

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Votrient 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodoru).

Votrient 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Różowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie napisem GS JT.

Votrient 400 mg tabletki powlekane

Biała tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie napisem GS UHL.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Votrient może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać (zmniejszyć lub zwiększyć), zmniejszając lub zwiększając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.

Dzieci i młodzież

Pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu (patrz punkt 5.2). Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej (> 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT).

W celu uzyskania informacji dotyczących kontrolowania czynności wątroby oraz dostosowania dawki u pacjentów, u których produkt wykazał działanie hepatotoksyczne, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Pazopanib przeznaczony jest do stosowania doustnego. Należy go przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2 i 5.3). U tych pacjentów ekspozycja na dawkę 200 mg jest wyraźnie zmniejszona, chociaż wykazująca dużą zmienność, z wartościami uznawanymi za niewystarczające do uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego.

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków stwierdzano izolowane zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny. Pacjenci w wieku powyżej 60 lat mogą być w grupie większego ryzyka łagodnego (> 3 x GGN) do ciężkiego (> 8 x GGN) zwiększenia aktywności AlAT. Pacjenci będący nosicielami allelu HLA-B*57:01 również podlegają zwiększonemu ryzyku zwiększenia aktywności AlAT w związku ze stosowaniem pazopanibu. Czynność wątroby należy monitorować u wszystkich pacjentów otrzymujących pazopanib, niezależnie od ich genotypu lub wieku (patrz punkt 5.1).

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem w 3, 5, 7 i 9 tygodniu, następnie w 3 miesiącu i w 4 miesiącu, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po 4 miesiącu leczenia.

W celu uzyskania informacji dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowymi stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ x GGN i aktywnością AspAT i AlAT ≤ 2 x GGN, patrz tabela 1.

Tabela 1 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia hepatotoksyczności

Wyniki badania czynności wątroby	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności aminotransferaz w granicach od 3 x do 8 x GGN	Kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych
Zwiększenie aktywności aminotransferaz > 8 x GGN	Przerwać stosowanie pazopanibu do chwili powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Jeśli lekarz uzna, że potencjalne korzyści ze wznowienia leczenia pazopanibem przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, wówczas należy wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni. Jeśli aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do > 3 x GGN, należy zaprzestać stosowania pazopanibu.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 x GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny > 2 x GGN	Należy zaprzestać stosowania pazopanibu. Pacjentów należy obserwować do czasu powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Pazopanib jest inhibitorem UGT1A1. U pacjentów z zespołem Gilberta może wystąpić łagodna, pośrednia hiperbilirubinemia (dotycząca bilirubiny niesprężonej). Pacjenci z łagodną, pośrednią hiperbilirubinemią, stwierdzonym zespołem Gilberta lub z jego podejrzeniem oraz zwiększeniem aktywności ALAT > 3 x GGN powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi izolowanego zwiększenia aktywności ALAT.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa ryzyko podwyższonej aktywności ALAT (patrz punkt 4.5) i należy je podejmować z ostrożnością i pod ścisłą obserwacją.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko jednocześnie stosując leczenie obniżające ciśnienie krwi i modyfikując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

Obserwowano PRES / RPLS po zastosowaniu pazopanibu. PRES / RPLS może objawiać się bólem głowy, nadciśnieniem tętniczym, napadami drgawkowymi, sennością, splątaniem, ślepotą oraz innymi zaburzeniami widzenia lub innymi zaburzeniami neurologicznymi i może prowadzić do zgonu. U pacjentów, u których wystąpił PRES / RPLS, należy trwale przerwać leczenie pazopanibem.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) / zapalenie płuc

W związku z zastosowaniem pazopanibu obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (ILD), która może zakończyć się śmiercią (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na ILD / zapalenie płuc i należy zakończyć stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których wystąpiła ILD lub zapalenie płuc.

Zaburzenia czynności serca / niewydolność serca

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie, należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania pazopanibu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca lub pacjentów ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) poniżej wartości uznanych za prawidłowe.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, występowały przypadki zaburzeń czynności serca takie jak zastoinowa niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (patrz punkt 4.8). W randomizowanym badaniu porównującym pazopanib i sunitynib w leczeniu RCC (VEG108844), u pacjentów wykonywano pomiary LVEF na początku i w trakcie leczenia. Zaburzenia czynności serca wystąpiły u 13% (47/362) pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do 11% (42/369) pacjentów stosujących sunitynib. Zastoinową niewydolność serca obserwowano u 0,5% pacjentów w obu ramionach badania. Zastoinową niewydolność serca zaobserwowano u 3 z 240 pacjentów (1%) w badaniu III fazy VEG110727 w STS. Zmniejszenie LVEF u pacjentów, u których wykonano dodatkowy pomiar po ustaleniu wartości początkowych oraz kolejne pomiary LVEF w trakcie leczenia, wykryto u 11% pacjentów (15/140) z ramienia pazopanibu w porównaniu do 3% pacjentów (1/39) w ramieniu placebo.

Czynniki ryzyka

Trzynastu z 15 pacjentów z ramienia pazopanibu w badaniu III fazy w STS miało współistniejące nadciśnienie tętnicze, które poprzez obciążenie następce mogło nasilić zaburzenia czynności serca u pacjentów z grupy ryzyka. 99% pacjentów (243/246) włączonych do badania III fazy w STS, włączając 15 pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, przyjmowało antracykliny. Upřednie leczenie antracyklinami może stanowić czynnik ryzyka zaburzeń czynności serca.

Rezultat

U czterech z 15 pacjentów nastąpiła całkowita poprawa (w zakresie 5% wartości początkowych), a u 5 nastąpiła częściowa poprawa (w zakresie normy, jednak > 5% poniżej wartości początkowych). U jednego pacjenta nie było poprawy, a dla 5 pacjentów nie były dostępne dane z obserwacji.

Postępowanie

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem LVEF, przerwanie leczenia pazopanibem i (lub) zmniejszenie dawki powinno być połączone z leczeniem nadciśnienia tętniczego (jeśli występuje, patrz ostrzeżenie dotyczące nadciśnienia tętniczego zamieszczone powyżej), zgodnie z potrzebą kliniczną.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności serca zaleca się wykonanie wyjściowej i okresowej oceny LVEF.

Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały zdarzenia w postaci wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, u pacjentów stosujących leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, i u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W trakcie stosowania pazopanibu zaleca

się początkowe i okresowe kontrolowanie elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w granicach wartości uznanych za prawidłowe (normy).

Tętnicze incydenty zakrzepowe

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i przemijający napad niedokrwienny (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zgonów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowych lub z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których wystąpił incydent zakrzepowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył i zator płucny zakończony zgonem. Chociaż obserwowane zarówno w badaniach u pacjentów z RCC jak i z STS, częstość występowania była większa w grupie STS (5%) niż w grupie RCC (2%).

Mikroangiopatia zakrzepowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w monoterapii, w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz w skojarzeniu z topotekanem obserwowano mikroangiopatię zakrzepową (patrz punkt 4.8). U pacjentów, których wystąpiła mikroangiopatia zakrzepowa należy trwale przerwać leczenie pazopanibem. Ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej obserwowano po przerwaniu leczenia. Pazopanib nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Incydenty krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Obserwowano incydenty krwotoczne zakończone zgonem. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwioplucie lub krwotok do mózgu, albo istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniaki w wywiadzie.

Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały przypadki perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki perforacji zakończone zgonem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje ryzyko perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego.

Gojenie ran

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran.

Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

Niedoczynność tarczycy

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy należy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów podczas leczenia pazopanibem należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Okresowo należy kontrolować laboratoryjne wskaźniki czynności tarczycy i postępować zgodnie ze standardowymi zasadami.

Białkomocz

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia oraz obserwację w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać stosowanie pazopanibu, jeśli u pacjenta wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Występowanie TLS, w tym śmiertelnych przypadków TLS, było związane ze stosowaniem pazopanibu (patrz punkt 4.8). Pacjenci podlegający zwiększonemu ryzyku TLS to osoby z szybko rosnącymi guzami, dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek lub odwodnieniem. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Votrient należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych, takich jak leczenie dużego stężenia kwasu moczowego lub dożylne nawodnienie. Pacjenci podlegający ryzyku powinni być ściśle monitorowani i otrzymać leczenie w zależności od wskazań klinicznych.

Odma opłucnowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w zaawansowanym mięsaku tkanek miękkich wystąpiły przypadki odmy opłucnowej (patrz punkt 4.8). Pacjenci przyjmujący pazopanib powinni być uważnie obserwowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów odmy opłucnowej.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na to, że mechanizm działania pazopanibu może wywierać znaczący wpływ na wzrost organów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju pourodzeniowego u gryzoni (patrz punkt 5.3), pazopanib nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Zakażenia

Obserwowano ciężkie zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

Skojarzenie z innymi przeciwnowotworowymi lekami systemowymi

Badania kliniczne z zastosowaniem pazopanibu w skojarzeniu z szeregiem innych przeciwnowotworowych leków systemowych (w tym na przykład pemetreksedem, lapatynibem lub pembrolizumabem) zostały wcześniej zakończone z uwagi na ryzyko zwiększonej toksyczności i (lub) śmiertelności, a dawka zapewniająca skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu skojarzonym nie została ustalona.

Ciąża

Badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.6).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP), ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania hamującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem obserwowano przypadki hiperglikemii.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1) (np. irynotekaniem), ponieważ pazopanib jest inhibitorem UGT1A1 (patrz punkt 4.5).

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pazopanib

Z badań *in vitro* wynika, że oksydacyjny metabolizm pazopanibu w mikrosomach ludzkiej wątroby zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Dlatego inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 mogą zmieniać metabolizm pazopanibu.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib jest substratem izoenzymu CYP3A4, P-gp i BCRP.

Jednoczesne podawanie pazopanibu (w dawce 400 mg raz na dobę) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i P-gp, ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę) przez 5 kolejnych dni, spowodowało odpowiednio 66% i 45% wzrost średniej $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu względem pazopanibu podawanego pojedynczo (w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pazopanibu, C_{max} (zakres średniej 27,5 do 58,1 $\mu\text{g/ml}$), $AUC_{(0-24)}$ (zakres średniej 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), po podawaniu pazopanibu pojedynczo w dawce 800 mg i po podawaniu pazopanibu w dawce 400 mg jednocześnie z ketokonazolem w dawce 400 mg (średni C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, średnie $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) wykazało, że w obecności silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp zmniejszenie dawki pazopanibu do 400 mg raz na dobę w większości przypadków powoduje ekspozycję na pazopanib podobną do obserwowanej po podaniu pazopanibu pojedynczo w dawce 800 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów ekspozycja na pazopanib może być jednak większa od zaobserwowanej po podaniu 800 mg pazopanibu pojedynczo.

Równoczesne podawanie pazopanibu z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może doprowadzić do zwiększenia stężenia pazopanibu. Sok grejpfrutowy zawiera inhibitor izoenzymu CYP3A4 i może również powodować zwiększenie stężenia pazopanibu w osoczu.

Podanie 1 500 mg lapatynibu (substratu i słabego inhibitora izoenzymu CYP3A4 i P-gp oraz silnego inhibitora BCRP) z dawką 800 mg pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 50% do 60% średnich wartości $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu w porównaniu z podaniem samego pazopanibu w dawce 800 mg. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez lapatynib przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z inhibitorem izoenzymu CYP3A4, P-gp, i BCRP, takim jak lapatynib, prowadzi do zwiększenia stężenia pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Należy unikać jednoczesnego podawania pazopanibu z silnym inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie jest dostępna medycznie akceptowalna alternatywa dla silnego inhibitora CYP3A4, dawka pazopanibu podczas podawania skojarzonego powinna być zmniejszona do 400 mg na dobę (patrz punkt 4.4). Dalsze zmniejszenie dawki może być rozważane w razie zaobserwowania możliwych zdarzeń niepożądanych.

Należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania produktu leczniczego, który nie hamuje P-gp lub BCRP lub hamuje je tylko w minimalnym stopniu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktory izoenzymu CYP3A4, takie jak ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie pazopanibu z silnymi induktorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaleca się zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania indukującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Wpływ pazopanibu na inne produkty lecznicze

Z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wynika, że pazopanib hamuje izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Badanie *in vitro* z zastosowaniem testu ludzkiego PXR wykazało zdolność leku do indukowania ludzkiego izoenzymu CYP3A4. W badaniach farmakologii klinicznej z użyciem pazopanibu podawanego w dawce 800 mg raz na dobę wykazano, że pazopanib nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kofeiny (modelowego substratu izoenzymu CYP1A2), warfaryny (modelowego substratu izoenzymu CYP2C9) lub omeprazolu (modelowego substratu izoenzymu CYP2C19) u pacjentów z nowotworami. Podanie pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 30% średnich wartości AUC i C_{max} midazolamu (modelowego substratu izoenzymu CYP3A4) i zwiększenia o 33% do 64% stosunku stężenia dekstrometorfanu do stężenia dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dekstrometorfanu (modelowego substratu CYP2D6). Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę z paklitaksem (substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C8) w dawce 80 mg/m² p.c. raz na tydzień doprowadziło do zwiększenia AUC i C_{max} paklitakselu odpowiednio o średnio 26% i 31%.

Na podstawie wartości IC_{50} *in vitro* i C_{max} *in vivo* w osoczu można wnioskować, że metabolity pazopanibu GSK1268992 i GSK1268997 mogą przyczyniać się do jego wypadkowego działania hamującego na BCRP. Ponadto nie można wykluczyć zahamowania BCRP i P-gp przez pazopanib w przewodzie pokarmowym. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pazopanibu z innymi podawanymi doustnie substratami BCRP i P-gp.

W badaniach *in vitro* pazopanib hamował ludzki polipeptyd transportujący aniony organiczne (OATP1B1). Nie można wykluczyć, że pazopanib zmienia farmakokinetykę substratów OATP1B1 (np. statyn, patrz punkt „Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny”).

In vitro pazopanib jest inhibitorem transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1). Czynny metabolit irynotekanu, SN-38, jest substratem OATP1B1 i UGT1A1. Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 400 mg raz na dobę z cetuksymabem w dawce 250 mg/m² i irynotekanem w dawce 150 mg/m² spowodowało około 20% zwiększenie ekspozycji na SN-38. Pazopanib może mieć większy wpływ na dyspozycję SN-38 u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1*38 w odniesieniu do pacjentów z allelem typu dzikiego. Jednakże genotyp UGT1A1 nie zawsze pozwalał przewidzieć wpływ pazopanibu na dyspozycję SN-38. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami UGT1A1.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny

Podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu i symwastatyny zwiększa się częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT. W wynikach metaanalizy wykorzystującej zbiorcze dane z badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano aktywność AlAT > 3 x GGN u 126 z 895 (14%) pacjentów nieprzyjmujących statyn w porównaniu do 11 z 41 (27%) pacjentów jednocześnie przyjmujących symwastatynę ($p = 0,038$). Jeśli u pacjenta przyjmującego jednocześnie symwastatynę wystąpi zwiększenie aktywności AlAT, należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania pazopanibu i przerwać stosowanie symwastatyny (patrz punkt 4.4). Ponadto, jednoczesne stosowanie pazopanibu i innych statyn powinno być podejmowane z ostrożnością, ponieważ dane umożliwiające ocenę ich wpływu na aktywność AlAT są niewystarczające. Nie można wykluczyć wpływu pazopanibu na farmakokinetykę innych statyn (np. atorwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny).

Wpływ pokarmu na pazopanib

Podawanie pazopanibu z posiłkiem zawierającym dużo tłuszczu lub mało tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego pazopanib należy podawać co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Produkty lecznicze zwiększające pH soku żołądkowego

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z esomeprazolem zmniejsza biodostępność pazopanibu o około 40% (AUC i C_{max}) i należy unikać skojarzonego stosowania pazopanibu z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego. Jeśli jednoczesne zastosowanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton-pump inhibitor, PPI) jest konieczne ze względów medycznych, zaleca się przyjmowanie dawki pazopanibu raz na dobę wieczorem, bez jedzenia, jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej. Jeśli jednoczesne zastosowanie antagonisty receptora H2 jest konieczne ze względów medycznych, pazopanib należy przyjmować bez jedzenia przynajmniej 2 godziny przed lub przynajmniej 10 godzin po dawce antagonisty receptora H2. Pazopanib należy przyjmować przynajmniej 1 godzinę przed lub przynajmniej 2 godziny po zastosowaniu krótkodziałającego leku zobojętniającego. Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H2 oparte są na przesłankach fizjologicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pazopanibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Pazopanibu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania

pazopanibu. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o tym, że powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przynajmniej przez 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki pazopanibu, aby uniknąć zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem.

Mężczyźni (w tym pacjenci po wazektomii) powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w okresie przyjmowania pazopanibu i przez co najmniej 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki pazopanibu, aby uniknąć potencjalnego narażenia na produkt leczniczy partnerkę w ciąży oraz partnerkę w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w czasie karmienia piersią nie zostało ustalone. Nie wiadomo czy pazopanib lub jego metabolity przenikają do ludzkiego mleka. Brak danych dotyczących przenikania pazopanibu do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia pazopanibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują na to, że leczenie pazopanibem może wpływać na płodność osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Votrient nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakologiczne pazopanibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W przypadku rozpatrywania zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych pazopanibu. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy, zmęczenia lub osłabienia pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557) (patrz punkt 5.1).

Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z STS (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG20002, n=142) (patrz punkt 5.1).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno-mózgowy, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania

niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odnę płucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienny mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Poniżej wymieniono działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z RCC lub STS w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych, częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kategorie zostały przypisane na podstawie danych dotyczących bezwzględnych częstości określonych zdarzeń w badaniach klinicznych. Ocenie poddano również dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej objawy niepożądane o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z RCC (n=1149) lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii)†	nieznana	nieznana	nieznana
	Niezbyt często	Zakażenia dziąseł	1 (< 1%)	0	0
		Zakaźne zapalenie okrężnicy	1 (< 1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Ból nowotworowy	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	80 (7%)	10 (< 1%)	5 (< 1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (< 1%)
		Leukopenia	63 (5%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Polycytomia	6 (0,03%)	1	0
	Rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	83 (7%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Często	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (< 1%)	0
		Odwodnienie	16 (1%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	10 (< 1%)	0	0
	Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza*	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	30 (3%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	254 (22%)	1 (< 1%)	0
		Bóle głowy	122 (11%)	11 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	55 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
		Letarg	30 (3%)	3 (< 1%)	0
		Parestezje	20 (2%)	2 (< 1%)	0
		Obwodowa neuropatia czuciowa	17 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	8 (< 1%)	0	0
		Przemijający atak niedokrwienny	7 (< 1%)	4 (< 1%)	0
		Senność	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zawał mózgu	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Rzadko	Odwracalna tylna encefalopatia / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii †	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	19 (2%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przedarcie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Odbarwienie rzęs	4 (< 1%)	0	0

Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia	6 (< 1%)	0	0
		Zawał mięśnia sercowego	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
		Zaburzenia czynności serca ^f	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	473 (41%)	115 (10%)	1 (< 1%)
		Uderzenia gorąca	16 (1%)	0	0
	Często	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe ^g	13 (1%)	6 (< 1%)	7 (< 1%)
		Rumieniec	12 (1%)	0	0
		Przełom nadciśnieniowy	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwotok	1 (< 1%)	0	0
		Tętniak i rozwarstwienie tętnicy [†]	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	50 (4%)	1 (< 1%)	0
		Chrypka	48 (4%)	0	0
		Duszność	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)
		Krwioplucie	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa	8 (< 1%)	0	0
		Krwotok z płuc	2 (< 1%)	0	0
		Odma opłucnowa	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc [†]	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)
		Nudności	386 (34%)	14 (1%)	0
		Wymioty	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)
		Ból brzucha ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	96 (8%)	4 (< 1%)	0
		Objawy dyspepsji	83 (7%)	2 (< 1%)	0
		Wiatry	43 (4%)	0	0
		Wzdęcie brzucha	36 (3%)	2 (< 1%)	0
		Owrzodzenie jamy ustnej	28 (2%)	3 (< 1%)	0
		Suchość w jamie ustnej	27 (2%)	0	0
		Zapalenie trzustki	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0
		Krwotok z odbytnicy	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Obecność świeżej krwi w kale	6 (< 1%)	0	0
		Krwotok z przewodu pokarmowego	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Smoliste stolce	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0

		Przyspieszona perystaltyka	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z odbytu	2 (< 1%)	0	0
		Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	0	0
		Krwawe wymioty	1 (< 1%)	0	0
		Krwawienie z guzków krwawniczych	1 (< 1%)	0	0
		Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (<1%)
		Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zaburzenia czynności wątroby	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)
		Hepatotoksyczność	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)
	Niezbędnie często	Żółtaczka	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Polekowe uszkodzenie wątroby	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Niewydolność wątroby†	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	404 (35%)	1 (< 1%)	0
		Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	206 (18%)	39 (3%)	0
		Łysienie	130 (11%)	0	0
		Wysypka	129 (11%)	7 (< 1%)	0
		Hipopigmentacja skóry	52 (5%)	0	0
	Często	Suchość skóry	50 (4%)	0	0
		Świąd	29 (3%)	0	0
		Rumień	25 (2%)	0	0
		Depigmentacja skóry	20 (2%)	0	0
		Nadmierna potliwość	17 (1%)	0	0
		Zaburzenia paznokci	11 (< 1%)	0	0
		Złuszczenie skóry	10 (< 1%)	0	0

		Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (< 1%)	0	0
		Wysypka rumieniowa	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia skóry	5 (< 1%)	0	0
		Wysypka plamkowa	4 (< 1%)	0	0
		Wysypka z towarzyszącym świądem	3 (< 1%)	0	0
		Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
		Świąd uogólniony	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Wysypka uogólniona	2 (< 1%)	0	0
		Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
		Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
		Owrzodzenie skóry†	nieznana	nieznana	nieznana
	Często	Bóle stawów	48 (4%)	8 (< 1%)	0
		Bóle mięśniowe	35 (3%)	2 (< 1%)	0
		Kurcze mięśniowe	25 (2%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy	9 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	135 (12%)	32 (3%)	0
	Niezbyt często	Krwawienie z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok maciczny	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	415 (36%)	65 (6%)	1 (< 1%)
	Często	Zapalenie błon śluzowych	86 (7%)	5 (< 1%)	0
		Oslabienie	82 (7%)	20 (2%)	1 (< 1%)
		Obrzęki ^b	72 (6%)	1 (< 1%)	0
		Ból w klatce piersiowej	18 (2%)	2 (< 1%)	0
		Dreszcze	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0

Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	211 (18%)	51 (4%)	10 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	96 (8%)	7 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61 (5%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	55 (5%)	3 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności lipazy	51 (4%)	21 (2%)	7 (< 1%)
		Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	51 (4%)	3 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	36 (3%)	0	0
		Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	35 (3%)	7 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	31 (3%)	9 (< 1%)	4 (< 1%)
		Zwiększenie ciśnienia tętniczego	15 (1%)	2 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	12 (1%)	1 (< 1%)	0
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	12 (1%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbýt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	11 (< 1%)	4 (< 1%)	3 (< 1%)
		Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	7 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	7 (< 1%)	2 (< 1%)	0

		Zwiększenie aktywności aminotransferaz	7 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	3 (< 1%)	0	0
		Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
		Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0

†Działania niepożądane związane z leczeniem uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

*Działanie niepożądane związane z leczeniem zgłaszane wyłącznie w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

Połączono następujące pojęcia:

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy

^c Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku

^d Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów

^e Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

^f Zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

^g Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Tabela 3 Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z STS (n=382) lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dziąseł	4 (1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Ból nowotworowy	121 (32%)	32 (8%)	0

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Małopłytkowość	86 (36%)	7 (3%)	2 (< 1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	18 (5%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hipoalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	1 (< 1%)	0	0
	Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza*	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna	5 (1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	79 (21%)	0	0
		Bóle głowy	54 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	30 (8%)	1 (< 1%)	0
		Zawroty głowy	15 (4%)	0	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	0	0
		Parestezje	1 (< 1%)	0	0
		Zawał mózgu	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	15 (4%)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności serca ^g	21 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zaburzenia czynności lewej komory	13 (3%)	3 (< 1%)	0
		Bradykardia	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	152 (40%)	26 (7%)	0
	Często	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Uderzenia gorąca	12 (3%)	0	0
		Rumieniec	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Rzadko	Tetniak i rozwarstwienie tętnicy	nieznana	nieznana	nieznana

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	22 (6%)	0	0
		Chrypka	20 (5%)	0	0
		Duszność	14 (4%)	3 (< 1%)	0
		Kaszel	12 (3%)	0	0
		Odma opłucnowa	7 (2%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
		Czkawka	4 (1%)	0	0
		Krwotok z płuc	4 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyst często	Ból części ustnej gardła	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z oskrzeli	2 (< 1%)	0	0
		Wyciek wodnisty z nosa	1 (< 1%)	0	0
		Krwioplucie	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nudności	167 (44%)	8 (2%)	0
		Wymioty	96 (25%)	7 (2%)	0
		Ból brzucha ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	41 (11%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wzdęcie brzucha	16 (4%)	2 (1%)	0
		Suchość w jamie ustnej	14 (4%)	0	0
		Objawy dyspepsji	12 (3%)	0	0
		Krwotok z jamy ustnej	5 (1%)	0	0
		Wiatry	5 (1%)	0	0
		Krwotok z odbytu	4 (1%)	0	0
	Niezbyst często	Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z odbytnicy	2 (< 1%)	0	0
		Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Krwotok z żołądka	1 (< 1%)	0	0
		Smoliste stolce	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z przelyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Zapalenie otrzewnej	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyst często	Zaburzenia czynności wątroby	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby*	nieznana	nieznana	nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentacja skóry	80 (21%)	0	0
		Złuszczająca wysypka	52 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	30 (8%)	0	0
		Zaburzenia skóry ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Suchość skóry	21 (5%)	0	0
		Nadmierna potliwość	18 (5%)	0	0
		Zaburzenia paznokci	13 (3%)	0	0
		Świąd	11 (3%)	0	0
		Rumień	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Owrodzenie skóry	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Wysypka	1 (< 1%)	0	0
		Wysypka grudkowa	1 (< 1%)	0	0
		Reakcje nadwrażliwości na światło	1 (< 1%)	0	0
		Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	2 (<1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy	35 (9%)	2 (< 1%)	0
		Bóle mięśniowe	28 (7%)	2 (< 1%)	0
		Kurcze mięśniowe	8 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Bóle stawów	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	2 (<1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
		Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	178 (47%)	34 (9%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki ^b	18 (5%)	1 (< 1%)	0
		Ból w klatce piersiowej	12 (3%)	4 (1%)	0
		Dreszcze	10 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie błon śluzowych ^e	1 (<1%)	0	0
		Oslabienie	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne^h	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	86 (23%)	5 (1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badania ucha, oka, gardła ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	8 (2%)	4 (1%)	2 (< 1%)

		Nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi	6 (2%)	0	0
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	5 (1%)	2 (< 1%)	2 (< 1%)
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	4 (1%)	0	3 (< 1%)
	Niezbyst często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2 (< 1%)	0	0
		Aminotransferaza asparaginianowa	2 (< 1%)	0	2 (< 1%)
		Aminotransferaza alaninowa	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0

† Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i ciężkie działania niepożądane zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

* Działanie niepożądane związane z leczeniem zgłaszane wyłącznie w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

Połączono następujące pojęcia:

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki powiek

^c Większość przypadków stanowiło zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej

^d Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe – w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

^e Większość przypadków stanowiły zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

^f Częstość oparta na tablicach wartości laboratoryjnych uzyskanych z VEG110727 (N=240). Objawy te były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

^g Zaburzenia czynności serca – w tym zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

^h Częstość oparta jest na działaniach niepożądanych zgłoszonych przez badaczy. Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzesteji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa zgłaszanego dla pazopanibu u osób dorosłych w zatwierdzonych wskazaniach, na podstawie danych pochodzących od 44 dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu I fazy ADVL0815 oraz 57 dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu II fazy PZP034X2203 (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3. stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2 000 mg i 1 000 mg na dobę.

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania pazopanibu. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, pozostałe inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX03

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Farmakogenomika

W farmakogenetycznej meta-analizie danych z 31 badań klinicznych z pazopanibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami aktywność AIAT > 5 x GGN (stopnia 3. wg NCI CTC) wystąpiła u 19% nosicieli allelu HLA-B*57:01 oraz u 10% pacjentów niebędących nosicielami tego allelu. W tej puli danych 133/2235 (6%) pacjentów było nosicielami allelu HLA-B*57:01 (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wieloośrodkowym. Pacjentów (N= 435) z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym miejscowo i (lub) z przerzutami przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Podstawowym celem badania było dokonanie oceny i porównanie obu grup terapeutycznych pod kątem przeżycia bez progresji choroby (PFS), a głównym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Inne cele obejmowały ocenę ogólnego wskaźnika odpowiedzi na lek i czas trwania tej odpowiedzi.

Z ogólnej liczby 435 uczestników badania, 233 pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 202 pacjentów zastosowane w badaniu leczenie było leczeniem drugiego rzutu, po uprzednio zastosowanej terapii pierwszego rzutu z IL-2 lub INF α . Stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG był podobny w grupach pazopanibu i placebo (ECOG 0: 42% wobec 41%, ECOG 1: 58% wobec 59%). U większości pacjentów istniały albo korzystne (39%), albo pośrednie (54%) czynniki rokownicze wg MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzera. U wszystkich pacjentów w badaniu histopatologicznym stwierdzono jasnokomórkowy lub przede wszystkim jasnokomórkowy typ nowotworu. U około połowy wszystkich pacjentów choroba zajmowała 3 lub więcej narządów, przy czym miejscem przerzutów choroby na początku badania u większości jego uczestników były płuca (74%) i (lub) węzły chłonne (54%).

W obu grupach podobne były odsetki pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu i otrzymujących wcześniej cytokiny (53% i 47% w grupie pazopanibu, 54% i 46% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami u większości osób (75%) stosowano schemat na bazie interferonu.

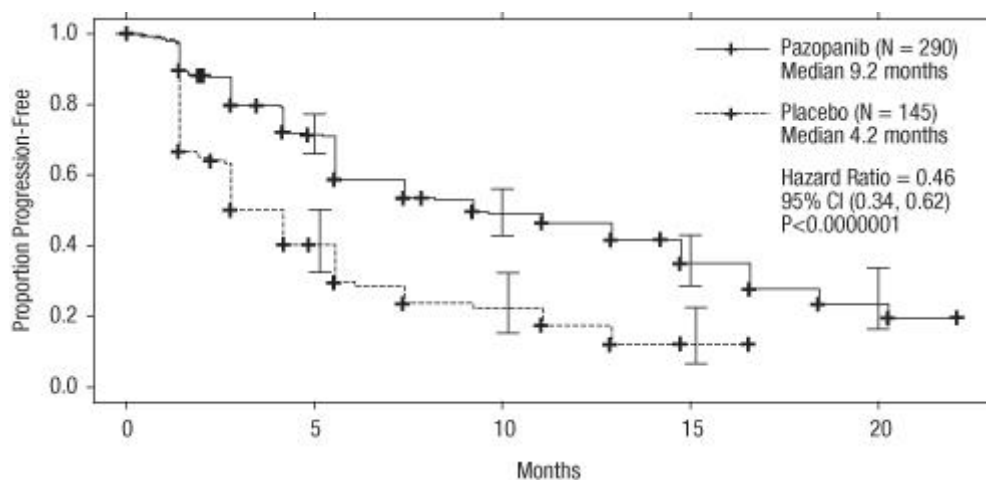
W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których wykonano uprzednio resekcję nerki (89% i 88% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo) i (lub) zastosowano wcześniej radioterapię (22% i 15% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo).

Pierwotna analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby poddane wcześniej leczeniu cytokinami).

Tabela 4 Ogólne wyniki oceny skuteczności w RCC według niezależnej oceny (VEG105192)

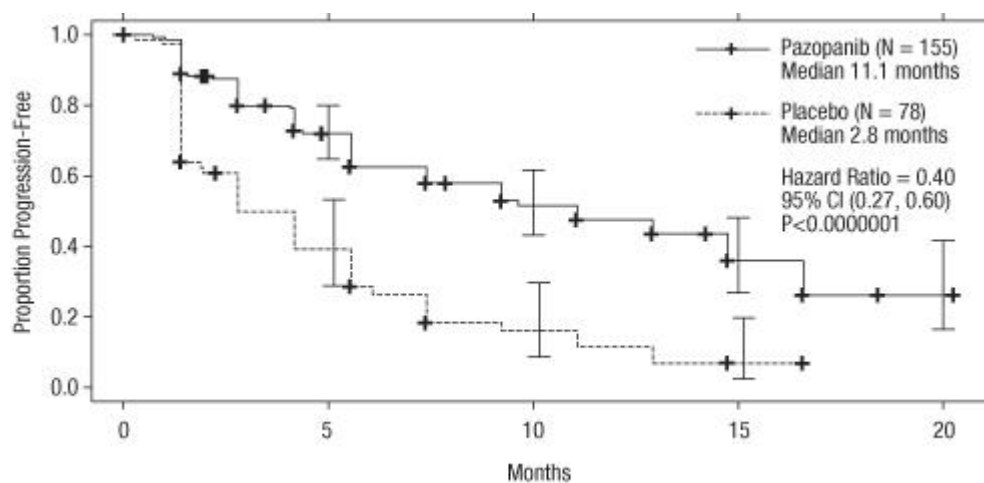
Punkty końcowe/badana populacja	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (jednostronna)
PFS				
Ogólna* ITT	N = 290	N = 145		
Mediana (miesiące)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby. * - populacja osób wcześniej nieleczonych i poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.				

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (osób wcześniej nieleczonych i osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami) (VEG105192)



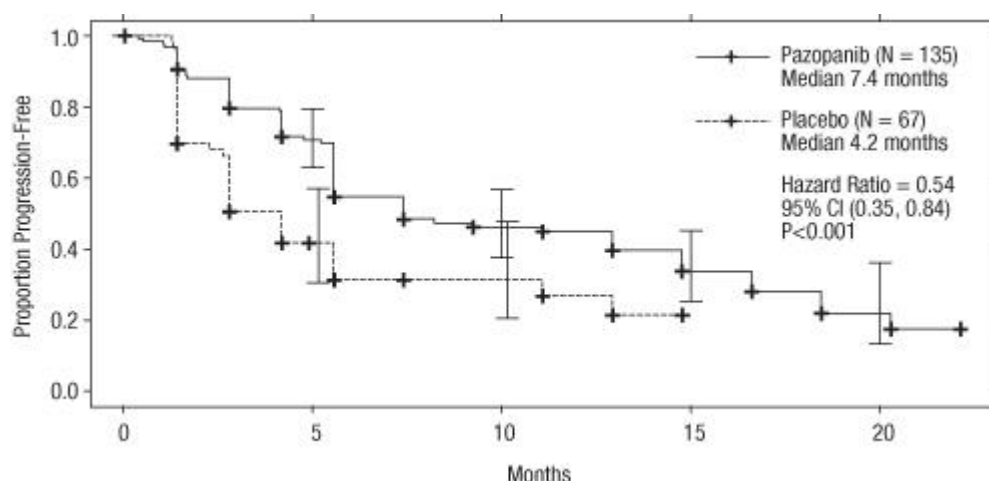
oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 290) Mediana 9,2 miesięcy; Placebo - - - - - (N = 145) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95% CI (0,34; 0,62), $P < 0,0000001$

Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób wcześniej nieleczonych (VEG105192)



oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 155) Mediana 11,1 miesięcy; Placebo - - - - - (N = 78) Mediana 2,8 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,40; 95% CI (0,27; 0,60), $P < 0,0000001$

Rycina 3 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami (VEG105192)



oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib (N = 135) Mediana 7,4 miesięcy; Placebo (N = 67) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,54; 95% CI (0,35; 0,84), P < 0,001

Według niezależnego przeglądu danych (VEG105192), w grupie pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej wynosiła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 58,7 tygodni.

W chwili przeprowadzenia analizy pierwszorzędnego punktu końcowego dane dotyczące przeżycia ogólnego były niewystarczające. Mediany przeżycia ogólnego (ang. *overall survival*, OS) w zawartej w protokole końcowej analizie przeżycia wynosiły 22,9 miesięcy i 20, 5 miesięcy [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] odpowiednio u pacjentów randomizowanych do ramion z pazopanibem i z placebo. Wyniki OS podlegały potencjalnym zakłóceniom, ponieważ 54% pacjentów z ramienia placebo otrzymywało pazopanib w części uzupełniającej badania, po stwierdzeniu progresji choroby. Sześćdziesiąt sześć procent pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie po zakończeniu badania w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących pazopanib.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod względem ogólnej jakości życia mierzonej według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

Według niezależnego przeglądu danych, w badaniu fazy 2 obejmującym 225 pacjentów z miejscowym nawrotem raka jasnokomórkowego nerki lub z przerzutową postacią tego nowotworu, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych wynosił 35%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 68 tygodni. Mediana PFS wynosiła 11,9 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844).

W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsianym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

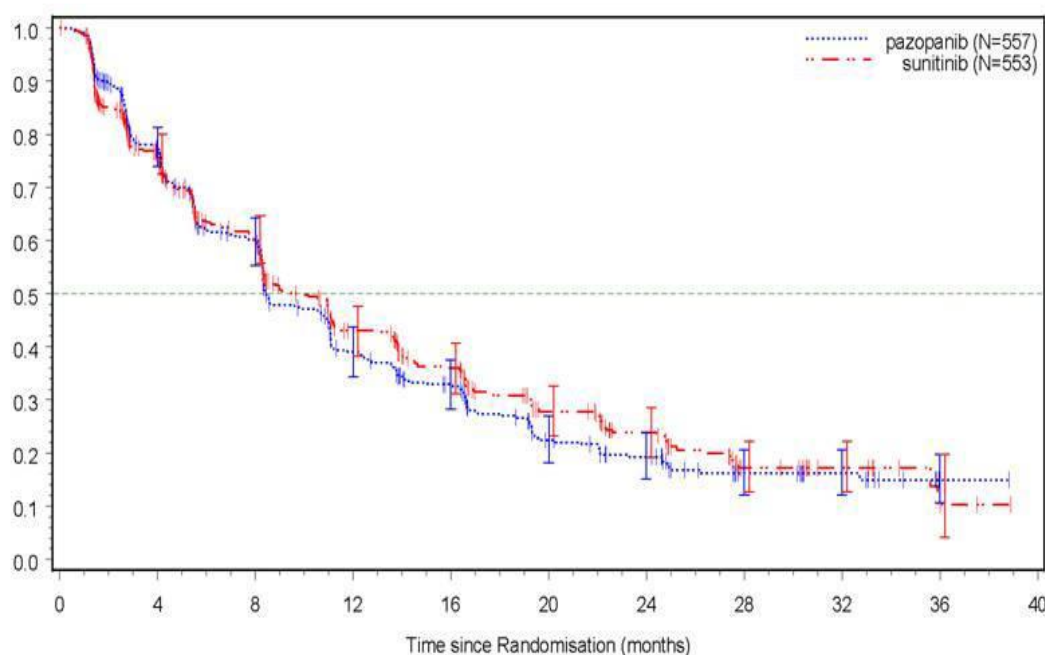
Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznanego raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania. W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędną punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib

nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25. Ogólne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5 Ogólne wyniki oceny skuteczności (VEG108844)

Punkt końcowy	Pazopanib N = 557	Sunitynib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Ogólny			
Mediana (miesiące)	8,4	9,5	1,047
(95% CI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Przeżycie całkowite			
Mediana (miesiące)	28,3	29,1	0,915 ^a
(95% CI)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR = Współczynnik ryzyka; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ^a wartość $P = 0,245$ (2-stronna)			

Rycina 4 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (VEG108844)



Analizę PFS w podgrupach przeprowadzono dla 20 czynników demograficznych i prognostycznych. 95% przedziały ufności dla wszystkich podgrup zawierają współczynnik ryzyka równy 1. W trzech najmniejszych z 20 podgrup estymacja punktowa współczynnika ryzyka przekroczyła 1,25, tj. u pacjentów nie poddanych nefrektomii ($n=186$, $HR=1,403$, 95% CI (0,955; 2,061)), wyjściowym LDH $> 1,5 \times$ GGN ($n=68$, $HR=1,72$, 95% CI (0,943; 3,139)) i niekorzystnym rokowaniem według kryteriów MSKCC ($n=119$, $HR=1,472$, 95% CI (0,937; 2,313)).

Mięsaki tkanek miękkich (STS)

Bezpieczeństwo i skuteczność pazopanibu w STS oceniano w głównym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu III fazy (VEG110727). W sumie 369 pacjentów z zaawansowanym STS randomizowano albo do grupy otrzymujących 800 mg pazopanibu raz na dobę albo do grupy placebo. Co istotne, tylko

pacjenci z określonymi podtypami histologicznymi STS mogli wziąć udział w badaniu, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu można uznać za dowiedzione tylko dla tych podgrup STS, a leczenie pazopanibem powinno być ograniczone do tych podtypów STS.

Następujące typy nowotworów spełniały kryteria włączenia:

Fibroblastyczne (włókniakomięsaki dorosłych (ang. adult fibrosarcoma), włókniakomięsak śluzowaty (ang. myxofibrosarcoma), stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak (ang. sclerosing epithelioid fibrosarcoma), złośliwy ograniczony włóknisty guz (ang. malignant solitary fibrous tumours), guzy nazywane również włókniakohistiocytarnymi (pleomorficzny włókniakomięsak histiocytarny (ang. pleomorphic malignant fibrous histiocytoma [MFH]), postać olbrzymiokomórkowa MFH, postać zapalna MFH), mięśniakomięsak gładkokomórkowy, złośliwe kłębczaki (ang. malignant glomus tumours), wywodzące się z mięśni szkieletowych (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy), naczyniowe (nabłonkowy śródbłoniak (ang. epithelioid hemangioendothelioma), mięsak naczyniowy), guzy o niepewnej histogenezie (mięsak maziówkowy (ang. synovial sarcoma), mięsak nabłonkowy (ang. epithelioid sarcoma), mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma), mięsak z jasnych komórek (ang. clear cell sarcoma), desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (ang. desmoplastic small round cell tumor), pozanerkowy guz rabdoidalny (ang. extra-renal rhabdoid tumor), złośliwy guz mezenchymalny (ang. malignant mesenchymoma), nowotwór z okołonaczyniowym nabłonkowym różnicowaniem komórek (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. intimal sarcoma)), złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumours), niezróżnicowane mięsaki tkanek miękkich, których nie można sklasyfikować (ang. not otherwise specified, NOS) oraz inne typy mięsaków (niewymienione jako niespełniające kryteria włączenia).

Następujące typy nowotworów nie spełniały kryteriów włączenia:

Tłuszczakomięsaki (wszystkie podtypy), wszystkie mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, chrzęstniakomięsaki, mięsaki kościopochodne, mięsaki Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET), GIST, włókniakomięsaki guzowate skóry (ang. dermatofibromatosis sarcoma protuberans), zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma), złośliwe międzybłoniaki (ang. malignant mesothelioma), mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy (ang. mixed mesodermal tumours of the uterus).

Pacjenci z tłuszczakomięsakami zostali wyłączeni z głównego badania III fazy, ponieważ we wstępnym badaniu II fazy (VEG20002), skuteczność pazopanibu (PFS w 12 tygodniu) nie osiągnęła wskaźnika wymaganego do kontynuowania badań.

Innymi kluczowymi kryteriami włączenia do badania VEG110727 były: histologicznie udokumentowany złośliwy mięsak tkanek miękkich w stopniu złośliwości histologicznej średnim lub wysokim i progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po zastosowaniu chemioterapii w chorobie przerzutowej lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu leczenia (neo)adjuwantowego.

Dziewięćdziesiąt osiem procent (98%) pacjentów otrzymało wcześniej doksorubicynę, 70% ifosfamid, a 65% pacjentów otrzymało co najmniej trzy chemioterapeutyki lub więcej przed włączeniem do badania.

Pacjenci zostali pogrupowani według wyjściowych wskaźników skali sprawności WHO (ang. WHO performance status, WHO PS) (0 lub 1) oraz liczby otrzymanych linii chemioterapii ogólnoustrojowej w chorobie zaawansowanej (0 lub 1 vs 2+). W każdej grupie badanej był nieznacznie większy odsetek pacjentów z 2+ liniami otrzymanymi wcześniej chemioterapii w chorobie zaawansowanej (odpowiednio 58% i 55% dla ramion placebo i pazopanibu) w porównaniu do 0 lub 1 linii otrzymanej uprzednio terapii ogólnoustrojowej (odpowiednio 42% i 45% dla ramion placebo i pazopanibu). Mediana trwania obserwacji pacjentów (definiowana jako okres od randomizacji do ostatniego kontaktu lub śmierci) była podobna w obu ramionach badania (9,36 miesiąca dla placebo [zakres 0,69 do 23,0 miesięcy] oraz 10,04 miesiąca dla pazopanibu [zakres 0,2 do 24,3 miesiąca]).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS oceniany przez niezależną analizę radiologiczną), a do drugorzędowych punktów końcowych należały przeżycie

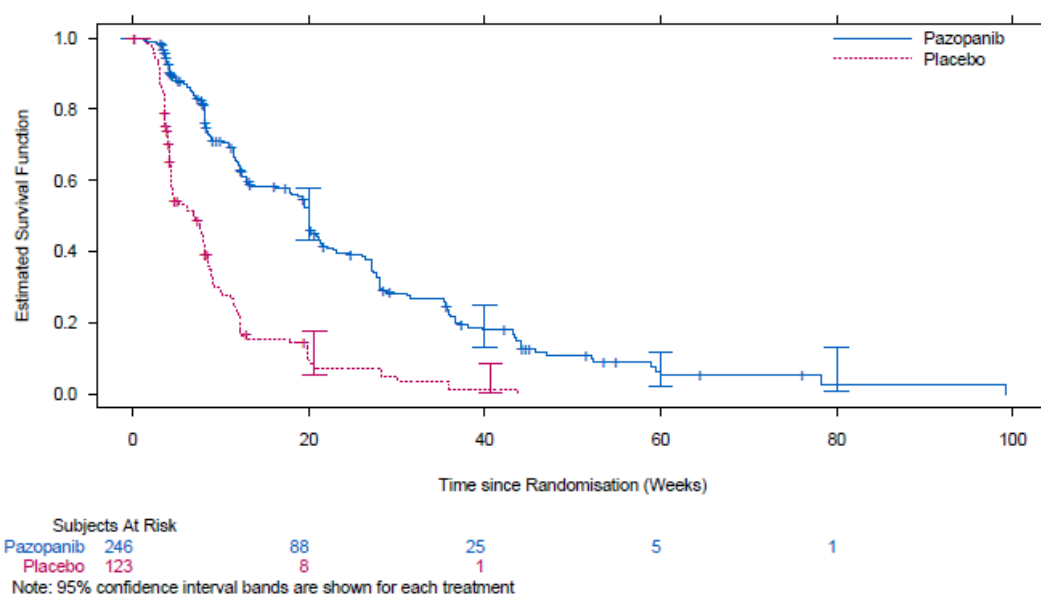
całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na i czas trwania odpowiedzi.

Tabela 6 Ogólne wyniki oceny skuteczności w STS według niezależnej oceny (VEG110727)

Punkty końcowe / populacja badana	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (dwustronna)
PFS				
Ogólna ITT Mediana (tygodnie)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy Mediana (tygodnie)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Podgrupa mięsaków maziówkowych Mediana (tygodnie)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Podgrupa „Inne STS” Mediana (tygodnie)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Ogólna ITT Mediana (miesiące)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy* Mediana (miesiące)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Podgrupa mięsaków maziówkowych* Mediana (miesiące)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
*Podgrupa „Inne STS” Mediana (miesiące)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Wskaźnik odpowiedzi (CR+PR) % (95% CI) Czas trwania odpowiedzi Mediana (tygodnie) (95% CI)	4 (2,3, 7,9) 38,9 (16,7, 40,0)	0 (0,0, 3,0)		
<p>HR = Współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; OS = przeżycie całkowite</p> <p>* Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach histologicznych STS (mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy i „inne” STS) należy interpretować ostrożnie z uwagi na małą liczbę pacjentów i szerokimi przedziałami ufności.</p>				

W ocenie badaczy stwierdzono podobne wydłużenie PFS w ramieniu pazopanibu w porównaniu do placebo (w całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia HR: 0,39; 95% CI, 0,30 to 0,52, $p < 0,001$).

Rycina 5 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby w STS według niezależnej oceny dla populacji całkowitej (VEG110727)



Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w OS pomiędzy dwoma ramionami badania w końcowej analizie OS wykonanej po wystąpieniu 76% zdarzeń (280/369) (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 p=0,256).

Dzieci i młodzieź

Badanie I fazy (ADV0815) z pazopanibem przeprowadzono u 44 dzieci i młodzieży z różnymi nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi. Głównym celem było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD), profilu bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetycznych pazopanibu. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek w tym badaniu wyniosła 3 miesiące (1-23 miesiące).

Badanie II fazy (PZP034X2203) z pazopanibem przeprowadzono z udziałem 57 dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi, w tym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym (N=12), mięsakiem tkanek miękkich innym niż mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowy (N=11), mięsakiem Ewinga/pPNET (N=10), mięsakiem kościopochodnym (N=10), nerwiakiem zarodkowym (N=8) i wątrobiakiem zarodkowym (N=6). Badanie to było badaniem otwartym z zastosowaniem jednego leku, bez grupy kontrolnej w celu określenia terapeutycznego działania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do <18 lat. Pazopanib podawano codziennie w postaci tabletek w dawce 450 mg/m² pc./dawkę lub w postaci zawiesiny doustnej w dawce 225 mg/m² pc./dawkę. Maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 800 mg w przypadku tabletek i 400 mg w przypadku zawiesiny doustnej. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek wyniosła 1,8 miesiąca (1 dzień-29 miesięcy).

Wyniki tego badania nie wykazały żadnej znaczącej aktywności przeciwnowotworowej w badanej populacji dzieci i młodzieży. Z tego względu pazopanib nie jest zalecany do leczenia tych guzów w populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votrient we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki i raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka z jasnych komórek, mezoblastyczny nerczak wrodzony, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerek) (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 800 mg pazopanibu pacjentom z guzami litymi maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynoszące około $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ uzyskano po medianie 3,5 godziny (zakres: 1,0-11,9 h) a wartości $AUC_{0-\infty}$ wynosiły około $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Codzienne stosowanie leku prowadzi do zwiększenia AUC_{0-T} o 1,23 do 4 razy.

Nie stwierdzono spójnego zwiększania wartości AUC lub C_{max} po podawaniu pazopanibu w dawkach większych niż 800 mg.

Ekspozycja na pazopanib zwiększa się po podaniu go z pokarmem. Podawanie pazopanibu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu lub małej zawartości tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego należy go podawać co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 4.2).

Podanie pazopanibu w postaci rozkruszonej tabletki 400 mg spowodowało zwiększenie $AUC_{(0-72)}$ o 46% i C_{max} około dwukrotnie, a także skrócenie t_{max} o około 2 godziny w porównaniu z podaniem całej tabletki. Wyniki te wskazują na to, że dostępność biologiczna i szybkość wchłaniania pazopanibu po podaniu doustnym ulegają zwiększeniu po podaniu rozkruszonej tabletki w porównaniu do podania całej tabletki (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Stopień wiązania pazopanibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vivo* przekraczał 99%, przy czym nie stwierdzano jego zależności od stężenia w zakresie od 10 do 100 $\mu\text{g/ml}$. Z badań *in vitro* wynika, że pazopanib jest substratem P-gp i BCRP.

Metabolizm

Z badań *in vitro* wynika, że metabolizm pazopanibu zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Cztery podstawowe metabolity leku odpowiadają jedynie za 6% ekspozycji w osoczu. Jeden z tych metabolitów hamuje proliferację stymulowanych przez VEGF komórek śródbłónki ludzkiej żyły pępowinowej z podobną siłą działania do pazopanibu, inne są od 10 do 20 razy mniej aktywne. Dlatego aktywność pazopanibu zależy przede wszystkim od ekspozycji na pazopanib w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Pazopanib jest eliminowany powoli. Jego średni okres półtrwania wynosi 30,9 godziny po podaniu zalecanej dawki 800 mg. Eliminacja następuje przede wszystkim z kałem. Przez nerki zostaje wydalone jedynie < 4% podanej dawki.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań wskazują na to, że mniej niż 4% dawki pazopanibu podanego doustnie jest wydalone z moczem w postaci pazopanibu i jego metabolitów. Wyniki badań z użyciem populacyjnego modelowania farmakokinetycznego (dane dotyczące osób z początkowymi wartościami CL_{CR} w zakresie od 30,8 ml/min do 150 ml/min) wskazują na to, że zaburzenia czynności nerek nie powinny wywierać istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę pazopanibu. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Należy zachować ostrożność w przypadku osób z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem pazopanibu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne

Mediany $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (określanymi jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do $1,5 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę są podobne do median u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) maksymalna tolerowana dawka pazopanibu (MTD, ang. maximally tolerated dose) to 200 mg raz na dobę. Mediany wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 44% i 39% median wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia jego dawki do 200 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Ciężkie

Mediany wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 18% i 15% median wartości $C_{\max}$ i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Opierając się na zmniejszonej ekspozycji oraz ograniczonej rezerwie czynnościowej wątroby stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2).

Tabela 7 Mediany parametrów farmakokinetycznych pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Grupa pacjentów	Badana dawka	$C_{\max}$ (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x h/ml)	Zalecana dawka
Prawidłowa czynność wątroby	800 mg raz na dobę	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności wątroby	800 mg raz na dobę	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nie zalecana

Dzieci i młodzież

Po podaniu pazopanibu w dawce 225 mg/m^2 pc. (w postaci zawiesiny doustnej) dzieciom i młodzieży parametry farmakokinetyczne ($C_{\max}$, $T_{\max}$ i AUC) były podobne do parametrów farmakokinetycznych zgłaszanych wcześniej u dorosłych pacjentów leczonych 800 mg pazopanibu. Wyniki wskazywały na brak znacznej różnicy w klirensie pazopanibu między dziećmi a osobami dorosłymi, po dokonaniu normalizacji uwzględniającej powierzchnię ciała pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne parametry bezpieczeństwa pazopanibu oceniano w badaniach na myszach, szczurach, królikach i małpach. W prowadzonych na gryzoniach badaniach obejmujących podawanie wielokrotnych dawek produktu, działania na różne tkanki (kości, zęby, łożyska pazurów, narządy rozrodcze, tkanki hematologiczne, nerki i trzustkę) okazały się związane z farmakologią hamowania VEGFR i (lub) zakłócaniem szlaków sygnalizacji za pośrednictwem VEGF, przy czym większość działań wystąpiła po uzyskaniu stężeń w osoczu zapewniających ekspozycję mniejszą od uzyskiwanej w warunkach klinicznych. Do innych zaobserwowanych skutków podania leku należą: zmniejszenie masy ciała, biegunki i (lub) objawy chorobowe, które były albo konsekwencją miejscowych zaburzeń w obrębie przewodu pokarmowego spowodowanych znaczną miejscową ekspozycją na produkt leczniczy w obrębie błony śluzowej (małpy), albo działaniem farmakologicznym (gryzonie). Proliferacyjne zmiany w wątrobie (ogniska eozynofilii i gruczolaki) obserwowano u samic myszy po podaniu im dawek skutkujących 2,5 razy większą ekspozycją niż ekspozycja u ludzi, oceniana na podstawie wartości AUC.

W badaniach toksyczności u młodych osobników, w których lek podawano karmionym mlekiem matki szczurom w okresie od 9 do 14 dnia po narodzinach, pazopanib spowodował zgony i nieprawidłowy wzrost lub rozwój nerek, płuc, wątroby i serca, po stosowaniu dawek skutkujących ekspozycją stanowiącą 0,1 klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC. Gdy szczurom nie karmionym mlekiem matki podawano lek w okresie od 21. do 62. dnia po narodzinach, wyniki badań toksykologicznych były podobne do tych uzyskanych u dorosłych szczurów przy porównywalnej ekspozycji. W porównaniu do dorosłych pacjentów, u dzieci i młodzieży występuje zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących kości i zębów, ponieważ zmiany obejmujące zahamowanie wzrostu (skrócenie kończyn), łamliwość kości i przebudowa zębów zaobserwowano u młodych szczurów po stosowaniu dawek ≥ 10 mg/kg/dzień (co jest równe około 0,1-0,2 klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Wpływ na reprodukcję i płodność oraz działania teratogenne

Wykazano, że pazopanib jest embriotoksyczny i teratogeny, gdy podaje się go szczurom i królikom w dawkach powodujących ekspozycję ponad 300 razy mniejszą niż ekspozycja u ludzi u ludzi (w oparciu o wartości AUC). Do stwierdzanych działań należały: zmniejszenie płodności u samic, zwiększenie strat przed- i poimplantacyjnych, wczesne resorpcje, obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodu i wady rozwojowe układu krążenia. U gryzoni odnotowywano również zmniejszenie liczby ciałek żółtych, zwiększenie liczby torbieli i zanik jajników. W badaniu dotyczącym wpływu leku na płodność samców szczura nie stwierdzono, aby wywierał on działanie na krycie lub płodność, jednak stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz zmniejszenie szybkości wytwarzania plemników, ruchomości plemników oraz stężenia plemników w najądrzach i jądrach po podaniu dawek powodujących ekspozycję stanowiącą 0,3 ekspozycji u człowieka w oparciu o wartości AUC.

Genotoksyczność

Pazopanib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego w testach genotoksyczności (w teście Ames, w teście aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych i w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura). Syntetyczny produkt pośredni w produkcji pazopanibu, który występuje również w małych ilościach w ostatecznej substancji czynnej, nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames, jednak okazał się genotoksyczny w badaniu na komórkach chłoniaka myszy i w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

Rakotwórczość

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczym wpływem pazopanibu odnotowano zwiększenie liczby gruczolaków wątroby u myszy i gruczolakoraków dwunastnicy u szczurów. Z uwagi na właściwą dla gryzoni patogenezę i mechanizm powstawania tych zmian, uważa się, że nie przedstawiają one

zwiększonego ryzyka rakotwórczości dla pacjentów przyjmujących pazopanib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)

Votrient 400 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Butelki z HDPE z polipropylenowymi zakrętkami z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 30 lub 90 tabletek.

Votrient 400 mg tabletki powlekane

Butelki z HDPE z polipropylenowymi zakrętkami z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 30 lub 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Votrient 200 mg tabletki powlekane

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg tabletki powlekane

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2010

Data przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Słowenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w Module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko tekturowe – tabletki powlekane 200 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 200 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

votrient 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**NAKLEJKA NA BUTELKĘ – tabletki powlekane 200 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 200 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko tekturowe – tabletki powlekane 400 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 400 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

votrient 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**NAKLEJKA NA BUTELKĘ – tabletki powlekane 400 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 400 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Votrient 400 mg tabletki powlekane

pazopanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszystkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek **Votrient** i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku **Votrient**
3. Jak stosować lek **Votrient**
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek **Votrient**
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek **Votrient** i w jakim celu się go stosuje

Votrient należy do grupy leków zwanych *inhibitorami kinazy białkowej*. Działanie leku polega na hamowaniu aktywności białek biorących udział w rozroście i rozprzestrzenianiu się komórek raka.

Votrient jest stosowany w leczeniu:

- raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami do innych narządów.
- określonych postaci mięsaka tkanek miękkich, który jest rodzajem nowotworu atakującego tkankę łączną ciała. Może wystąpić w mięśniach, naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej lub innych tkankach, które wspierają, otaczają i chronią narządy wewnętrzne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku **Votrient**

Kiedy nie stosować leku **Votrient**

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na pazopanib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent uważa, że powyższe stwierdzenie go dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku **Votrient** należy omówić z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występuje **choroba serca**.
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**.
- jeśli pacjent miał **niewydolność serca lub zawał serca**.
- jeśli pacjent ma **zapadnięcie płuca** (odmę opłucnową) w wywiadzie.
- jeśli u pacjenta występują **krwawienia, zakrzepy krwi lub zwężenie tętnic**.
- jeśli u pacjenta wystąpiły **choroby żołądka lub jelit**, takie jak *perforacja* (przedziurawienie) lub *przetoka* (wytworzenie nieprawidłowych połączeń pomiędzy różnymi częściami jelit).
- jeśli u pacjenta występują **choroby tarczycy**.

- jeśli u pacjenta występują zaburzenia **czynności nerek**.
- jeśli u pacjenta ma lub w przeszłości miał **tętniaka** (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia tych okoliczności. Lekarz zdecyduje, czy lek Votrient jest odpowiedni dla danego pacjenta. Może być konieczne wykonanie u pacjenta **dodatkowych badań** w celu sprawdzenia czy nerki, serce i wątroba funkcjonują prawidłowo.

Wysokie ciśnienie krwi a stosowanie leku Votrient

Lek Votrient może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Votrient i podczas leczenia u pacjenta będzie kontrolowane ciśnienie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi wysokie ciśnienie krwi, lekarz zastosuje leki obniżające ciśnienie.

- **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi.

Jeśli u pacjenta jest planowana operacja chirurgiczna

Lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Votrient co najmniej 7 dni przed operacją, ponieważ lek może wpływać na proces gojenia rany pooperacyjnej. Leczenie zostanie rozpoczęte ponownie po zagojeniu rany.

Stany, na które należy zwracać szczególną uwagę

Lek Votrient może spowodować nasilenie niektórych zaburzeń lub wywołać ciężkie działania niepożądane. Podczas stosowania leku Votrient należy koniecznie zwrócić uwagę na pewne objawy, aby zmniejszyć ryzyko niekorzystnych działań. Patrz **punkt 4**.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Votrient u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dotychczas nie stwierdzono jak działa lek w tej grupie pacjentów. Ponadto ze względów bezpieczeństwa lek nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Inne leki i Votrient

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o tych lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również preparatów ziołowych oraz innych leków, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Votrient lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych. Lek Votrient może również wpływać na działanie innych leków. Do tych leków należą:

- klarytromycyna, ketokonazol, itraconazol, ryfampicyna, telitromycyna, worykonazol (stosowane **w leczeniu zakażeń**).
- atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir (stosowane **w leczeniu zakażeń wirusem HIV**).
- nefazodon (stosowany **w leczeniu depresji**).
- symwastatyna i prawdopodobnie inne statyny (stosowane **w leczeniu zwiększonego cholesterolu we krwi**).
- leki **zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego**. Leki przyjmowane w celu zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ lub leki zobojętniające) mogą wpływać na sposób przyjmowania leku Votrient. W celu uzyskania porady, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków.

Votrient z jedzeniem i pić

Nie należy przyjmować leku Votrient z jedzeniem, ponieważ wpływa to na wchłanianie leku. Lek należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku lub jedną godzinę przed posiłkiem (patrz punkt 3).

Podczas leczenia lekiem Votrient **nie należy pić soku grejpfrutowego**, ponieważ może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie zaleca się stosowania leku Votrient w czasie ciąży. Nie wiadomo jak lek Votrient wpływa na przebieg ciąży.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę.** Podczas stosowania leku Votrient oraz przynajmniej przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia, należy **stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę.
- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Votrient.**

Podczas stosowania leku Votrient nie należy karmić piersią. Nie wiadomo czy składniki leku Votrient przenikają do mleka kobiecego. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Mężczyźni (w tym mężczyźni po wazektomii), których partnerki są w ciąży lub są zdolne do zajścia w ciążę (w tym kobiety stosujące inne metody antykoncepcji) powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w okresie przyjmowania leku Votrient i przez co najmniej 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki.

Leczenie lekiem Votrient może mieć **wpływ na płodność**. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Votrient mogą wystąpić działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, zmęczenie lub osłabienie albo jeśli ma obniżony poziom energii.

Lek Votrient zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Votrient

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ile tabletek leku należy przyjmować

Zazwyczaj stosowaną dawką jest 800 mg przyjmowane raz na dobę. Dawkę można przyjąć w dwóch tabletkach po 400 mg lub w czterech tabletkach po 200 mg. Dawka 800 mg to maksymalna dawka dobową. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane.

Kiedy przyjmować lek

Nie przyjmować leku Votrient z jedzeniem. Lek należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku lub jedną godzinę przed posiłkiem. Na przykład lek można przyjmować dwie godziny po śniadaniu lub jedną godzinę przed obiadem. Lek Votrient należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

Tabletki należy połykać w całości, jedną po drugiej, popijając wodą. Nie należy przełamywać ani kruszyć tabletek, ponieważ wpływa to na wchłanianie leku i może zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Votrient

W przypadku połknięcia zbyt dużej liczby tabletek należy **zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty**. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku lub tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Votrient

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze.

Nie należy przerywać stosowania leku Votrient bez zalecenia lekarza

Lek Votrient należy stosować tak długo, jak zalecił lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że tak zaleci lekarz.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe poważne działania niepożądane

Obrzęk mózgu (zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii)

Rzadko lek Votrient może powodować obrzęk mózgu, który może zagrażać życiu. Do objawów należą:

- utrata mowy
- zaburzenia widzenia
- drgawki
- dezorientacja
- wysokie ciśnienie krwi

Należy przerwać stosowanie leku Votrient i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów lub bólu głowy z towarzyszeniem któregokolwiek z tych objawów.

Przełom nadciśnieniowy (nagłe i silne zwiększenie ciśnienia krwi)

Votrient może sporadycznie spowodować nagły i silny wzrost ciśnienia krwi. Stan ten znany jest jako przełom nadciśnieniowy. Lekarz prowadzący będzie monitorował ciśnienie krwi pacjenta podczas przyjmowania leku Votrient. Objawy przełomu nadciśnieniowego mogą obejmować:

- silny ból w klatce piersiowej
- silny ból głowy
- nieostre widzenie
- splątanie
- nudności
- wymioty
- silny niepokój
- skrócenie oddechu
- napady drgawkowe
- omdlenia

Należy przerwać stosowanie leku Votrient i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną w razie wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Zaburzenia pracy serca

Ryzyko tych zaburzeń może być większe u osób z istniejącą chorobą serca lub przyjmujących inne leki. Podczas stosowania leku Votrient pacjent będzie kontrolowany w celu wykrycia zaburzeń pracy serca.

Zaburzenia czynności serca/niewydolność serca, atak serca

Votrient może wpływać na wydajność pompowania krwi przez serce lub może zwiększać prawdopodobieństwo ataku serca. Objawy obejmują:

- nieregularne lub przyspieszone bicie serca
- szybkie trzepotanie serca
- omdlenie
- ból lub ucisk w klatce piersiowej
- ból ramion, pleców, szyi lub szczęki
- skrócenie oddechu
- obrzęk nóg

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną w razie wystąpienia któregokolwiek z tych

objawów.

Zmiany rytmu serca (wydłużenie odstępu QT)

Lek Votrient może wpływać na rytm serca, co u niektórych osób może prowadzić do zaburzeń rytmu serca zwanych *torsade de pointes*, które mogą mieć ciężki przebieg. Mogą one powodować bardzo szybkie bicie serca, co może prowadzić do utraty przytomności.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią **zmiany rytmu serca**, takie jak zbyt szybkie lub zbyt wolne bicie serca.

Udar

Votrient może zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia udaru. Objawy udaru mogą obejmować:

- drętwienie lub osłabienie po jednej stronie ciała
- trudności w mówieniu
- ból głowy
- zawroty głowy

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów.

Krwawienie

Votrient może spowodować ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego (z żołądka, przełyku, odbytnicy lub jelit), z płuc, nerek, jamy ustnej, pochwy lub krwawienie do mózgu, jednakże zdarza się to niezbyt często. Objawy krwawienia obejmują:

- obecność krwi w stolcu lub czarne zabarwienie stolca
- obecność krwi w moczu
- ból brzucha
- odkrztuszanie krwi lub wymiotowanie krwią

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Perforacja i przetoka

Votrient może spowodować rozdarcie (perforację) ściany żołądka lub jelita lub powstanie nieprawidłowego połączenia między dwiema częściami przewodu pokarmowego (przetoki). Objawy tego stanu mogą obejmować:

- silny ból brzucha
- nudności i (lub) wymioty
- gorączkę
- powstanie otworu (perforacja) w żołądku, jelicie grubym lub cienkim, z którego wydobywa się zabarwiona krew lub cuchnąca ropa

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Choroby wątroby

Votrient może powodować zaburzenia wątroby, które mogą dać początek poważnym chorobom takim, jak zaburzenia czynności wątroby lub niewydolność wątroby, która może być śmiertelna. Lekarz będzie kontrolował aktywność enzymów wątrobowych pacjenta podczas przyjmowania leku Votrient. Objawy świadczące o niewłaściwym funkcjonowaniu wątroby mogą obejmować:

- żółknięcie skóry lub białek oczu (żółtaczka)
- ciemne zabarwienie moczu
- uczucie zmęczenia
- nudności
- wymioty
- utratę apetytu
- ból po prawej stronie brzucha
- łatwe powstawanie siniaków

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Zakrzepy krwi

Zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna

Votrient może powodować powstawanie zakrzepów krwi w żyłach, zwłaszcza w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich), które mogą również przemieścić się do płuc (zatorowość płucna). Objawy tego stanu mogą obejmować:

- ostry ból w klatce piersiowej
- skrócenie oddechu
- przyspieszone oddychanie
- ból nogi
- obrzęk ramion i dłoni lub rąk i stóp

Mikroangiopatia zakrzepowa

Votrient może powodować zakrzepy krwi w małych naczyniach krwionośnych w nerkach i mózgu, którym towarzyszy zmniejszenie liczby czerwonych komórek krwi i komórek uczestniczących w krzepnięciu (mikroangiopatia zakrzepowa). Objawy obejmują:

- łatwe powstawanie siniaków
- wysokie ciśnienie krwi
- gorączkę
- splątanie
- senność
- napady drgawkowe
- zmniejszenie ilości wydalanego moczu

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Zespół rozpadu guza

Lek Votrient może powodować szybki rozpad komórek nowotworowych prowadząc do wystąpienia zespołu rozpadu guza, który u pewnych osób może być śmiertelny. Objawy mogą obejmować niemiernie bicie serca, napady drgawkowe, splątanie, skurcze mięśni lub zmniejszenie ilości wydalanego moczu. **Należy natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Zakażenia

Zakażenia występujące podczas przyjmowania leku Votrient mogą stać się ciężkimi zakażeniami. Objawy zakażeń mogą obejmować:

- gorączkę
- objawy grypopodobne takie jak kaszel, zmęczenie i bóle ciała, które nie mijają
- skrócenie oddechu i (lub) świszczący oddech
- ból podczas oddawania moczu
- skaleczenia, zadrapania lub rany, które są zaczerwienione, ucieplone, opuchnięte lub bolesne

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Zapalenie płuc

Lek Votrient może w rzadkich przypadkach wywoływać zapalenie płuc (chorobę śródmiąższową płuc, zapalenie płuc), które u niektórych pacjentów może zakończyć się śmiercią. Do objawów należą skrócenie oddechu lub kaszel, który nie mija. Podczas stosowania leku Votrient pacjent będzie badany w celu wykrycia jakichkolwiek problemów z płucami.

Należy natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Choroby tarczycy

Lek Votrient może zmniejszyć wytwarzanie hormonów tarczycy w organizmie. Może to spowodować zwiększenie masy ciała i zmęczenie. Podczas stosowania u pacjenta leku Votrient lekarz będzie kontrolował ilość hormonów tarczycy.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy u siebie istotne zwiększenie masy ciała lub zmęczenie.

Niewyraźne widzenie lub zaburzenia widzenia

Votrient może spowodować oddzielenie się lub przedarcie błony znajdującej się na tylnej powierzchni oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki). Może to wywołać niewyraźne widzenie lub zaburzenia widzenia.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany widzenia.

Możliwe działania niepożądane (w tym możliwe ciężkie działania niepożądane w odpowiednich kategoriach częstości występowania).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- wysokie ciśnienie krwi
- biegunka
- nudności (mdłości) lub wymioty
- ból brzucha
- utrata apetytu
- zmniejszenie masy ciała
- zaburzenia smaku lub utrata smaku
- ból w jamie ustnej
- ból głowy
- ból nowotworowy
- brak energii, uczucie osłabienia lub zmęczenia
- zmiany koloru włosów
- nadmierna utrata lub przerzedzanie włosów
- odbarwienie skóry
- wysypka skórna z możliwym złuszczeniem się skóry
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni lub podeszwy stóp

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli którykolwiek z tych objawów stanie się dokuczliwy.

Bardzo częste działanie niepożądane, które może być wykryte w badaniach krwi lub moczu

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie stężenia albumin we krwi
- białko w moczu
- zmniejszenie liczby płytek krwi (składnik krwi umożliwiający tworzenie skrzepu)
- zmniejszenie liczby białych krwinek

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- niestrawność, wzdęcie, wiatry
- krwawienie z nosa
- suchość w jamie ustnej lub owrzodzenia w jamie ustnej
- zakażenia
- nadmierna senność
- zaburzenia snu
- ból w klatce piersiowej, duszność, ból nóg i obrzęk nóg lub stóp. Mogą to być objawy powstania zakrzepów krwi w organizmie (zatorowość). W razie oderwania się zakrzepu, może on przemieścić się do płuc, co może być zagrażające życiu lub nawet śmiertelne.
- zmniejszenie zdolności serca do pompowania krwi do całego organizmu (zaburzenie czynności serca)
- wolne bicie serca
- krwawienia z jamy ustnej, odbytnicy lub płuc
- zawroty głowy
- niewyraźne widzenie
- uderzenia gorąca
- obrzęki twarzy, dłoni, nóg w okolicy kostek, stóp lub powiek, spowodowane nagromadzeniem płynu
- mrowienie, osłabienie lub drętwienie dłoni, rąk, nóg lub stóp

- zaburzenia skóry, zaczerwienienie, swędzenie, suchość skóry
- zaburzenia paznokci
- uczucie pieczenia, kłucia, swędzenia lub mrowienia skóry
- uczucie chłodu z towarzyszącymi dreszczami
- nadmierne pocenie się
- odwodnienie
- ból mięśni, stawów, ścięgien lub ból w klatce piersiowej, kurcze mięśni
- chrypka
- skrócenie oddechu
- kaszel
- krwiotłucie
- czkawka
- zapadnięcie płuca z uwięzieniem powietrza w przestrzeni pomiędzy płucem a klatką piersiową, często wywołując duszność (odma opłucnowa)

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli którykolwiek z tych objawów stanie się dokuczliwy.

Częste działania niepożądane, które mogą być wykryte w badaniach krwi lub moczu:

- niedoczynność tarczycy
- nieprawidłowa czynność wątroby
- zwiększenie stężenia bilirubiny (substancji wytwarzanej przez wątrobę)
- zwiększenie aktywności lipazy (enzymu biorącego udział w trawieniu)
- zwiększenie stężenia kreatyniny (substancji wytwarzanej w mięśniach)
- zmiany stężenia/aktywności różnych innych substancji/enzymów we krwi. Lekarz poinformuje pacjenta o wynikach badań krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- udar mózgu
- przemijające zmniejszenie dopływu krwi do mózgu (przemijający napad niedokrwienności)
- przerwanie dopływu krwi do fragmentu serca lub zawał serca (zawał mięśnia sercowego)
- częściowe przerwanie dopływu krwi do fragmentu serca (niedokrwienie mięśnia sercowego)
- zakrzepy krwi, którym towarzyszy zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i komórek krwi biorących udział w krzepnięciu (mikroangiopatia zakrzepowa). Może to uszkadzać narządy takie jak mózg i nerki.
- zwiększenie liczby krwinek czerwonych
- nagłe skrócenie oddechu, zwłaszcza jeśli występuje jednocześnie z ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszeniem oddechu (zatorowość płucna)
- ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego (z żołądka, przełyku lub jelit), nerek, pochwy lub krwawienie do mózgu
- zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QT)
- przedziurawienie (perforacja) żołądka lub jelita
- wytworzenie nieprawidłowych połączeń pomiędzy różnymi częściami jelit (przetoka)
- nadmiernie obfite lub nieregularne krwawienia miesiączkowe
- nagłe, gwałtowne podwyższenie ciśnienia krwi (przełom nadciśnieniowy)
- zapalenie trzustki
- zapalenie, nieprawidłowa czynność lub uszkodzenie wątroby
- żółte zabarwienie skóry lub białek oczu (żółtaczka)
- zapalenie wyściółki jamy brzusznej (zapalenie otrzewnej)
- wodnisty wyciek z nosa
- wysypki, które mogą być swędzące lub związane ze stanem zapalnym (płaskie lub wypukłe plamki lub pęcherze)
- częste wypróżnienia
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- osłabienie czucia lub wrażliwości, zwłaszcza skóry
- rana skóry, która się nie goi (owrzodzenie skóry)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów):

- zapalenie płuc
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zespół rozpadu guza w wyniku szybkiego rozpadu komórek nowotworowych
- niewydolność wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Votrient

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na butelce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Votrient

- Substancją czynną jest pazopanib (w postaci chlorowodorku). Każda tabletką powlekana leku Votrient 200 mg zawiera 200 mg pazopanibu. Każda tabletką powlekana leku Votrient 400 mg zawiera 400 mg pazopanibu.
- Pozostałe składniki tabletek 200 mg i 400 mg to: hypromeloza, makrogol 400, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, polisorbát 80, powidon K30, karboksymetyloskrobia sodowa, tytanu dwutlenek (E171). Tabletki 200 mg zawierają również żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Votrient i co zawiera opakowanie

Votrient 200 mg: różowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem „GS JT” na jednej stronie. Tabletki są dostępne w butelkach zawierających 30 lub 90 tabletek.

Votrient 400 mg: białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem „GS UHL” na jednej stronie. Tabletki są dostępne w butelkach zawierających 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań lub moce tabletek muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Słowenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Słowenia

Glaxo Wellcome, S.A.

AvdaExtremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Hiszpania

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaa
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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>