sumentunut näkökyky
- sekavuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- vaikea ahdistuneisuus
- hengenahdistus
- kohtaukset/kouristuskohtaukset
- pyörtyminen

**Lopeta Votrientin käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat verenpaine kriisin.

## **Sydänsairaudet**

Näiden häiriöiden riski saattaa olla suurempi niillä, joilla on ennestään jokin sydänsairaus tai jotka käyttävät samanaikaisesti muita lääkkeitä. Terveystilaasi seurataan Votrient-hoidon aikana sydänoireiden havaitsemiseksi.

### *Sydämen toimintahäiriö/vajaatoiminta/sydänkohtaus*

Votrient voi vaikuttaa sydämen pumppaustehoon tai voi nostaa todennäköisyyttä saada sydänkohtaus.

Merkkejä ja oireita voivat olla:

- epäsäännöllinen tai nopea sydämen syke
- nopea sydämen lepatus
- pyörtyminen
- rintakipu tai paine
- kipu käsivarsissa, selässä, niskassa tai leuassa
- hengenahdistus
- jalkaturvotus

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

### *Muutokset sydämen rytmissä (QT-ajan pidentyminen)*

Votrient voi vaikuttaa sydämen rytmiin, mikä voi joillakin potilailla johtaa mahdollisesti vakavaan sydämen rytmihäiriöön, josta käytetään nimeä kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes). Tämä voi johtaa hyvin nopeaan sydämen sykkeeseen ja siitä johtuvaan äkilliseen tajunnan menetykseen.

**Kerro lääkärille**, jos havaitset **epätavallisia muutoksia sydämen sykkeessä**, esimerkiksi jos sydän lyö liian nopeasti tai liian hitaasti.

## **Aivohalvaus**

Votrient voi suurentaa todennäköisyyttä saada aivohalvaus. Aivohalvauksen merkkejä ja oireita voivat olla:

- tunnottomuus tai heikkous toisella puolella vartaloa
- puhumisen vaikeus
- päänsärky
- huimaus

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

## **Verenvuodot**

Votrient voi aiheuttaa vaikeita ruoansulatuselimistön (esimerkiksi mahan, ruokatorven, peräsuolen tai suoliston), keuhkojen, munuaisten, suun, emättimen ja aivojen verenvuotoja, joskin ne ovat harvinaisia. Oireita voivat olla:

- verta ulosteessa tai ulosteen musta väri
- verta virtsassa
- vatsakipu
- yskä tai verioksennus

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

## **Perforaatiot ja fistelit**

Votrient voi aiheuttaa mahalakun tai suolen puhkeamisen (perforaation) tai epänormaalien yhteyden muodostumisen suoliston kahden eri osan väliin (fisteli). Merkkejä ja oireita voivat olla:

- kova vatsakipu
- pahoinvointi ja/tai oksentelu
- kuume
- reiänmuodostus (perforaatio) vatsaan, ohutsuoleen tai suolistoon, mistä verinen tai pahanhajuinen märkä vapautuu

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

### **Maksan toimintahäiriöt**

Votrient voi aiheuttaa maksaongelmia, jotka voivat kehittyä vakaviksi tiloiksi, kuten maksan vajaatoiminta ja maksavaurio, joka voi olla hengenvaarallinen. Lääkäri seuraa maksaentsyymejäsi Votrient-hoidon aikana. Merkkejä, että maksasi ei välttämättä toimi kunnolla voivat olla:

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- tummavirtsaisuus
- väsymys
- pahoinvointi
- oksentelu
- ruokahaluttomuus
- kipu vatsan alueen oikealla puolella
- mustelmaherkkyys

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

### **Verihyytymät**

*Syvä laskimotromboosi ja keuhkoveritulppa*

Votrient voi aiheuttaa verihyytymiä laskimoihin, erityisesti jalkoihin (syvä laskimotromboosi), josta se voi kulkeutua myös keuhkoihin (keuhkoveritulppa). Merkkejä ja oireita voivat olla:

- pistävä rintakipu
- hengenahdistus
- nopea hengitys
- säärikipu
- turvotus käsivarsissa ja käsissä tai säärissä ja jaloissa

*Tromboottinen mikroangiopatia*

Votrient voi aiheuttaa verihyytymiä munuaisten ja aivojen pienissä verisuonissa sekä punasolujen ja hyytymiseen osallistuvien solujen määrän vähenemistä (tromboottinen mikroangiopatia). Merkkejä ja oireita voivat olla:

- mustelmaherkkyys
- korkea verenpaine
- kuume
- sekavuus
- uneliaisuus
- kohtaukset/kouristuskohtaukset
- virtsan määrän väheneminen

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

### **Tuumorilyysioireyhtymä**

Votrient voi aiheuttaa syöpäsolujen nopeaa hajoamista ja sen seurauksena tuumorilyysioireyhtymän. Joskus tämä voi johtaa kuolemaan. Oireita voivat olla mm. epäsäännöllinen sydämen syke, kohtaukset/kouristuskohtaukset, sekavuus, lihaskouristukset tai -supistukset tai virtsanerityksen väheneminen. **Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

### **Infektiot**

Infektiot, jotka saat Votrient-hoidon aikana voivat muuttua vakaviksi. Infektion oireita voivat olla:

- kuume
- flunssan kaltaiset oireet, kuten yskä, väsymys ja vartalossa esiintyvä särky, joka ei mene pois
- hengenahdistus ja/tai vinkuna
- kipu virtsatessa
- haavat tai naarmut, jotka ovat punaisia, lämpimiä, turvonneita tai kipeitä

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.



### **Keuhkotulehdus**

Votrient voi joissakin harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa keuhkotulehdusta (interstitiaalinen keuhkosairaus, pneumoniitti), joka joillakin henkilöillä voi olla hengenvaarallista. Oireet ovat hengästyminen tai yskä, joka ei helpota. Votrient-hoidon aikana keuhko-ongelmien ilmaantumista seurataan.

**Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon**, jos saat jonkin näistä oireista.

### **Kilpirauhasen toimintahäiriöt**

Votrient voi vähentää kilpirauhashormonin tuotantoa elimistössä. Tämä voi johtaa painonnousuun ja väsymykseen. Kilpirauhashormoniarvoja seurataan Votrient-hoidon aikana.

**Kerro lääkärille**, jos huomaat merkittävää painonnousua tai väsymystä.

### **Näön hämärtyminen tai heikentyminen**

Votrient voi aiheuttaa silmän takaosassa olevan verkkokalvon irtoamista tai repeytymistä. Tämä voi johtaa näön hämärtymiseen tai heikentymiseen.

**Kerro lääkärille**, jos näössä tapahtuu mitä tahansa muutoksia.

### **Mahdolliset haittavaikutukset (sisältäen mahdolliset vakavat haittavaikutukset yleisyysluokituksessaan).**

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):**

- korkea verenpaine
- ripuli
- huono olo (pahoinvointi tai oksentelu)
- vatsakipu
- ruokahaluttomuus
- painon lasku
- makuhäiriöt tai makuaistin häviäminen
- kipu suussa
- päänsärky
- tuumorikipu
- voimattomuus, heikkouden tunne tai väsymys
- hiusten värimuutokset
- poikkeuksellisen runsas hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- ihon väriaineen eli pigmentin häviäminen
- ihottuma, johon voi liittyä ihon kuoriutumista
- kämmenien tai jalkapohjien punoitus ja turvotus

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos jokin näistä haittavaikutuksista muuttuu hankalaksi.

#### **Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin veri- tai virtsakokeissa:**

- kohonneet maksaentsyymiarvot
- matalampi veren albumiiniarvo
- valkuaista (proteiinia) virtsassa
- verihiutaleiden (veren hyytymiseen osallistuvien solujen) väheneminen
- veren valkosolujen väheneminen

**Yleiset haittavaikutukset** (saattaa ilmetä **enintään yhdellä** potilaalla **kymmenestä**):

- ruoansulatushäiriöt, turvotus, ilmavaivat
- nenäverenvuoto
- suun kuivuminen tai suuhaavaumat
- infektiot
- epänormaali väsymys
- univaikeudet
- rintakipu, hengenahdistus, säärikipu, säärien/jalkojen turvotus. Nämä voivat olla oireita veritulpasta elimistössäsi (tromboembolia). Jos veritulppa irtoaa, se voi kulkeutua keuhkoihin, mikä voi olla hengenvaarallista tai johtaa kuolemaan.
- sydän ei pysty yhtä tehokkaasti pumppaamaan verta eri puolille elimistöä (sydämen toimintahäiriö)
- hidas sydämen lyöntitiheys
- verenvuoto suusta, peräsuolesta tai keuhkoista
- huimaus
- näön hämärtyminen
- kuumat aallot
- kasvojen, käsien, nilkkojen, jalkojen ja silmäluomien turvotusta
- käsien, jalkojen tai raajojen pistely, heikkous tai puutumisen
- iho-ongelmat, ihon punoitus, ihon kutina, kuiva iho
- kynsiongelmat
- polttava, pistävä, kutiseva tai kihelmöivä tunne iholla
- kylmyyden tunne, vilunväristykset
- runsas hikoilu
- dehydraatio
- lihaskipu, nivelkipu, jännekipu, rintakipu, lihasspasmit
- äänen käheys
- hengenahdistus
- yskä
- veriyskökset
- hikka
- keuhkojen kokoon painuminen, jolloin ilmaa jää keuhkojen ja rintakehän väliin; aiheuttaa usein hengenahdistusta (pneumothorax)

**Kerro lääkärille** tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin näistä haittavaikutuksista muuttuu hankalaksi.

**Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin veri- tai virtsakokeissa:**

- kilpirauhasen vajaatoiminta
- maksan toimintahäiriöt
- kohonnut bilirubiiniarvo (bilirubiini on maksan tuottama aine)
- kohonnut lipaasiarvo (lipaasi on ruoansulatukseen osallistuva entsyymi)
- kohonnut kreatiniiniarvo (kreatiniini on lihasten tuottama aine)
- muutoksia muiden kemikaalien/entsyymien pitoisuuksissa veressä. Lääkäri kertoo sinulle verikokeiden tuloksista

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (saattaa ilmetä **enintään yhdellä** potilaalla **sadasta**):

- aivohalvaus
- ohimenevä aivoverenkierron häiriö
- sydänveritulppa eli osa sydäimestä jää ilman verta tai sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- sydänlihaksen hapenpuute eli osa sydäimestä jää osittain ilman verta (sydänlihasiskemia)
- verihyytymiä, joihin liittyy punasolujen ja hyytymiseen osallistuvien solujen määrän väheneminen (tromboottinen mikroangiopatia). Nämä voivat vahingoittaa elimiä, kuten aivoja ja munuaisia.
- veren punasolujen määrän kasvu
- äkillinen hengenhäiriö, erityisesti kun samanaikaisesti ilmenee kipua rinnassa ja/tai nopea hengitys (keuhkoveritulppa)
- vaikea ruoansulatuselimistön (esimerkiksi mahan, ruokatorven tai suoliston), munuaisten, emättimen tai aivojen verenvuoto
- sydämen rytmihäiriö (QT-ajan pidentyminen)
- mahalaukun tai suolen puhkeaminen (perforaatio)
- kahden suoliston osan väliin muodostunut epänormaali yhteys (fisteli)
- runsaat tai epäsäännölliset kuukautiset
- verenpaineen äkillinen, voimakas kohoaminen (verenpaine kriisi)
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- maksatulehdus, maksan toimintahäiriö tai maksavaurio
- ihon ja silmien keltaisuus
- vatsaonteloa ympäröivän kalvon tulehdus (peritoniitti)
- vuotava nenä
- ihottuma, joka voi olla kutiseva tai tulehtunut (ei-koholla tai koholla tai rakkuloilla)
- suolen liikaliikehäiriö
- ihon herkistyminen auringonvalolle
- alentunut tuntoherkkyys erityisesti iholla
- ihon haavauma, joka ei parane (ihohaava)

**Harvinaiset haittavaikutukset** (saattaa ilmetä **enintään yhdellä** potilaalla **tuhannesta**):

- keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

**Tuntematon** (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- tuumorilyysioireyhtymä, joka johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta
- maksan vajaatoiminta

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Votrientin säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Votrient sisältää

- Vaikuttava aine on patsopanibi (hydrokloridina).  
Yksi Votrient 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg patsopanibia.  
Yksi Votrient 400 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg patsopanibia.
- 200 mg ja 400 mg tablettien muut aineet ovat: hypromelloosi, makrogoli 400, magnesiumstearaatti, mikrokiteinen selluloosa, polysorbaatti 80, povidoni (K30), natriumtärkkelysglykolaatti, titaanidioksidi (E171). 200 mg tabletit sisältävät lisäksi punaista rautaoksidia (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Votrient 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat kapselinmuotoisia ja vaaleanpunaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä GS JT. Purkissa on joko 30 tai 90 tablettia.

Votrient 400 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat kapselinmuotoisia ja valkoisia, ja niissä on toisella puolella merkintä GS UHL. Purkissa on joko 30 tai 60 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja tai tablettivahvuuksia ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1526 Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksa

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>