

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Votrient 200 mg potahované tablety
Votrient 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Votrient 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje pazopanibum 200 mg (jako pazopanibi hydrochloridum).

Votrient 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje pazopanibum 400 mg (jako pazopanibi hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Votrient 200 mg potahované tablety

Růžové podlouhlé potahované tablety s vyraženým GS JT na jedné straně.

Votrient 400 mg potahované tablety

Bílé podlouhlé potahované tablety s vyraženým GS UHL na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ledviny (RCC)

Přípravek Votrient je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny pro pokročilé onemocnění.

Sarkom měkkých tkání (STS)

Přípravek Votrient je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání (soft tissue sarcoma, STS), kteří podstoupili chemoterapii pro metastazující onemocnění nebo u nich došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii.

Účinnost a bezpečnost přípravku byly stanoveny pouze pro určité histologické subtypy STS (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Votrient má být zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním léčivých přípravků k léčbě nádorových onemocnění.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka pazopanibu k léčbě RCC nebo STS je 800 mg jednou denně.

Úprava dávky

Dávka se upravuje (snižuje nebo zvyšuje) postupným snižováním nebo zvyšováním po 200 mg podle individuální snášenlivosti pacienta, aby bylo možné zvládnout nežádoucí účinky. Dávka pazopanibu nemá překročit 800 mg.

Pediatrická populace

Pazopanib nemá být podáván dětem mladším než 2 roky z důvodu bezpečnostního rizika s ohledem na růst a vývoj orgánů (viz body 4.4 a 5.3).

Bezpečnost a účinnost pazopanibu u dětí ve věku od 2 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. Ve studiích s RCC nebyly pozorovány celkově žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti pazopanibu mezi subjekty ve věku nejméně 65 let a subjekty mladšími. Klinické zkušenosti neodhalily rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty, ale u některých starších pacientů nemůže být vyloučena vyšší citlivost.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k nízké renální exkreci pazopanibu a metabolitů není pravděpodobné, že by porucha funkce ledvin měla klinicky významný vliv na farmakokinetiku pazopanibu (viz bod 5.2). Proto není u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost, protože u těchto pacientů nejsou s podáváním pazopanibu žádné zkušenosti.

Porucha funkce jater

Doporučení týkající se dávkování u pacientů s poruchou funkce jater jsou založena na farmakokinetických studiích s pazopanibem u pacientů s různým stupněm poškození jater (viz bod 5.2). U všech pacientů mají být před zahájením a v průběhu léčby provedeny jaterní testy, aby bylo možné určit, zda mají poruchu funkce jater (viz bod 4.4). Podávání pazopanibu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být prováděno s opatrností a za pečlivého monitorování snášenlivosti. Doporučená denní dávka pazopanibu u pacientů s mírnými odchylkami v jaterních testech [definovanými buď jako normální hladina bilirubinu a jakkoli zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) nebo zvýšená hladina bilirubinu (> 35 % průměru) až do 1,5násobku horního limitu normálních hodnot (ULN) bez ohledu na hladinu ALT] je 800 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny bilirubinu na > 1,5 až 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) je doporučena snížená dávka 200 mg pazopanibu jednou denně (viz bod 5.2).

Podávání pazopanibu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny celkového bilirubinu na > 3násobek ULN bez ohledu na hodnotu ALT).

Monitorování jaterních funkcí a úprava dávky u pacientů s hepatotoxicitou vyvolanou léčivým přípravkem viz bod 4.4.

Způsob podání

Pazopanib je určen k perorálnímu podání. Podává se nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle (viz bod 5.2). Potahované tablety se užívají celé a zapíjejí se vodou, nesmí se lámat ani drtit (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na játra

Při užívání pazopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně případů končících úmrtím). Podávání pazopanibu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má probíhat pouze za zvýšené opatrnosti a pečlivého monitorování. Doporučená dávka pazopanibu u pacientů s mírnými odchylkami v jaterních testech [definovanými buď jako normální hladina bilirubinu a jakkoli zvýšená hladina ALT nebo zvýšená hladina bilirubinu až do 1,5násobku ULN bez ohledu na hladinu ALT] je 800 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (zvýšená hladina bilirubinu na > 1,5 až 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) je doporučena snížená dávka 200 mg pazopanibu jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Podávání pazopanibu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (zvýšená hladina celkového bilirubinu na > 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) (viz body 4.2 a 5.2). U těchto pacientů je expozice při dávce 200 mg výrazně snížena, i když s vysokou variabilitou, její hodnoty jsou považovány za nedostatečné k dosažení odpovídajícího klinického účinku.

V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových aminotransferáz (ALT, aspartátaminotransferázy [AST]) a bilirubinu (viz bod 4.8). Ve většině těchto případů bylo hlášeno izolované zvýšení ALT a AST bez současných elevací alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. U pacientů ve věku nad 60 let může být větší riziko mírného (> 3násobek ULN) až závažného (> 8násobek ULN) zvýšení ALT. Pacienti, kteří jsou nositelé alely HLA-B*57:01, mají větší riziko zvýšení ALT asociované s léčbou pazopanibem. Vyšetření jaterních funkcí je třeba provádět u všech jedinců užívajících pazopanib, bez ohledu na genotyp nebo věk (viz bod 5.1).

Sérové jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby pazopanibem, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby a dále ve 3. a 4. měsíci, s dalšími testy podle klinického uvážení. Pravidelné testování má pokračovat i po 4. měsíci.

Pokyny k úpravě dávky u pacientů s výchozími hodnotami celkového bilirubinu $\leq 1,5$ násobek ULN a AST a ALT ≤ 2 násobek ULN jsou uvedeny v tabulce 1:

Tabulka 1 Úprava dávky při hepatotoxicitě vyvolané lékem

Hodnoty jaterních testů	Úprava dávky
Zvýšení aminotransferáz mezi 3 a 8 x ULN	Pokračujte v podávání pazopanibu s týdenními kontrolami jaterních funkcí, dokud se hladiny aminotransferáz nevrátí na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám.
Zvýšení aminotransferáz > 8 x ULN	Přerušete léčbu pazopanibem, dokud se hladiny aminotransferáz nevrátí na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám. Pokud je předpoklad, že možný prospěch ze znovuzahájení léčby pazopanibem převáží rizika hepatotoxicity, pak léčbu pazopanibem znovu zahajte sníženou dávkou 400 mg denně a jaterní testy provádějte každý týden po dobu 8 týdnů. Pokud po znovuzahájení léčby pazopanibem opět dojde ke zvýšení aminotransferáz > 3 x ULN, léčba pazopanibem má být trvale ukončena.
Zvýšení aminotransferáz > 3 x ULN současně se zvýšením bilirubinu > 2 x ULN	Trvale ukončete léčbu pazopanibem. Pacienti mají být monitorováni až do návratu na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám. Pazopanib je inhibítozem UGT1A1. U pacientů s Gilbertovým syndromem se může vyskytnout mírná, nepřímá (nekonjugovaná) hyperbilirubinémie. Pacienti s pouze mírnou nepřímou hyperbilirubinemií, se známým nebo suspektním Gilbertovým syndromem a se zvýšením ALT > 3 x ULN mají být léčeni podle doporučení uvedených pro samostatná zvýšení ALT.

Současné užívání pazopanibu a simvastatinu zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT (viz bod 4.5) a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování.

Hypertenze

V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, včetně nově diagnostikovaných symptomatických epizod zvýšení krevního tlaku (hypertenzní krize). Před zahájením léčby pazopanibem má být krevní tlak náležitě upraven. Pacienti mají být sledováni, zda se u nich neobjeví hypertenze časně po zahájení léčby (do jednoho týdne od zahájení léčby pazopanibem) a následně co nejčastěji, aby byla zajištěna kontrola krevního tlaku. Zvýšené hodnoty krevního tlaku (systolický krevní tlak ≥ 150 mm Hg nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg) se objevily časně v průběhu léčby (přibližně 40 % případů se objevilo do 9. dne a přibližně 90 % případů se objevilo v průběhu prvních 18 týdnů). Krevní tlak musí být monitorován a co nejdříve normalizován pomocí kombinace antihypertenzní léčby a úpravy dávky pazopanibu (přerušeni a opětovné zahájení podávání nižší dávky dle klinického posouzení) (viz body 4.2 a 4.8). Léčba pazopanibem má být ukončena v případě prokázané hypertenzní krize nebo pokud je hypertenze závažná a přetrvává i přes nasazení antihypertenzní léčby a snížení dávky pazopanibu.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS)

V souvislosti s užíváním pazopanibu byl hlášen výskyt PRES/RPLS. PRES/RPLS se může projevovat bolestí hlavy, hypertenzí, záchvaty, letargií, zmateností, slepotou a dalšími poruchami zraku a neurologickými poruchami a může být fatální. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji PRES/RPLS, má být léčba pazopanibem trvale ukončena.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

V souvislosti s užíváním pazopanibu bylo hlášeno ILD, které může být fatální (viz bod 4.8). Pacienti s plicními symptomy, které mohou svědčit o ILD/pneumonitidě, mají být monitorováni a podávání pazopanibu má být ukončeno u pacientů s rozvíjejícím se ILD nebo pneumonitidou.

Kardiální dysfunkce/srdeční selhání

U pacientů s již existující kardiální dysfunkcí je před zahájením léčby zapotřebí zvážit riziko a prospěch podávání pazopanibu. Bezpečnost a farmakokinetika pazopanibu nebyly studovány u pacientů se středně závažným až závažným srdečním selháním nebo pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) pod normálem.

V klinických studiích s pazopanibem se vyskytly případy kardiální dysfunkce, jako je městnavé srdeční selhání a snížení LVEF (viz bod 4.8). V randomizované studii srovnávající pazopanib a sunitinib u pacientů s RCC (VEG108844) bylo u pacientů prováděno měření LVEF ve výchozím stavu a následné měření LVEF. Dysfunkce myokardu se vyskytla u 13 % (47/362) pacientů v rameni s pazopanibem oproti 11 % (42/369) pacientů v rameni se sunitinibem. Městnavé srdeční selhání bylo pozorováno u 0,5 % pacientů v každém léčebném rameni. Městnavé srdeční selhání bylo hlášeno u 3 z 240 pacientů (1 %) v STS studii fáze III VEG110727. Snížení LVEF u pacientů, u nichž bylo provedeno měření po výchozím stavu a následné měření LVEF, bylo zaznamenáno u 11 % (15/140) ve skupině s pazopanibem oproti 3 % (1/39) ve skupině s placebem.

Rizikové faktory

13 z 15 pacientů ve skupině s pazopanibem v STS studii fáze III mělo zároveň hypertenzi, která mohla způsobit zhoršení kardiální dysfunkce u rizikových pacientů zvýšením srdečního afterloadu. 99 % pacientů (243/246) zařazeným do STS studie fáze III, včetně těchto 15 pacientů, byl podáván antracyklin. Předchozí terapie antracyklinem může být rizikovým faktorem kardiální dysfunkce.

Výsledek

U 4 z 15 pacientů došlo k plnému zotavení (v rozmezí 5 % proti výchozímu stavu) a u 5 došlo k částečnému zotavení (v rozmezí normálních hodnot, ale s > 5% rozdílem oproti výchozímu stavu). U 1 pacienta nedošlo k zotavení a u dalších 5 pacientů nebyly údaje z následného sledování k dispozici.

Léčba

U pacientů s významným snížením LVEF má být přerušeno podávání pazopanibu a/nebo snížení dávky kombinováno s léčbou hypertenze (pokud je přítomna, viz upozornění týkající se hypertenze výše) tak, jak je klinicky indikováno.

Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na výskyt klinických známek nebo příznaků městnavého srdečního selhání. U pacientů s rizikem kardiální dysfunkce je doporučeno provádět vyhodnocení LVEF na začátku léčby a dále v pravidelných intervalech.

Prodloužení QT intervalu a torsade de pointes

V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy prodloužení QT intervalu a torsade de pointes (viz bod 4.8). U pacientů s anamnézou prodloužení QT intervalu, u pacientů užívajících antiarytmika nebo další léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval, a u pacientů s preexistujícím relevantním srdečním onemocněním má být pazopanib podáván s opatrností. Při podávání pazopanibu se doporučuje provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů (tj. kalcium, magnezium, kalium) je třeba udržovat v rozmezí normálních hodnot.

Arteriální trombotické příhody

V klinických studiích s pazopanibem byly pozorovány infarkt myokardu, ischemie myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a tranzitorní ischemická ataka (viz bod 4.8). Byly pozorovány fatální případy. Pazopanib má být podáván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem trombotických

příhod nebo u pacientů s trombotickými příhodami v anamnéze. Pazopanib nebyl studován u pacientů, kteří měli tuto příhodu v předchozích 6 měsících. Rozhodnutí o léčbě má být založeno na zhodnocení prospěšnosti/rizika u každého jednotlivého pacienta.

Venózní tromboembolické příhody

V klinických studiích s pazopanibem se vyskytly žilní tromboembolické příhody včetně žilní trombózy a fatální plicní embolie. Byly zaznamenány jak v RCC, tak v STS studiích, ale incidence byla vyšší u populace s STS (5 %) než u populace s RCC (2 %).

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V klinických studiích s pazopanibem v monoterapii, v kombinaci s bevacizumabem a v kombinaci s topotekanem byla hlášena TMA (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji TMA, má být léčba pazopanibem trvale ukončena. Po ukončení léčby pazopanibem bylo pozorováno odeznění projevů TMA. Pazopanib není indikován k použití v kombinaci s jinými léčivými látkami.

Hemoragické příhody

V klinických studiích s pazopanibem byly hlášeny hemoragické příhody (viz bod 4.8). Vyskytly se fatální hemoragické příhody. Podávání pazopanibu pacientům s anamnézou hemoptýzy, cerebrálního krvácení nebo klinicky významného gastrointestinálního krvácení v průběhu posledních 6 měsíců nebylo studováno. Pazopanib má být podáván s opatrností u pacientů s významným rizikem krvácení.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysmata v anamnéze, se má před zahájením užívání pazopanibu toto riziko pečlivě zvážit.

Gastrointestinální (GI) perforace a píštěl

V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy GI perforace nebo píštěle (viz bod 4.8). Vyskytly se fatální případy perforací. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem GI perforace nebo vzniku píštělí s opatrností.

Hojení ran

Žádné formální studie účinku pazopanibu na hojení ran nebyly provedeny. Protože inhibitory VEGF (vascular endothelial growth factor - cévního endoteliálního růstového faktoru) mohou narušovat hojení ran, má být léčba pazopanibem ukončena alespoň 7 dní před plánovaným chirurgickým výkonem. Rozhodnutí o znovuzahájení léčby pazopanibem po chirurgickém výkonu má být založeno na klinickém zhodnocení dostatečného zhojení rány. Léčba pazopanibem má být u pacientů s dehiscencí rány přerušena.

Hypotyreóza

V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy (viz bod 4.8). Doporučuje se provést vstupní laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy a pacienti s hypotyreózou mají být před zahájením léčby pazopanibem léčeni podle standardních lékařských postupů. Všichni pacienti by při léčbě pazopanibem měli být pečlivě klinicky sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky dysfunkce štítné žlázy. Je třeba opakovaně a v souladu se standardní lékařskou praxí provádět laboratorní monitorování funkce štítné žlázy.

Proteinurie

V klinických studiích s pazopanibem byly hlášeny případy proteinurie. Doporučuje se provést vstupní a opakované vyšetření moči v průběhu léčby a pacienti mají být sledováni, zda u nich nedochází ke zhoršení proteinurie. U pacientů s nefrotickým syndromem má být léčba pazopanibem ukončena.

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS)

Výskyt TLS, včetně fatálních TLS, byl spojen s použitím pazopanibu (viz bod 4.8). Pacienti se zvýšeným rizikem TLS jsou pacienti s rychle rostoucími nádory, vysokou nádorovou náloží, renální dysfunkcí nebo dehydratací. Před zahájením léčby přípravkem Votrient mají být zvážena preventivní opatření, jako je léčba vysokých hladin kyseliny močové a intravenózní hydratace. Riziková pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni podle klinické indikace.

Pneumotorax

V klinických studiích s pazopanibem u pokročilého sarkomu měkkých tkání se vyskytly případy pneumotoraxu (viz bod 4.8). Pacienti léčení pazopanibem mají být pečlivě monitorováni pro výskyt známek a příznaků pneumotoraxu.

Pediatrická populace

Protože mechanismus účinku pazopanibu může závažně ovlivnit růst a vývoj orgánů během časného postnatálního vývoje u hlodavců (viz bod 5.3), nemá být pazopanib podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky.

Infekce

Byly hlášeny případy závažných infekcí (s neutropenií nebo bez neutropenie), v některých případech končící úmrtím.

Kombinace s jinými systémovými protinádorovými terapiemi

Klinické studie s pazopanibem v kombinaci s řadou dalších protinádorových léčiv (včetně např. pemetrexedu, lapatinibu nebo pembrolizumabu) byly ukončeny předčasně kvůli obavám ze vzrůstající toxicity a/nebo mortality a bezpečná a účinná dávka této kombinace nebyla v uvedených režimech stanovena.

Těhotenství

Preklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud je pazopanib podáván v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby pazopanibem, je nutné pacientce vysvětlit možná rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby se v průběhu léčby pazopanibem vyvarovaly otěhotnění (viz bod 4.6).

Interakce

Vzhledem k možnému riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinu P (P-gp) nebo BCRP (breast cancer resistance protein) (viz bod 4.5). Je třeba zvážit nasazení takových alternativních souběžně podávaných léčivých přípravků, které mají nulový nebo minimální potenciál inhibovat CYP3A4, P-gp nebo BCRP.

Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžného podávání induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Při souběžné léčbě ketokonazolem byly pozorovány případy hyperglykemie.

Protože pazopanib je inhibitor UGT1A1, je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.5).

V průběhu léčby pazopanibem je nutné nepít grapefruitový džus (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na pazopanib

Studie *in vitro* naznačují, že oxidativní metabolismus pazopanibu v lidských jaterních mikrozomech je zprostředkován primárně CYP3A4, s malým podílem CYP1A2 a CYP2C8. Proto mohou metabolismus pazopanibu ovlivňovat inhibitory i induktory CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je substrátem CYP3A4, P-gp a BCRP.

Současné podávání pazopanibu (400 mg jednou denně) a silného inhibitoru CYP3A4 a P-gp, ketokonazolu (400 mg jednou denně), po dobu 5 po sobě jdoucích dní vedlo k 66% zvýšení průměrné $AUC_{(0-24)}$ a 45% zvýšení průměrné C_{max} pazopanibu v porovnání s podáváním samotného pazopanibu (400 mg jednou denně po 7 dní). Porovnání farmakokinetických parametrů pazopanibu C_{max} (rozsah 27,5 až 58,1 $\mu\text{g/ml}$) a $AUC_{(0-24)}$ (rozsah 48,7 až 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) po podání 800 mg samotného pazopanibu a po podání 400 mg pazopanibu plus 400 mg ketokonazolu (průměrná C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, průměrná $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) ukázalo, že v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A4 a P-gp vede snížení dávky pazopanibu na 400 mg jednou denně u většiny pacientů k systémové expozici srovnatelné s expozicí pozorovanou po podání 800 mg samotného pazopanibu jednou denně. U některých pacientů však může být systémová expozice vyšší, než jaká je pozorována po podání 800 mg samotného pazopanibu.

Při společném podání pazopanibu s dalšími silnými inhibitory ze skupiny CYP3A4 (např. itraconazol, klarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol) může dojít ke zvýšení koncentrace pazopanibu. Grapefruitový džus obsahuje inhibitor CYP3A4 a může rovněž zvyšovat plazmatické koncentrace pazopanibu.

Podání 1500 mg lapatinibu (substrát a slabý inhibitor CYP3A4 a P-gp a silný inhibitor BCRP) s 800 mg pazopanibu vedlo k přibližně 50% až 60% zvýšení průměrné $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu v porovnání s podáním 800 mg pazopanibu samotného. Na zvýšení expozice pazopanibu se pravděpodobně podílela inhibice P-gp a/nebo BCRP lapatinibem.

Společné podání pazopanibu s inhibitorem CYP3A4, P-gp a BCRP, jako je např. lapatinib, povede ke zvýšení plazmatických koncentrací pazopanibu. Společné podání se silnými inhibitory P-gp nebo BCRP může rovněž ovlivnit expozici a distribuci pazopanibu, včetně distribuce do centrálního nervového systému (CNS).

Pazopanib nemá být podáván současně se silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Pokud k léčbě silným inhibitorem CYP3A4 není dostupná alternativa akceptovatelná z lékařského hlediska, má být po dobu současného podávání dávka pazopanibu snížena na 400 mg denně. V takovém případě mají být pečlivě sledovány nežádoucí reakce, a pokud jsou pozorovány nežádoucí účinky, které mohou souviset s léčivou látkou, může být zváženo další snížení dávky.

Je třeba se vyvarovat kombinace se silnými inhibitory P-gp nebo BCRP, nebo se doporučuje zvolit alternativní souběžně podávané léčivé přípravky, které mají nulový nebo minimální potenciál

inhibovat P-gp nebo BCRP.

Induktory CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktory CYP3A4, jako je např. rifampicin, mohou snižovat plazmatické koncentrace pazopanibu. Společné podávání pazopanibu se silnými induktory P-gp nebo BCRP může ovlivňovat expozici a distribuci pazopanibu, včetně distribuce do CNS. Je proto doporučeno zvolit alternativní souběžnou medikaci s nulovým nebo minimálním potenciálem indukovat enzymy nebo transportní systémy.

Účinky pazopanibu na jiné léčivé přípravky

Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že pazopanib inhibuje enzymy CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1. Možná indukce CYP3A4 u člověka byla prokázána v testu *in vitro* s PXR. Klinické farmakologické studie s dávkou 800 mg pazopanibu jednou denně prokázaly, že pazopanib nemá u pacientů s karcinomem klinicky významné účinky na farmakokinetiku kofeinu (zkušební substrát CYP1A2), warfarinu (zkušební substrát CYP2C9) ani omeprazolu (zkušební substrát CYP2C19). Pazopanib měl za následek přibližně 30% zvýšení střední AUC a $C_{\max}$ midazolamu (zkušební substrát CYP3A4) a 33% až 64% zvýšení poměru koncentrací dextromethorfanu k dextrorfanu v moči po perorálním podání dextromethorfanu (zkušební substrát CYP2D6). Společné podávání pazopanibu 800 mg jednou denně a paklitaxelu 80 mg/m² (substrát CYP3A4 a CYP2C8) jednou týdně vedlo k střednímu zvýšení AUC paklitaxelu o 26 % a $C_{\max}$ paklitaxelu o 31 %.

Na základě hodnot IC_{50} *in vitro* a plazmatické $C_{\max}$ *in vivo* lze usoudit, že metabolity pazopanibu GSK1268992 a GSK1268997 se mohou podílet na čistém inhibičním účinku pazopanibu vůči BCRP. Kromě toho nemůže být vyloučena inhibice BCRP a P-gp pazopanibem v gastrointestinálním traktu. Pokud je pazopanib podáván společně s dalšími perorálními substráty BCRP a P-gp, je třeba postupovat s opatrností.

In vitro pazopanib inhibuje lidské organické aniontové transportní polypeptidy (OATP1B1). Nelze vyloučit, že pazopanib bude ovlivňovat farmakokinetiku substrátů OATP1B1 (např. statinů, viz „Účinky současného užívání pazopanibu a simvastatinu“ níže).

Pazopanib je *in vitro* inhibitorem enzymu uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1). Účinný metabolit irinotekanu, SN-38, je substrátem enzymů OATP1B1 a UGT1A1. Podávání 400 mg pazopanibu jednou denně zároveň s 250 mg/m² cetuximabu a 150 mg/m² irinotekanu vedlo k přibližně 20% zvýšení systémové expozice SN-38. Pazopanib může mít větší vliv na dispozici SN-38 u osob s polymorfismem UGT1A1*28 než u osob s divokou (wild type) alelou. Podle genotypu UGT1A1 však nebylo vždy možné předpovědět vliv pazopanibu na dispozici SN-38. Při současném podávání pazopanibu a substrátů UGT1A1 je třeba postupovat s opatrností.

Účinky současného užívání pazopanibu a simvastatinu

Současné užívání pazopanibu a simvastatinu zvyšuje výskyt zvýšené hladiny ALT. Výsledky metaanalýz souhrnných údajů z klinických studií s pazopanibem ukazují, že zvýšení ALT > 3 x ULN bylo hlášeno u 126/895 (14 %) pacientů, kteří neužívali statiny, v porovnání s 11/41 (27 %) pacientů, kteří užívali zároveň simvastatin ($p = 0,038$). Jestliže u pacienta užívajícího zároveň simvastatin dojde ke zvýšení hladiny ALT, je zapotřebí postupovat podle pokynů týkajících se dávkování pazopanibu a léčbu simvastatinem ukončit (viz bod 4.4). Také současné užívání pazopanibu a jiných statinů má probíhat s opatrností, protože v současné době není k dispozici dostatek údajů, které by umožnily vyhodnotit jejich vliv na hladiny ALT. Nelze vyloučit, že pazopanib ovlivňuje farmakokinetiku jiných statinů (např. atorvastatinu, fluvastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu).

Účinky jídla na pazopanib

Podávání pazopanibu s tučným nebo méně tučným jídlem vede k přibližně 2násobnému zvýšení AUC a $C_{\max}$. Proto by pazopanib měl být podáván alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Léčivé přípravky zvyšující žaludeční pH

Současné podávání pazopanibu s esomeprazolem snižuje biologickou dostupnost pazopanibu přibližně o 40 % (AUC a C_{max}). Je zapotřebí se vyhnout souběžnému podávání pazopanibu s léky zvyšujícími žaludeční pH. Pokud je z lékařského hlediska nezbytné současné podávání pazopanibu s inhibitory protonové pumpy (proton-pump inhibitor, PPI), doporučuje se užívat dávku pazopanibu nalačno jednou denně večer společně s dávkou PPI. Pokud je z lékařského hlediska nezbytné současné podávání pazopanibu s antagonistou H_2 -receptoru, má být pazopanib užit nalačno nejméně 2 hodiny před užitím nebo nejméně 10 hodin po užití dávky antagonisty H_2 -receptoru. Pazopanib má být podán nejméně 1 hodinu před podáním nebo 2 hodiny po podání krátkodobě působících antacid. Doporučení týkající se současného podávání PPI a antagonistů H_2 -receptoru vycházejí z fyziologického posouzení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství/Antikoncepce u mužů a žen

Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Pokud je pazopanib podáván v průběhu těhotenství, nebo pokud pacientka během podávání pazopanibu otěhotní, je potřeba jí vysvětlit možné riziko pro plod.

Ženy ve fertilním věku by měly být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu užívaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění.

Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasektomii) musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání pazopanibu a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu, aby těhotné partnerky a partnerky v reprodukčním věku uchránili od možného vystavení léku.

Kojení

Bezpečnost pazopanibu v průběhu kojení nebyla stanovena. Není známo, zda se pazopanib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. O vylučování pazopanibu do mateřského mléka u zvířat nejsou k dispozici žádné údaje. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. V průběhu léčby pazopanibem by mělo být kojení přerušeno.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují, že fertilita samců a samic může být léčbou pazopanibem ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Votrient nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Škodlivý účinek na tyto činnosti nelze z farmakologie pazopanibu předem určit. Při posuzování pacientovy schopnosti provádět úkony, které vyžadují rozhodovací, motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků pazopanibu. Pacienti by neměli řídit a obsluhovat stroje, pokud pociťují závrať, jsou unavení nebo slabí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V celkovém hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti pazopanibu (celkem $n = 1149$) u subjektů s RCC byly hodnoceny souhrnné údaje z pivotní studie RCC (VEG105192, $n = 290$), rozšířené studie (VEG107769, $n = 71$), podpůrné studie fáze II (VEG102616, $n = 225$) a randomizované, otevřené

studie fáze III s paralelními skupinami k prokázání non-inferiority (VEG108844, n = 557) (viz bod 5.1).

V celkovém hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti pazopanibu (celková populace pro hodnocení bezpečnosti n = 382) u subjektů s STS byly hodnoceny souhrnné údaje z pivotní STS studie (VEG110727, n = 369) a podpůrné studie fáze II (VEG20002, n = 142) (viz bod 5.1).

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky zaznamenanými v RCC nebo STS studiích byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie myokardu, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení QT intervalu, torsade de pointes a plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení. Všechny tyto nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % léčených pacientů. Další významné závažné nežádoucí účinky zaznamenané v STS studiích zahrnovaly žilní tromboembolické příhody, dysfunkci levé komory a pneumotorax.

Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí a které pravděpodobně souvisely s léčbou pazopanibem zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, střevní perforaci nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (které se objevily alespoň u 10 % pacientů) jakéhokoli stupně v RCC a STS studiích byly: průjem, změna barvy vlasů, hypopigmentace kůže, exfoliativní vyrážka, hypertenze, nauzea, bolest hlavy, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, stomatitida, snížení tělesné hmotnosti, bolest, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy.

Nežádoucí účinky všech stupňů, které byly hlášeny u pacientů s RCC a STS nebo v průběhu postmarketingového sledování, jsou shrnuty níže podle MedDRA tříd orgánových systémů, frekvence a stupně závažnosti. Pro stanovení frekvence byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Kategorie byly určeny podle absolutní frekvence z údajů v klinických studiích. Vyhodnoceny byly rovněž postmarketingové údaje týkající se bezpečnosti a snášenlivosti získané v rámci všech klinických studií a ze spontánních hlášení. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky stejné frekvence řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 Nežádoucí účinky související s léčbou přípravkem hlášené ve studiích RCC (n = 1149) nebo během postmarketingového období

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace	Časté	Infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) [†]	není známo	není známo	není známo
	Méně časté	Infekce dásní	1 (< 1 %)	0	0
		Infekční peritonitida	1 (< 1 %)	0	0
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Nádorová bolest	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropenie	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopenie	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Méně časté	Polycytemie	6 (0,03 %)	1	0
	Vzácné	Trombotická mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu)†	není známo	není známo	není známo
Endokrinní poruchy	Časté	Hypotyreóza	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Časté	Hypofosfatemie	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehydratace	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Méně časté	Hypomagnezemie	10 (< 1 %)	0	0
	Není známo	Syndrom nádorového rozpadu*	není známo	není známo	není známo
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie	30 (3 %)	0	0
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolest hlavy	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Časté	Závrať	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargie	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestezie	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Periferní senzorická neuropatie	17 (1 %)	0	0
	Méně časté	Hypestezie	8 (< 1 %)	0	0
		Tranzitorní ischemická ataka	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Somnolence	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Cerebrovaskulární příhoda	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Ischemická cévní mozková příhoda	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Vzácné	Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie / syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie†	není známo	není známo	není známo
Poruchy oka	Časté	Rozostřené vidění	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Méně časté	Odchlípení sítnice†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Trhlina v sítnici†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Změna barvy řas	4 (< 1 %)	0	0
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie	6 (< 1 %)	0	0
		Infarkt myokardu	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Kardiální dysfunkce ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ischemie myokardu	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Návaly horka	16 (1 %)	0	0
		Žilní tromboembolická příhoda [§]	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Návaly horka se zrudnutím	12 (1 %)	0	0
	Méně časté	Hypertenzní krize	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Krvácení	1 (< 1 %)	0	0
	Vzácné	Aneurysmata a arteriální disekce†	není známo	není známo	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Epistaxe	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysfonie	48 (4 %)	0	0
		Dyspnoe	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hemoptýza	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Méně časté	Výtok z nosu	8 (< 1 %)	0	0
		Plicní krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumotorax	1 (< 1 %)	0	0
	Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění/pneumoniti da†	není známo	není známo	není známo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Nauzea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Zvracení	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Bolest břicha ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Časté	Stomatitida	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsie	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Flatulence	43 (4 %)	0	0
		Abdominální distenze	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Vředy v ústech	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Sucho v ústech	27 (2 %)	0	0
		Pankreatitida	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Rektální krvácení	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Méně časté	Hematochezie	6 (< 1 %)	0	0
		Gastrointestinální krvácení	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Melena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Zvýšená střevní peristaltika	3 (< 1 %)	0	0
		Anální krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Perforace tlustého střeva	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Krvácení v ústech	2 (< 1 %)	0	0
		Krvácení do horního gastrointestinálního traktu	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Enterokutánní píštěl	1 (< 1 %)	0	0
		Hematemeza	1 (< 1 %)	0	0
		Krvácení z hemoroidů	1 (< 1 %)	0	0
		Perforace ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Jícnové krvácení	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneální krvácení	1 (< 1 %)	0	0

Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Porucha jaterních funkcí	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Hepatotoxicita	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Méně časté	Ikterus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Poškození jater způsobené léky	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Jaterní selhání†	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Změna barvy vlasů	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Syndrom palmoplantární erythrodysestezie	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopecie	130 (11 %)	0	0
		Vyrážka	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Hypopigmentace kůže	52 (5 %)	0	0
		Suchá kůže	50 (4 %)	0	0
		Pruritus	29 (3 %)	0	0
		Erytém	25 (2 %)	0	0
		Depigmentace kůže	20 (2 %)	0	0
		Hyperhidróza	17 (1 %)	0	0
	Méně časté	Poruchy nehtů	11 (< 1 %)	0	0
		Exfoliace kůže	10 (< 1 %)	0	0
		Fotosenzitivní reakce	7 (< 1 %)	0	0
		Erytematózní vyrážka	6 (< 1 %)	0	0
		Poruchy kůže	5 (< 1 %)	0	0
		Makulární vyrážka	4 (< 1 %)	0	0
		Svědící vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
		Vezikulární vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
		Generalizovaný pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Generalizovaná vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
		Papulózní vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
		Plantární erytém	1 (< 1 %)	0	0
		Kožní vřed†	není známo	není známo	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Artralgie	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Myalgie	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Svalové spasmy	25 (2 %)	0	0
	Méně časté	Muskuloskeletální bolest	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Proteinurie	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Méně časté	Krvácení do močových cest	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Menoragie	3 (< 1 %)	0	0
		Vaginální krvácení	3 (< 1 %)	0	0
		Metroragie	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zánět sliznic	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Astenie	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Otok ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolest na hrudi	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Méně časté	Zimnice	4 (< 1 %)	0	0
		Onemocnění sliznice	1 (< 1 %)	0	0

Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení hladiny ALT	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Zvýšení hladiny AST	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Časté	Snížení tělesné hmotnosti	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Zvýšení lipázy	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Snížení počtu bílých krvinek ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Zvýšení TSH v krvi	36 (3 %)	0	0
		Zvýšení hladiny amylázy	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Zvýšení GMT	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Zvýšení krevního tlaku	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Zvýšení urey v krvi	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormální výsledky vyšetření jaterních funkcí	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Méně časté	Zvýšení hladin jaterních enzymů	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Pokles hladiny glukózy v krvi		7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Prodloužení QT intervalu		7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Zvýšení hladin aminotransferáz		7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Abnormální výsledky vyšetření funkce štítné žlázy		3 (< 1 %)	0	0
	Zvýšení diastolického krevního tlaku		2 (< 1 %)	0	0
	Zvýšení systolického krevního tlaku		1 (< 1 %)	0	0

†Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené během postmarketingového období (spontánní hlášení a hlášení závažných nežádoucích účinků ze všech klinických studií s pazopanibem).

*Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené pouze během postmarketingového období. Četnost nelze z dostupných údajů určit.

Následující termíny byly sloučeny:

^a Bolest břicha, bolest v epigastriu a bolest v hypogastriu

^b Otok, periferní otok, otok oka, lokalizovaný otok a otok obličeje

^c Dysgeuzie, ageuzie a hypogeuzie

^d Snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu neutrofilů a snížení počtu leukocytů

^e Snížení chuti k jídlu a anorexie

^f Kardiální dysfunkce, dysfunkce levé komory, srdeční selhání a restriktivní kardiomyopatie

^g Žilní tromboembolická příhoda, hluboká žilní trombóza, plicní embolie a trombóza

Neutropenie, trombocytopenie a syndrom palmoplantární erytrodysestezie byly častěji pozorovány u pacientů východoasijského původu.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky související s léčbou přípravkem hlášené ve studiích STS (n = 382) nebo během postmarketingového období

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace	Časté	Infekce dásní	4 (1 %)	0	0
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi časté	Nádorová bolest	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Leukopenie	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocytopenie	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenie	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Méně časté	Trombotická mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolytického uremického syndromu) [†]	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Endokrinní poruchy	Časté	Hypotyreóza	18 (5 %)	0	0
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminemie ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratace	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Méně časté	Hypomagnezemie	1 (< 1 %)	0	0
	Není známo	Syndrom nádorového rozpadu*	není známo	není známo	není známo
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie	79 (21 %)	0	0
		Bolest hlavy	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periferní senzorická neuropatie	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Závrať	15 (4 %)	0	0
	Méně časté	Somnolence	3 (< 1 %)	0	0
		Parestezie	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy oka	Časté	Cévní mozková příhoda	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozostřené vidění	15 (4 %)	0	0
		Kardiální dysfunkce ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Dysfunkce levé komory	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Bradykardie	4 (1 %)	0	0	0
Cévní poruchy	Méně časté	Infarkt myokardu	1 (< 1 %)	0	0
	Velmi časté	Hypertenze	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Časté	Žilní tromboembolické příhody ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Návaly horka	12 (3 %)	0	0
		Návaly horka se zrudnutím	4 (1 %)	0	0
	Méně časté	Krvácení	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Vzácné	Aneurysmata a arteriální disekce	není známo	není známo	není známo

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Epistaxe	22 (6 %)	0	0
		Dysfonie	20 (5 %)	0	0
		Dyspnoe	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Kašel	12 (3 %)	0	0
		Pneumotorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Škytavka	4 (1 %)	0	0
		Plicní krvácení	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Méně časté	Orofaryngeální bolest	3 (< 1 %)	0	0
		Bronchiální krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Výtok z nosu	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoptýza	1 (< 1 %)	0	0
	Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida†	není známo	není známo	není známo
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Nauzea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Zvracení	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Bolest břicha ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatitida	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Abdominální distenze	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Sucho v ústech	14 (4 %)	0	0
		Dyspepsie	12 (3 %)	0	0
		Krvácení z úst	5 (1 %)	0	0
		Flatulence	5 (1 %)	0	0
		Anální krvácení	4 (1 %)	0	0
	Méně časté	Gastrointestinální krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Rektální krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Enterokutánní píštěl	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Žaludeční krvácení	1 (< 1 %)	0	0
		Melena	2 (< 1 %)	0	0
		Jícnové krvácení	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Peritonitida	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneální krvácení	1 (< 1 %)	0	0
		Krvácení do horního gastrointestinálního traktu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Perforace ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Porucha jaterních funkcí	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Není známo	Jaterní selhání*	není známo	není známo	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Změna barvy vlasů	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentace kůže	80 (21 %)	0	0
		Exfoliativní vyrážka	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Alopecie	30 (8 %)	0	0
		Poruchy kůže ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Suchá kůže	21 (5 %)	0	0
		Hyperhidróza	18 (5 %)	0	0
		Poruchy nehtů	13 (3 %)	0	0
		Pruritus	11 (3 %)	0	0
		Erytém	4 (1 %)	0	0
	Méně časté	Kožní vřed	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
		Papulózní vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
		Fotosenzitivní reakce	1 (< 1 %)	0	0
		Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	2 (< 1 %)	0	0

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Muskuloskeletální bolest	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Myalgie	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Svalové spazmy	8 (2 %)	0	0
	Méně časté	Artralgie	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Proteinurie	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální krvácení	3 (< 1 %)	0	0
		Menoragie	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Otok ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolest na hrudi	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Třesavka	10 (3 %)	0	0
	Méně časté	Zánět sliznic ^c	1 (< 1 %)	0	0
		Astenie	1 (< 1 %)	0	0
Vyšetření^h	Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Časté	Abnormální výsledky vyšetření uší, nosu a krku ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Zvýšení hladiny ALT	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Abnormální cholesterol v krvi	6 (2 %)	0	0
		Zvýšení hladiny AST	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Zvýšení hladiny GMT	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Méně časté	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	2 (< 1 %)	0	0
		Zvýšení hladiny AST	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Zvýšení hladiny ALT	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Snížení počtu trombocytů	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Prodloužení QT na EKG	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† Nežádoucí účinek v souvislosti s léčbou hlášen v postmarketingovém období (spontánní hlášení a závažné nežádoucí účinky ze všech klinických studií s pazopanibem).

*Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené pouze během postmarketingového období. Četnost nelze z dostupných údajů určit.

Následující termíny byly sloučeny:

^a Bolest břicha, bolest v epigastriu a gastrointestinální bolest

^b Otok, periferní otok a otok očních víček

^c Většina těchto případů byl syndrom palmoplantární erytrodysestezie

^d Žilní tromboembolické příhody – zahrnují termíny hluboká žilní trombóza, plicní trombóza a trombóza

^e Většina těchto případů popisuje mukozitidu

^f Četnost vychází z tabulek laboratorních hodnot ze studie VEG110727 (N = 240). Tyto nežádoucí účinky byly zkoušejícími hlášeny méně často, než vyplývá z tabulek laboratorních hodnot.

^g Případy kardiální dysfunkce – zahrnují dysfunkci levé komory, srdeční selhání a restriktivní kardiomyopatii

^h Četnost vychází z hlášení nežádoucích účinků zkoušejícími. Abnormální laboratorní výsledky byly jako nežádoucí účinky hlášeny zkoušejícími méně často než vyplývá z tabulek laboratorních hodnot.

Neutropenie, trombocytopenie a syndrom palmoplantární erytrodysestezie byly častěji pozorovány u pacientů východoasijského původu.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl na základě údajů od 44 pediatrických pacientů ze studie fáze I ADVL0815 a 57 pediatrických pacientů ze studie fáze II PZP034X2203 (viz bod 5.1) podobný jako v případě pazopanibu u dospělých ve schválených indikacích.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl pazopanib hodnocen v dávkách až do 2000 mg. Únava stupně 3 (toxická limitující dávka) a hypertenze stupně 3 byly pozorovány každá u 1 ze 3 pacientů, kterým byly podávány denní dávky 2000 mg, respektive 1000 mg.

Pro předávkování pazopanibem není k dispozici žádné specifické antidotum. Léčba předávkování by měla zahrnovat obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, jiné inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX03

Mechanismus účinku

Pazopanib je perorálně podáváný, silný inhibitor tyrosinkinázy, působící na více cílových místech (tyrosine kinase inhibitor, TKI), na receptorech pro vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor receptors) VEGFR-1, -2 a -3, jako inhibitor destičkového růstového faktoru (platelet-derived growth factor) PDGFR- α a - β a receptoru pro SCF (stem cell factor) (c-KIT) s hodnotami IC₅₀ 10, 30, 47, 71, 84, respektive 74 nmol. V preklinických hodnoceních inhiboval pazopanib (v závislosti na dávce) ligandem indukovanou autofosforylaci receptorů VEGFR-2, c-Kit a PDGFR- β v buňkách. *In vivo* inhibuje pazopanib fosforylaci VEGFR-2 indukovanou VEGF v plicích u myši, angiogenezi u různých zvířecích modelů a růst mnohočetných lidských nádorových xenograftů u myši.

Farmakogenomika

Ve farmakogenetické metaanalýze údajů z 31 klinických studií, ve kterých byl podáván pazopanib buď v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými léčivy, se vyskytla zvýšená hladina ALT > 5 x ULN (NCI CTC stupeň 3) u 19 % nositelů alely HLA-B*57:01 a u 10 % pacientů bez této alely. V tomto souboru bylo 133 z 2235 (6 %) pacientů nositelem alely HLA-B*57:01 (viz bod 4.4).

Klinické studie

Karcinom ledviny (RCC)

Bezpečnost a účinnost pazopanibu u RCC byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii. Pacienti (N = 435) s lokálně pokročilým a/nebo metastazujícím RCC byli rozděleni do skupiny s pazopanibem v dávce 800 mg jednou denně nebo s placebem. Primárním cílem studie bylo zhodnocení a porovnání dvou ramen léčby, pokud jde o přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), a hlavním sekundárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (overall survival, OS). Další cílové parametry hodnotily celkovou míru odpovědi a trvání odpovědi.

Z celkového počtu 435 pacientů v této studii bylo 233 pacientů dříve neléčených a 202 pacientů bylo v druhé linii léčby, kteří již podstoupili jednu předchozí léčbu na bázi IL-2 nebo INF α . Výkonnostní stav (performance status dle ECOG) byl mezi skupinou s pazopanibem a placebem podobný

(ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Většina pacientů byla ve skupině s nízkým rizikem (39 %) nebo středním rizikem (54 %) podle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/prognostických faktorů podle Motzera. Všichni pacienti měli nádor histologicky tvořený světlými buňkami (clear cell) nebo s převahou světlých buněk. Přibližně polovina ze všech pacientů měla onemocněním postižené 3 nebo více orgánů a většina pacientů měla na počátku léčby metastatická ložiska v plicích (74 %) a/nebo lymfatických uzlinách (54 %).

V obou ramenech byl podobný poměr pacientů dosud neléčených a již dříve léčených cytokiny (53 % a 47 % v rameni s pazopanibem, 54 % a 46 % v rameni s placebem). V podskupině již dříve léčené cytokiny podstoupila většina pacientů (75 %) předchozí léčbu interferony.

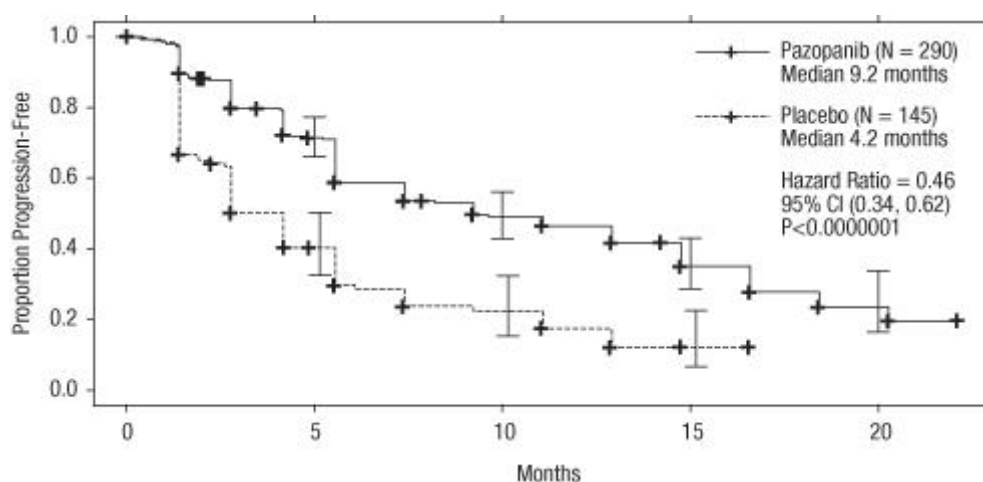
V obou ramenech byl podobný poměr pacientů s předchozí nefrektomií (89 % ve skupině s pazopanibem a 88 % ve skupině s placebem) a/nebo s předchozí radioterapií (22 % ve skupině s pazopanibem a 15 % ve skupině s placebem).

Primární analýza primárního cílového parametru PFS je založena na hodnocení onemocnění nezávislým radiologickým vyšetřením v celé studijní populaci (dosud neléčení pacienti a pacienti dříve léčení cytokiny).

Tabulka 4 Celkové výsledky účinnosti při RCC na základě nezávislého hodnocení (VEG105192)

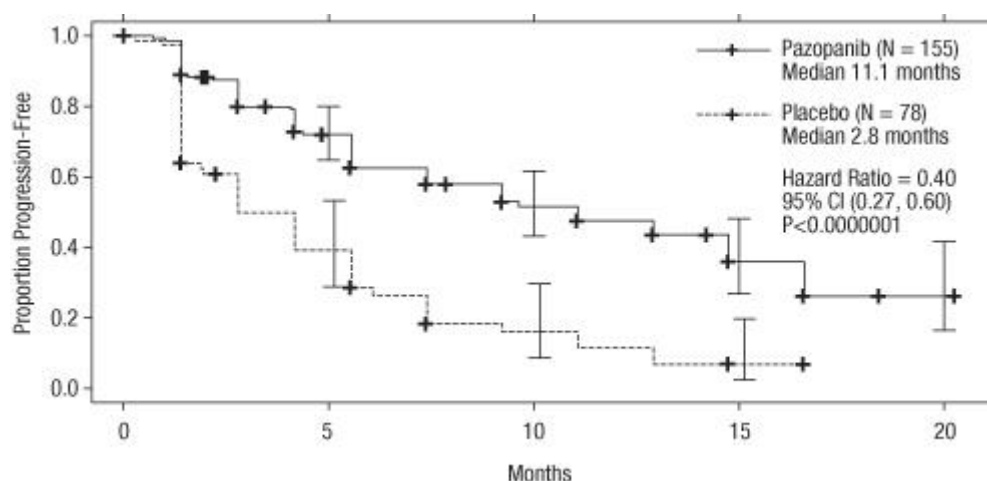
Cílové parametry/Studijní populace	Pazopanib	Placebo	HR (95% IS)	Hodnota p (jednostranná)
PFS				
Celková* ITT	n = 290	n = 145		
Medián (měsíce)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,0000001
Míra odpovědi % (95% IS)	n = 290 30 (25,1;35,6)	n = 145 3 (0,5; 6,4)	–	< 0,001
HR = Relativní riziko (hazard ratio); ITT = Intent to treat; PFS = přežití bez progresu (progression-free survival). * - Populace dříve neléčená a dříve léčená cytokiny.				

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresu podle nezávislého hodnocení u celkové populace (populace dosud neléčená a již dříve léčená cytokiny) (VEG105192)



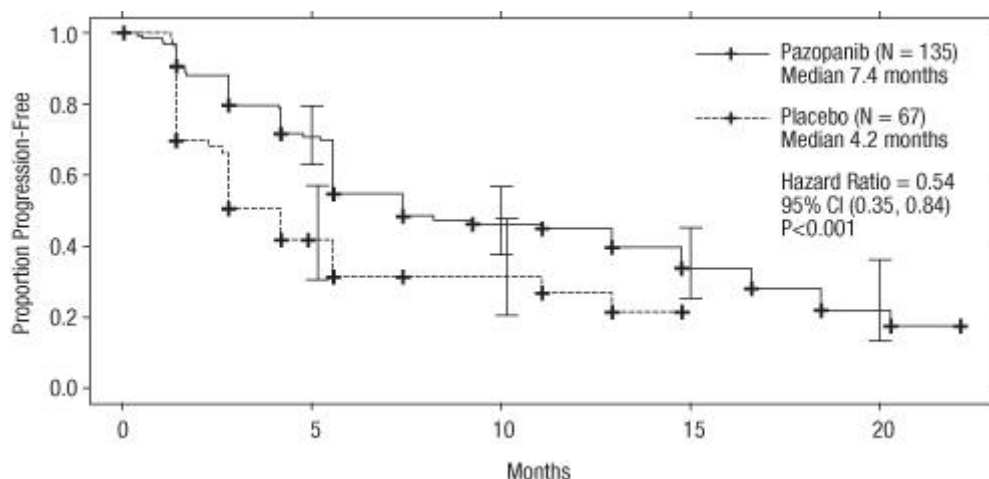
Osa x; Měsíce, osa y; Podíl pacientů bez progresu, Pazopanib ---- (N = 290) Medián 9,2 měsíce; Placebo - - - - (N = 145) Medián 4,2 měsíce; Relativní riziko = 0,46, 95% interval spolehlivosti (0,34; 0,62), P < 0,0000001.

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce podle nezávislého hodnocení u populace dříve neléčených pacientů (VEG105192)



Osa x; Měsíce, osa y; Podíl pacientů bez progresce, Pazopanib ---- (N = 155) Medián 11,1 měsíce; Placebo - - - - (N = 78) Medián 2,8 měsíce; Relativní riziko = 0,40, 95% interval spolehlivosti (0,27; 0,60), $P < 0,0000001$.

Obrázek 3 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce podle nezávislého hodnocení u populace dříve léčené cytokiny (VEG105192)



Osa x; Měsíce, osa y; Podíl pacientů bez progresce, Pazopanib ---- (N = 135) Medián 7,4 měsíce; Placebo - - - - (N = 67) Medián 4,2 měsíce; Poměr rizik = 0,54, 95% interval spolehlivosti (0,35, 0,84), $P < 0,001$.

Podle nezávislého hodnocení byl u pacientů, kteří odpovídali na léčbu, medián doby k dosažení odpovědi 11,9 týdnů a medián trvání odpovědi 58,7 týdnů (VEG105192).

Medián celkového přežití (overall survival, OS), stanovený analýzou finálního přežití specifikovanou v protokolu, byl 22,9 měsíce u pacientů randomizovaných do větve s pazopanibem a 20,5 měsíce u pacientů randomizovaných do větve s placebem [HR = 0,91 (95% IS: 0,71; 1,16; $p = 0,224$)]. Výsledky OS mohou být zkreslené, protože 54 % pacientů zařazených do větve s placebem dostalo rovněž pazopanib v pokračovací fázi této studie po progresi onemocnění. 66 % pacientů zařazených do větve s placebem, oproti 30 % pacientů zařazených do větve s pazopanibem, dostalo po ukončení studie další léčbu.

V dotaznících kvality života (EORTC QLQ-C30 a EuroQoL EQ-5D) nebyl mezi léčebnými skupinami pozorován žádný statisticky významný rozdíl.

Podle nezávislého hodnocení byla ve fázi II této studie zahrnuti 225 pacientů s lokálně relabujícím nebo metastazujícím renálním karcinomem ze světlých buněk (clear cell RCC) objektivní míra odpovědi 35 % a medián trvání odpovědi 68 týdnů. Medián PFS byl 11,9 měsíců.

Bezpečnost, účinnost a kvalita života při podávání pazopanibu versus při podávání sunitinibu byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze III s paralelními skupinami k prokázání non-inferiority (VEG108844).

Ve studii VEG108844 byli pacienti (n = 1110) s lokálně pokročilým a/nebo metastazujícím RCC, kteří nedostávali předchozí systémovou léčbu, randomizováni buď do ramene, ve kterém dostávali pazopanib v dávce 800 mg jednou denně nepřetržitě, nebo do ramene, ve kterém dostávali sunitinib v dávce 50 mg jednou denně v 6týdenních cyklech sestávajících ze 4 týdnů léčby následovaných 2 týdny bez léčby.

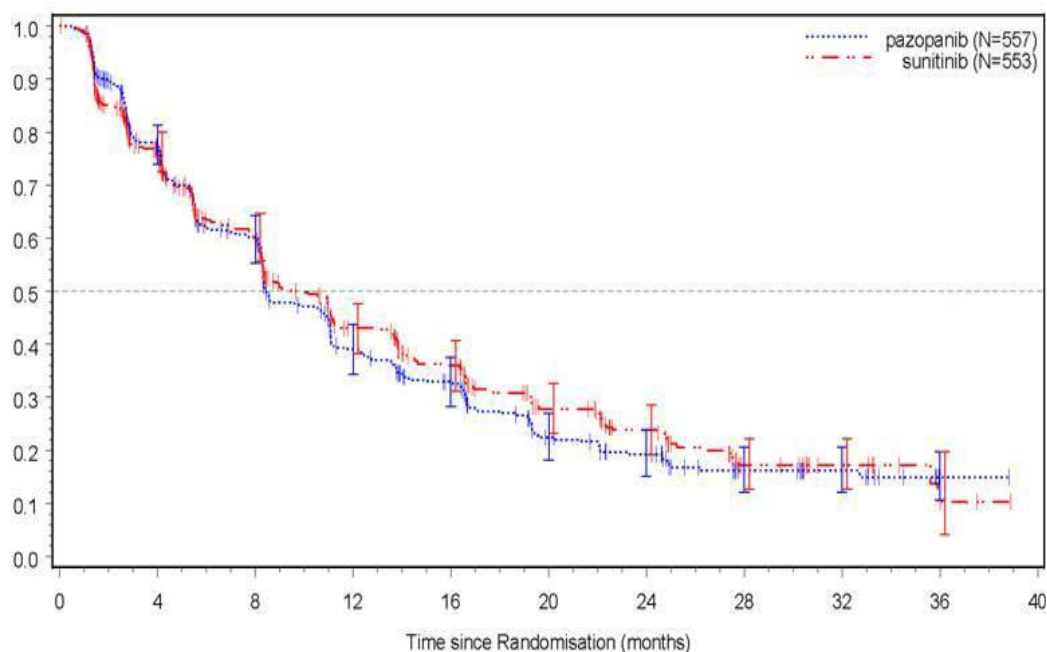
Primárním cílem této studie bylo vyhodnotit a porovnat PFS u pacientů léčených pazopanibem oproti pacientům léčeným sunitinibem. Demografické charakteristiky byly v obou ramenech obdobné. Charakteristiky onemocnění při úvodním stanovení diagnózy a při screeningu byly vyrovnané mezi oběma rameny, většina pacientů měla nádor histologicky tvořený světlými buňkami (clear cell) a onemocnění stupně IV.

Ve studii VEG108844 bylo dosaženo primárního cíle ve vztahu k PFS a studie prokázala, že pazopanib není horší než sunitinib, přičemž horní hranice 95% IS relativního rizika (HR) byla nižší než hranice non-inferiority 1,25 stanovená v protokolu. Celkové výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Celkové výsledky účinnosti (VEG108844)

Cíl	Pazopanib n = 557	Sunitinib n = 553	HR (95% IS)
PFS			
Celkový Medián (měsíce) (95% IS)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Celkové přežití			
Medián (měsíce) (95% IS)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = relativní riziko (Hazard ratio); PFS = přežití bez progresu (Progression-free survival); P hodnota = 0,245 (2stranná)			

Obrázek 4 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce podle nezávislého hodnocení u celkové populace (VEG108844)



Osa x; Doba od randomizace (měsíce)

Analýza podskupin u PFS byla provedena pro 20 demografických a prognostických faktorů. 95% interval spolehlivosti pro všechny podskupiny zahrnoval relativní riziko (HR) 1. Ve třech nejmenších z těchto 20 podskupin byl odhad relativního rizika vyšší než 1,25, a to u pacientů bez předchozí nefrektomie [n = 186, HR = 1,403, 95% IS (0,955; 2,061)], s výchozí hodnotou LDH > 1,5 x ULN [n = 68, HR = 1,72, 95% IS (0,943; 3,139)] a se špatnou prognózou podle MSKCC [n = 119, HR = 1,472, 95% IS (0,937; 2,313)].

Sarkom měkkých tkání (STS)

Účinnost a bezpečnost pazopanibu u STS byly hodnoceny v pivotní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (VEG110727). Pacienti v celkovém počtu 369 s pokročilým STS byli randomizováni do skupin, kterým byl podáván buď pazopanib v dávce 800 mg jednou denně nebo placebo. Důležité je, že do studie mohli být zařazeni pouze pacienti s vybranými histologickými subtypy STS, proto mohou být účinnost a bezpečnost pazopanibu považovány za potvrzené jen u těchto podskupin STS a léčba má být omezena pouze na tyto subtypy.

Následující typy nádorů splňovaly kritéria pro zařazení do studie:

Fibroblastické (fibrosarkom u dospělých, myxofibrosarkom, sklerotizující epiteloidní fibrosarkom, maligní solitární fibrózní tumory), tzv. fibrohistiocytární (pleomorfnní maligní fibrózní histiocytom [MFH], MFH s obřími buňkami, zánětlivý MFH), leiomyosarkom, maligní glomus tumory, sarkomy kosterního svalstva (pleomorfnní a alveolární rhabdomyosarkom), vaskulární (epiteloidní hemangioendoteliom, angiosarkom), neurčité diferenciace (synoviální, epiteloidní, alveolární sarkom měkkých tkání, světlobuněčný, desmoplastický tumor z malých kulatých buněk, extrarenální rhabdoidní tumor, maligní mesenchymom, PECOM, intimální sarkom), maligní nádor z pochvy periferního nervu, nediferencované sarkomy měkkých tkání dále nespecifikované (not otherwise specified, NOS) a jiné typy sarkomů (neuvedené mezi typy nesplňujícími kritéria pro zařazení do studie).

Následující typy nádorů nesplňovaly kritéria pro zařazení do studie:

Sarkom tukových buněk (všechny subtypy), všechny rhabdomyosarkomy, které nebyly alveolární nebo pleomorfnní, chondrosarkom, osteosarkom, Ewingovy sarkomy/primitivní neuroektodermální tumory (PNET), GIST, dermatofibrosarkoma protuberans, inflamatorní myofibroblastický tumor,

maligní mezoteliom a smíšené mezodermální nádory dělohy.

Poznámka - pacienti se sarkomy tukových buněk byli vyřazeni z pivotní studie fáze III, protože v předchozí studii fáze II (VEG20002) pozorovaná účinnost pazopanibu (PFS ve 12. týdnu) nedosáhla u sarkomu tukových buněk předem stanoveného poměru, který by dovoľoval další klinické zkoušení.

Dalšími klíčovými kritérii pro zařazení do studie VEG110727 byly: histologicky prokázaná přítomnost STS vysokého nebo středního stupně malignity a progresu onemocnění během 6 měsíců léčby metastazujícího onemocnění nebo návrat onemocnění během 12 měsíců (neo)adjuvantní terapie.

98 % pacientů byl předtím podáván doxorubicin, 70 % ifosfamid a 65 % pacientů byla před zařazením do studie podávána nejméně tři chemoterapeutika nebo více.

Pacienti byli rozděleni podle klinického stavu (WHO performance status, WHO, PS) (0 nebo 1) ve výchozím stavu a podle počtu linií předchozí systémové terapie pokročilého onemocnění (0 nebo 1 vs. 2+). V každé léčebné skupině bylo mírně vyšší procentuální zastoupení pacientů se 2+ liniemi předchozí systémové terapie pokročilého onemocnění (58 % ve skupině s placebem a 55 % ve skupině s pazopanibem) proti pacientům s 0 nebo 1 linií předchozí systémové terapie (42 % ve skupině s placebem a 45 % ve skupině s pazopanibem). Medián trvání sledování pacientů (definovaného jako doba od data randomizace do posledního kontaktu s pacientem nebo úmrtí) byl podobný pro obě léčebné skupiny (9,36 měsíců pro skupinu s placebem [rozsah 0,69 až 23,0 měsíců] a 10,04 měsíců pro skupinu s pazopanibem [rozsah 0,2 až 24,3 měsíců]).

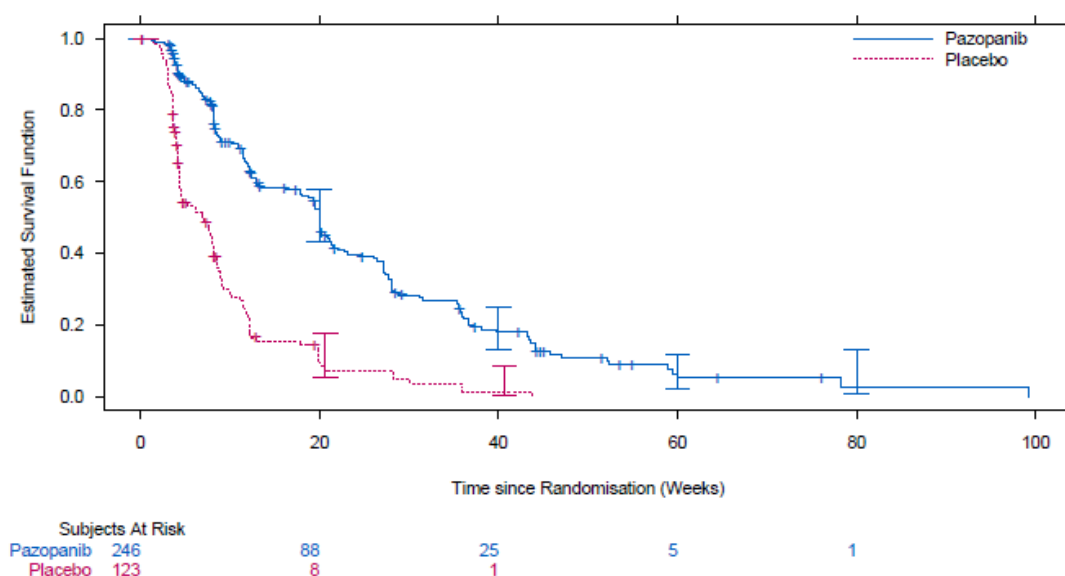
Primárním cílem studie byl interval bez progresu (PFS, hodnocený v rámci nezávislého radiologického posouzení), sekundární cílový parametr zahrnoval celkové přežití (OS), celkovou míru odpovědi na léčbu (overall response rate) a dobu trvání odpovědi.

Tabulka 6 Celkové výsledky účinnosti při STS na základě nezávislého hodnocení (VEG110727)

Cíl/studijní populace	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P hodnota (oboustranná)
PFS				
Celková ITT Medián (týdny)	n = 246 20,0	n = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom Medián (týdny)	n = 109 20,1	n = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Podskupiny synoviálního sarkomu Medián (týdny)	n = 25 17,9	n = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Podskupiny „jiných STS“ Medián (týdny)	n = 112 20,1	n = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
Celková ITT Medián (měsíce)	n = 246 12,6	n = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkom* Medián (měsíce)	n = 109 16,7	n = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Podskupiny synoviálního sarkomu* Medián (měsíce)	n = 25 8,7	n = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Podskupiny „jiných“ STS* Medián (měsíce)	n = 112 10,3	n = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Míra odpovědi (RR = CR+PR) % (95% IS) Trvání odpovědi Medián (týdny) (95% IS)	4 (2,3; 7,9) 38,9 (16,7; 40,0)	0 (0,0; 3,0)		
HR = relativní riziko (Hazard ratio); ITT = Intent to treat; PFS = přežití bez progresu (Progression-free survival); CR = plná odpověď (Complete Response); PR = parciální odpověď (Partial Response). OS = celkové přežití (Overall survival) * Celkové přežití u konkrétních histologických podskupin STS (leiomyosarkom, synoviální sarkom a „jiné“ STS) je třeba interpretovat s opatrností, z důvodu malého počtu pacientů a širokých intervalů spolehlivosti.				

Při hodnocení zkoušejícími bylo pozorováno srovnatelné zlepšení PFS ve prospěch pazopanibu (v celkové ITT populaci HR: 0,39; 95% IS, 0,30 až 0,52, p < 0,001).

Obrázek 5 Kaplan-Meierova křivka přežití bez progrese u STS podle nezávislého hodnocení u celkové populace (VEG110727)



Osa x; Doba od randomizace (týdny), osa y; Odhadovaná hodnota funkce přežití, Rizikové subjekty

Poznámka: pro každou léčbu jsou znázorněna pásma 95% intervalu spolehlivosti.

V konečné analýze OS provedené po dosažení 76 % případů (280/369) nebyl mezi oběma léčebnými skupinami pozorován významný rozdíl v OS (HR 0,87; 95% IS 0,67; 1,12 p = 0,256).

Pediatrická populace

Studie fáze I (ADVL0815) pazopanibu byla provedena u 44 pediatrických pacientů s různými recidivujícími nebo refrakterními solidními tumory. Primárním cílem bylo zjistit maximální tolerovanou dávku (MTD), bezpečnostní profil a farmakokinetické vlastnosti pazopanibu u dětí. Medián expozice v této studii byl 3 měsíce (1 – 23 měsíců).

Studie fáze II (PZP034X2203) pazopanibu byla provedena u 57 pediatrických pacientů s refrakterními solidními tumory včetně rhabdomyosarkomu (n = 12), non-rhabdomyosarkomu měkkých tkání (n = 11), Ewingova sarkomu/pPNET (n = 10), osteosarkomu (n = 10), neuroblastomu (n = 8) a hepatoblastomu (n = 6). Studie byla monoterapií, nekontrolovanou, otevřenou studií ke stanovení terapeutické aktivity pazopanibu u dětí a dospívajících ve věku od 1 do < 18 let. Pazopanib byl podáván denně ve formě tablet v dávce 450 mg/m²/dávka nebo formou perorální suspenze v dávce 225 mg/m²/dávka. Maximální povolená denní dávka byla 800 mg pro tablety a 400 mg pro perorální suspenzi. Medián doby expozice byl 1,8 měsíce (1 den – 29 měsíců).

Výsledky této studie neprokázaly žádnou významnou protinádorovou aktivitu u příslušné dětské populace. Pazopanib se proto k léčbě těchto nádorů u pediatrické populace nedoporučuje (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Votrient u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu karcinomu ledvin a ledvinné pánvičky (mimo nefroblastom, nefroblastomatózu, světlóbněčný sarkom, mesoblastický nefrom, renální medulární karcinom a rhabdoidní nádor ledvin) (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednotlivé dávky 800 mg pazopanibu pacientům se solidními tumory bylo maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) s hodnotou přibližně $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ dosaženo po mediánu 3,5 hodiny (rozmezí 1,0 - 11,9 hodin) a dosažená $\text{AUC}_{0-\infty}$ byla přibližně $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Při denním podávání dochází k 1,23 až 4násobnému zvýšení AUC_{0-T} .

Při dávkách nad 800 mg pazopanibu nebylo pozorováno žádné odpovídající zvýšení AUC ani $C_{\max}$.

Pokud je pazopanib podáván s jídlem, je jeho systémová expozice zvýšená. Podání pazopanibu s tučným nebo nízkotučným jídlem vede k přibližně 2násobnému zvýšení AUC a $C_{\max}$. Proto se pazopanib má podávat alespoň 2 hodiny po jídle nebo alespoň jednu hodinu před jídlem (viz bod 4.2).

Po podání rozdrcené 400mg tablety pazopanibu došlo ke zvýšení $\text{AUC}_{(0-72)}$ o 46 % a $C_{\max}$ o přibližně 2násobek a ke zkrácení $t_{\max}$ přibližně o 2 hodiny v porovnání s těmito hodnotami po podání celé tablety. Tyto výsledky naznačují, že biologická dostupnost a rychlost perorální absorpce pazopanibu jsou po podání rozdrcené tablety vyšší než po podání celé tablety (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba pazopanibu na proteiny lidské plazmy *in vivo* byla vyšší než 99 % bez ohledu na koncentraci v rozmezí 10 - 100 $\mu\text{g/ml}$. Studie *in vitro* naznačují, že pazopanib je substrátem P-gp a BCRP.

Biotransformace

Výsledky ze studií *in vitro* prokazují, že metabolismus pazopanibu je zprostředkován primárně CYP3A4 s malým podílem CYP1A2 a CYP2C8. Čtyři hlavní metabolity pazopanibu zodpovídají pouze za 6 % expozice v plazmě. Jeden z těchto metabolitů inhibuje proliferaci lidských endotelových buněk umbilikální žíly stimulovanou VEGF s podobnou účinností jako pazopanib, ostatní jsou 10- až 20násobně méně účinné. Proto je aktivita pazopanibu závislá hlavně na expozici původního pazopanibu.

Eliminace

Pazopanib je po podání doporučené dávky 800 mg eliminován pomalu se středním poločasem 30,9 hodiny. Eliminace probíhá převážně stolicí, renální cestou je eliminováno méně než 4 % podané dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Výsledky naznačují, že méně než 4 % dávky perorálně podaného pazopanibu je vyloučeno močí ve formě pazopanibu a jeho metabolitů. Výsledky z farmakokinetického modelování populací (údaje od subjektů s výchozími hodnotami CLCR v rozmezí od 30,8 ml/min do 150 ml/min) naznačují, že je nepravděpodobné, aby porucha funkce ledvin měla klinicky významný vliv na farmakokinetiku pazopanibu. U pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu pod 30 ml/min je třeba věnovat zvláštní pozornost, protože s podáváním pazopanibu této skupině pacientů nejsou žádné zkušenosti (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Lehká

Mediány $C_{\max}$ a $\text{AUC}_{(0-24)}$ pazopanibu v ustáleném stavu u pacientů s mírnými odchylkami v parametrech jaterních funkcí (definovanými buď jako normální hladina bilirubinu a jakkoli zvýšená hladina ALT nebo zvýšená hladina bilirubinu až do 1,5násobku ULN bez ohledu na hladinu ALT) po podání dávky 800 mg jednou denně jsou srovnatelné s mediány u pacientů s normální funkcí jater (viz

tabulka 7). U pacientů s mírnými odchylkami v jaterních testech je doporučená denní dávka pazopanibu 800 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Středně těžká

Maximální tolerovaná dávka pazopanibu (MTD) byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny bilirubinu na > 1,5 až 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) 200 mg jednou denně. Mediány hodnot C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu v ustáleném stavu po podání 200 mg pazopanibu jednou denně pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater byly na úrovni přibližně 44 %, resp. 39 % odpovídajících mediánů po podání 800 mg jednou denně pacientům s normální funkcí jater (viz tabulka 7).

Na základě údajů o bezpečnosti a snášenlivosti by dávkování pazopanibu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater mělo být sníženo na 200 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Těžká

Mediány hodnot C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu v ustáleném stavu po podání 200 mg pazopanibu jednou denně pacientům s těžkou poruchou funkce jater byly na úrovni přibližně 18 %, resp. 15 % odpovídajících mediánů po podání 800 mg jednou denně pacientům s normální funkcí jater. Z důvodu snížené expozice a omezené rezervy jater se podávání pazopanibu nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny celkového bilirubinu na > 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) (viz bod 4.2).

Tabulka 7 Mediány farmakokinetických parametrů pazopanibu v ustáleném stavu naměřené u subjektů s poruchou funkce jater

Skupina	Testovaná dávka	C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hod/ml)	Doporučená dávka
Normální funkce jater	800 mg OD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OD
Lehká porucha funkce jater	800 mg OD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OD
Středně těžká porucha funkce jater	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OD
Těžká porucha funkce jater	200 mg OD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nedoporučuje se
OD – jednou denně				

Pediatrická populace

Po podání pazopanibu v dávce 225 mg/m² (ve formě perorální suspenze) byly u pediatrických pacientů farmakokinetické parametry (C_{max} , T_{max} a AUC) podobné těm, které byly dříve zaznamenány u dospělých pacientů léčených 800 mg pazopanibu. Výsledky neukázaly žádný výrazný rozdíl v clearance pazopanibu, normalizované podle plochy povrchu těla, mezi dětmi a dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinický bezpečnostní profil pazopanibu byl hodnocen u myši, potkanů, králíků a opic. Ve studiích s opakovaným podáváním u hlodavců se zdálo, že účinky na různé tkáně (kostní, zubní, nehtová lůžka, reprodukční orgány, hematologické tkáně, ledviny a pankreas) odpovídaly farmakologii inhibice VEGFR a/nebo přerušení signalizační cesty VEGF, přičemž se nejvíce účinků objevovalo při plazmatických hladinách nižších, než jaké jsou pozorované v klinické praxi. Další pozorované účinky zahrnují snížení tělesné hmotnosti, průjem a/nebo morbiditu, a byly buď sekundární k lokálním gastrointestinálním účinkům způsobeným vyšší lokální expozicí sliznice léčivému přípravku (opice) nebo k farmakologickým účinkům (hlodavci). Proliferativní hepatální léze (eozinofilní ložiska a adenomy) byly pozorovány u samic myši při expozicích odpovídající 2,5násobku expozice u lidí podle AUC .

Ve studiích juvenilní toxicity, kdy byl podáván laboratorním potkanům před odstavením od 9. dne *post partum* do 14. dne *post partum*, způsoboval pazopanib mortalitu a abnormální orgánový růst a vývoj u ledvin, plic, jater a srdce v dávkách přibližně 0,1násobku klinické expozice u dospělého člověka podle AUC. Když byl pazopanib podáván laboratorním potkanům po odstavení ode dne 21 *post partum* do dne 62 *post partum*, byly toxikologické nálezy srovnatelné s nálezy u dospělých laboratorních potkanů při srovnatelných expozicích. U lidských pediatrických pacientů je větší riziko vlivu na kosti a zuby v porovnání s dospělými, protože tyto změny, včetně inhibice růstu (kratší končetiny), křehčích kostí a změny tvaru zubů, se vyskytly u juvenilních laboratorních potkanů při dávkách ≥ 10 mg/kg/den (ekvivalentní přibližně 0,1 – 0,2násobku klinické expozice u dospělého člověka podle AUC) (viz bod 4.4).

Účinky na reprodukci, fertilitu a teratogenní účinky

Bylo prokázáno, že pazopanib je embryotoxický a teratogenní, pokud je podáván potkanům a králíkům při expozicích více než 300násobně nižších, než je expozice u člověka (podle AUC). Účinky zahrnovaly snížení fertility u samic, zvýšení pre- a postimplantačních ztrát, časnou resorpci, embryonální letalitu, snížení hmotnosti plodů a kardiovaskulární malformace. U hlodavců byl rovněž pozorován úbytek žlutých tělísek, vyšší počet cyst a ovariální atrofie. Ve studii fertility u samců potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na páření a fertilitu, ale byl zaznamenán pokles hmotnosti varlat a nadvarlat se snížením rychlosti tvorby spermií, pohyblivosti spermií a koncentrace spermií ve varlatech a nadvarlatech při expozicích odpovídajících 0,3násobku expozice u člověka podle AUC.

Genotoxicita

Při testech genotoxicity (Amesův test, test aberací chromozómů periferních lidských leukocytů a *in vivo* mikronukleární test u potkanů) nezpůsobil pazopanib genetické poškození. Syntetický meziprodukt při výrobě pazopanibu, který je rovněž v malém množství přítomný v konečném léčivém přípravku, nebyl v Amesově testu mutagenní, ale byl genotoxický v testu s myšími lymfomy a v *in vivo* mikronukleárním testu u myší.

Kancerogenita

Ve dva roky trvajících studiích kancerogenity s pazopanibem byly zaznamenány zvýšené počty adenomů jater u myší a adenokarcinomů duodena u potkanů. Tyto nálezy nepředstavují vzhledem ke specifitě patogeneze u hlodavců zvýšené kancerogenní riziko pro pacienty užívající pazopanib.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Votrient 200 mg potahované tablety

Jádro tablety

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Povidon (K30)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza

Červený oxid železitý (E 172)

Makrogol 400

Polysorbát 80

Oxid titaničitý (E 171)

Votrient 400 mg potahované tablety

Jádro tablety

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Povidon (K30)

Sodná sůl karboxymethylškrobu

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza

Makrogol 400

Polysorbát 80

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Votrient 200 mg potahované tablety

HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 nebo 90 tablet.

Votrient 400 mg potahované tablety

HDPE lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 nebo 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Votrient 200 mg potahované tablety

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg potahované tablety

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. června 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 8. ledna 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 200 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votrient 200 mg potahované tablety
pazopanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg pazopanibum (jako pazopanibi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

voťrient 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 200 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votrient 200 mg potahované tablety
pazopanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg pazopanibum (jako pazopanibi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA – 400 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votrient 400 mg potahované tablety
pazopanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg pazopanibum (jako pazopanibi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

voťrient 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA LAHVIČCE – 400 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Votrient 400 mg potahované tablety
pazopanibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg pazopanibum (jako pazopanibi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 potahovaných tablet

60 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Votrient 200 mg potahované tablety

Votrient 400 mg potahované tablety

pazopanibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek **Votrient** a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Votrient** užívat
3. Jak se přípravek **Votrient** užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek **Votrient** uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek **Votrient** a k čemu se používá

Přípravek **Votrient** je typ léku nazývaný *inhibitor proteinkinázy*. Účinkuje tak, že brání proteinům (bílkovinám), které se účastní na růstu a šíření nádorových buněk, v jejich činnosti (blokuje je).

Přípravek **Votrient** se u dospělých pacientů užívá k léčbě:

- rakoviny ledvin, která je v pokročilém stádiu nebo se rozšířila do jiných orgánů;
- určitých typů sarkomu měkkých tkání, což je typ nádoru, který postihuje podpůrné tkáně v těle. Může se vyskytnout ve svalech, krevních cévách, tukové tkáni nebo v jiných tkáních, které podporují, obklopují a chrání orgány.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek **Votrient** užívat

Neužívejte přípravek **Votrient**

- **jestliže jste alergický(á)** na pazopanib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že se Vás to týká, **porad'te se se svým lékařem**.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku **Votrient** se porad'te se svým lékařem:

- jestliže máte **onemocnění srdce**;
- jestliže máte **onemocnění jater**;
- jestliže u Vás někdy došlo k **srdečnímu selhání nebo srdečnímu infarktu**;
- jestliže u Vás někdy došlo ke **kolapsu plic**;
- jestliže jste někdy měl(a) **problémy s krvácením, krevními sraženinami nebo zúžením tepen**;

- jestliže jste někdy měl(a) **problémy se žaludkem nebo střevy**, jako je *perforace* (proděravění) nebo *píštěl* (abnormální kanálek tvořící spojení mezi částmi střeva);
- jestliže máte **problémy se štítnou žlázou**;
- jestliže máte **problémy s funkcí ledvin**;
- jestliže máte nebo jste měl(a) **aneurysma** (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlínu ve stěně cévy.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **řekněte to svému lékaři**. Lékař rozhodne, zda je přípravek Votrient pro Vás vhodný. Je možné, že bude potřeba provést **dodatečná vyšetření** ke kontrole správné funkce ledvin, srdce a jater.

Vysoký krevní tlak a přípravek Votrient

Přípravek Votrient může zvyšovat krevní tlak. Krevní tlak bude kontrolován před tím, než začnete Votrient užívat i v průběhu užívání přípravku. Pokud máte vysoký krevní tlak, budete dostávat léky k jeho snížení.

- Pokud máte vysoký krevní tlak, **řekněte to svému lékaři**.

Pokud máte podstoupit chirurgický zákrok

Váš lékař přeruší léčbu přípravkem Votrient alespoň 7 dní před chirurgickým výkonem (operací), protože tento přípravek by mohl ovlivnit hojení rány. Léčba bude znovu zahájena, až bude rána dostatečně zhojena.

Příznaky, kterým je třeba věnovat pozornost

Přípravek Votrient může zhoršovat některá onemocnění nebo může způsobovat závažné nežádoucí účinky. Abyste snížil(a) riziko vzniku některých obtíží, musíte při užívání přípravku Votrient věnovat zvýšenou pozornost určitým příznakům. Viz **bod 4**.

Děti a dospívající

Přípravek Votrient není určen pro osoby mladší 18 let. Zatím není známo, jak v této věkové skupině účinkuje. Kromě toho nemá být podáván dětem mladším 2 let z důvodu pochybností o bezpečnosti.

Další léčivé přípravky a Votrient

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i rostlinných přípravků a dalších léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Votrient účinkuje nebo mohou způsobit, že se u Vás s větší pravděpodobností objeví nežádoucí účinky. Přípravek Votrient rovněž může ovlivnit způsob, jakým účinkují jiné léky. Tyto zahrnují:

- klarithromycin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin, telithromycin, vorikonazol (užívané k **léčbě infekcí**);
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir (užívané k **léčbě HIV**);
- nefazodon (užívaný k **léčbě deprese**);
- simvastatin a možná i jiné statiny (užívané ke **snížení vysokých hladin cholesterolu**);
- léky **snížující žaludeční kyselost**. Druh léku, který užíváte ke snížení žaludeční kyselosti (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂-receptorů nebo antacida), může ovlivnit způsob užívání přípravku Votrient. Prosím, požádejte o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Pokud se Vás cokoli z tohoto týká, **řekněte to svému lékaři** nebo lékárníkovi.

Přípravek Votrient s jídlem a pitím

Neužívejte přípravek Votrient s jídlem, protože jídlo může ovlivnit způsob, jakým je lék vstřebáván. Vezměte si jej alespoň dvě hodiny po jídle nebo alespoň jednu hodinu před jídlem (viz bod 3). V průběhu léčby přípravkem Votrient **nepijte grapefruitový džus**, protože by mohl zvýšit riziko vzniku nežádoucích účinků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Podávání přípravku Votrient těhotným ženám se nedoporučuje. Účinek přípravku Votrient užívaného v průběhu těhotenství není známý.

- **Pokud jste těhotná** nebo těhotenství plánujete, **řekněte to svému lékaři.**
- Při užívání přípravku Votrient a nejméně 2 týdny po ukončení terapie **používejte vhodnou metodu antikoncepce**, abyste zabránila otěhotnění.
- **Pokud v průběhu léčby** přípravkem Votrient **otěhotníte**, řekněte to svému lékaři.

Při užívání přípravku Votrient nekojte. Není známo, zda složky přípravku Votrient procházejí do mateřského mléka. Promluvte si o tom se svým lékařem.

Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasktomii), jejichž partnerky jsou buď těhotné, nebo by mohly otěhotnět (včetně těch, které používají jiné metody antikoncepce), musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání přípravku Votrient a nejméně 2 týdny po poslední dávce.

Při léčbě přípravkem Votrient **může být ovlivněna plodnost.** Promluvte si o tom se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Votrient může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

- Pokud cítíte závrať, jste unavený(á) nebo slabý(á), nebo pokud pociťujete nedostatek energie, neřídte a neobsluhujte stroje.

Přípravek Votrient obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Votrient užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká dávka přípravku se užívá

Obvyklá dávka je 800 mg jednou denně. Dávku lze užít jako 2 tablety po 400 mg nebo jako 4 tablety po 200 mg. Dávka 800 mg jednou denně je maximální denní dávka. Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, může lékař tuto dávku snížit.

Kdy přípravek užívat

Neužívejte přípravek Votrient s jídlem. Užívejte jej vždy alespoň dvě hodiny po jídle nebo jednu hodinu před jídlem. Můžete ho například užívat 2 hodiny po snídani nebo jednu hodinu před obědem. Užívejte přípravek Votrient vždy přibližně ve stejný čas každý den.

Tablety spolkněte vcelku a zapijte je dostatečným množstvím vody. Tablety užívejte postupně. Tablety nelámejte ani nedrťte, protože to ovlivňuje způsob, jakým se lék vstřebává, a mohlo by dojít ke zvýšení rizika vzniku nežádoucích účinků.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Votrient, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet, **poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.** Pokud je to možné, ukažte mu balení léku nebo tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Votrient

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pouze si vezměte další dávku v obvyklý čas.

Nepřestávejte užívat přípravek Votrient bez toho, abyste se poradil(a) se svým lékařem

Užívejte přípravek Votrient tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte jej užívat, pokud Vám tak nedoporučí Váš lékař.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky

Otok mozku (syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie)

Přípravek Votrient může ve vzácných případech způsobit otok mozku, který může být život ohrožující.

Příznaky zahrnují:

- ztrátu řeči;
- poruchy zraku;
- záchvaty (křeče);
- zmatenost;
- vysoký krevní tlak.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, nebo pokud se u Vás objeví bolest hlavy doprovázená kterýmkoli z těchto příznaků, **přestaňte přípravek Votrient užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Hypertenzní krize (náhlé a závažné zvýšení krevního tlaku)

Přípravek Votrient může příležitostně způsobit náhlé a závažné zvýšení krevního tlaku. Toto je známé jako hypertenzní krize. Během léčby přípravkem Votrient bude lékař sledovat Váš krevní tlak. Známky a příznaky hypertenzní krize mohou zahrnovat:

- závažnou bolest na hrudi;
- závažnou bolest hlavy;
- rozmazané vidění;
- zmatenost;
- pocit na zvracení;
- zvracení;
- závažnou úzkost;
- dušnost;
- záchvaty (křeče)
- mdloby.

Pokud se u Vás objeví hypertenzní krize, **přestaňte přípravek Votrient užívat a vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc.**

Srdeční příznaky

Rizika těchto problémů mohou být vyšší u pacientů, kteří již onemocněním srdce trpí, nebo u těch, kteří užívají další léky. Při užívání přípravku Votrient budete sledován(a), zda se u Vás neobjevují příznaky onemocnění srdce.

Porucha srdeční funkce/srdeční selhání, srdeční infarkt

Přípravek Votrient může ovlivňovat způsob, jakým Vaše srdce pracuje, nebo může zvýšit pravděpodobnost srdečního infarktu. Známky a příznaky zahrnují:

- nepravidelnou nebo rychlou srdeční činnost;
- rychlé bušení srdce;
- mdloby;
- bolest nebo tlak na hrudi;
- bolest v oblasti ramen, zad, krku nebo čelisti;
- dušnost;
- otok nohou.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Změny srdečního rytmu (prodloužení QT intervalu)

Přípravek Votrient může ovlivňovat srdeční rytmus, což může u některých lidí vést k potenciálně závažnému stavu známému jako torsade de pointes. Důsledkem může být velmi rychlé bušení srdce, které způsobí náhlou ztrátu vědomí.

Pokud zaznamenáte jakékoli **neobvyklé změny srdeční frekvence**, jako je příliš rychlý nebo příliš pomalý puls, **řekněte to svému lékaři**.

Cévní mozková příhoda

Přípravek Votrient může zvýšit pravděpodobnost cévní mozkové příhody. Znamky a příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- necitlivost nebo slabost jedné poloviny těla;
- obtížné mluvení;
- bolest hlavy;
- závrať.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**.

Krvácení

Přípravek Votrient může způsobovat závažné krvácení do trávicího traktu (jako je žaludek, jícen, konečník nebo střeva), nebo do plic, ledvin, úst, pochvy a mozku, i když to není časté. Příznaky zahrnují:

- krev ve stolici nebo černou (dehtovitou) stolici;
- krev v moči;
- bolest žaludku;
- vykašlávání nebo zvracení krve.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**.

Perforace a píštěl

Přípravek Votrient může způsobit proděravění (perforaci) žaludku nebo stěny střeva nebo vytvoření abnormálního kanálku mezi dvěma částmi trávicího systému (píštěl). Znamky a příznaky mohou zahrnovat:

- závažnou bolest břicha;
- pocit na zvracení a/nebo zvracení;
- horečku;
- vznik otvoru (perforace) v žaludku nebo střevě, ze kterého se uvolňuje krvavý nebo zapáchající hnis.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**.

Problémy s játry

Přípravek Votrient může způsobit problémy s játry, které se mohou rozvinout v závažné stavy jako je porucha funkce jater a selhání jater, které mohou být smrtelné. Během léčby přípravkem Votrient bude lékař sledovat Vaše hladiny jaterních enzymů. Znamky, že játra nefungují správně, mohou zahrnovat:

- zežloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka);
- tmavou moč;
- únavu;
- pocit na zvracení;
- zvracení;
- ztrátu chuti k jídlu;
- bolest v pravé části břicha;
- sklony ke tvorbě modřin.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc**.

Krevní sraženiny

Hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolismus

Přípravek Votrient může způsobit tvorbu krevních sraženin v žilách, zvláště nohou (hluboká žilní trombóza nebo DVT), které se mohou dostat až do plic (plicní embolismus). Znamky a příznaky mohou zahrnovat:

- ostrou bolest na hrudi;
- dušnost;
- rychlé dýchání;
- bolest nohou;
- otok rukou a dlaní nebo nohou a chodidel.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

Přípravek Votrient může způsobit tvorbu krevních sraženin v malých cévách ledvin a mozku doprovázené snížením počtu červených krvinek a buněk podílejících se na srážení krve (trombotická mikroangiopatie, TMA). Znamky a příznaky mohou zahrnovat:

- sklony ke tvorbě modřin;
- vysoký krevní tlak;
- horečku;
- zmatenost;
- ospalost;
- záchvaty (křeče);
- snížené vylučování moči.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Syndrom nádorového rozpadu

Přípravek Votrient může způsobit rychlý rozklad nádorových buněk, což má za následek syndrom nádorového rozpadu, který může u některých lidí vést k úmrtí. Příznaky mohou zahrnovat nepravidelný srdeční rytmus, epileptické záchvaty, zmatenost, svalové křeče nebo snížení tvorby moči. Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Infekce

Infekce vzniklé během léčby přípravkem Votrient mohou být závažné. Příznaky infekcí mohou zahrnovat:

- horečku;
- příznaky podobné chřipce, jako jsou kašel, únava a bolest těla, které neustupují;
- dušnost a/nebo sípání;
- bolest při močení;
- řezné rány, odřeniny nebo poranění, která jsou červená, teplá, oteklá nebo bolestivá.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Zánět plic

Přípravek Votrient může ve vzácných případech způsobit zánět plic (intersticiální plicní onemocnění, pneumonitidu), který může u některých lidí vést k úmrtí. Příznaky zahrnují zkrácení dechu nebo kašel, které neustupují. Při užívání přípravku Votrient budete pečlivě sledován(a), zda se u Vás neobjevují příznaky onemocnění plic.

Pokud se u Vás objeví jakýkoli z těchto příznaků, **okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Problémy se štítnou žlázou

Přípravek Votrient může snižovat tvorbu hormonu štítné žlázy v těle. To může vést ke zvyšování tělesné hmotnosti a únavě. Při užívání přípravku Votrient u Vás budou sledovány hladiny hormonů štítné žlázy.

Informujte svého lékaře, pokud si všimnete výrazného zvýšení tělesné hmotnosti nebo únavy.

Neostré vidění nebo poruchy vidění

Přípravek Votrient může způsobit oddělení zadní vrstvy oka nebo vznik trhliny v této vrstvě (odchlípnutí sítnice nebo trhlinu v sítnici). To může vést k neostrému vidění nebo poruchám vidění. Pokud zaznamenáte jakékoli změny vidění, **řekněte to svému lékaři.**

Možné nežádoucí účinky (včetně možných závažných nežádoucích účinků uvedených v příslušné kategorii frekvence).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se objevit u více než 1 osoby z 10):

- vysoký krevní tlak;
- průjem;
- pocit na zvracení nebo zvracení;
- bolest žaludku;
- ztráta chuti k jídlu;
- snížení tělesné hmotnosti;
- poruchy nebo ztráta vnímání chuti;
- bolest v ústech;
- bolest hlavy;
- nádorová bolest;
- nedostatek energie, pocit slabosti nebo únavy;
- změna barvy vlasů;
- neobvyklá ztráta nebo řídnutí vlasů;
- ztráta kožního pigmentu;
- kožní vyrážka, která může zahrnovat olupování kůže;
- zčervenání a otok dlaní nebo chodidel.

Pokud se u Vás kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné míře, **řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.**

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v testech krve nebo moče:

- zvýšení hodnot jaterních enzymů;
- snížení hodnot albuminu v krvi;
- bílkovina v moči;
- snížení počtu krevních destiček (tělíska, která napomáhají srážení krve);
- snížení počtu bílých krvinek.

Časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 osoby z 10):

- porucha trávení, nadýmání břicha, plynatost;
- krvácení z nosu;
- sucho v ústech nebo vředy v ústech;
- infekce;
- neobvyklá ospalost;
- obtíže s usínáním;
- bolest na hrudi, dušnost, bolest nohou, otoky nohou. Toto mohou být příznaky přítomnosti krevní sraženiny ve Vašem těle (tromboembolismu). Pokud se sraženina uvolní, může se dostat do plic, což může být životu nebezpečné a vést až k úmrtí;
- srdce začne méně účinně pumpovat krev do těla (porucha srdeční funkce);
- pomalá srdeční činnost;
- krvácení z úst, konečníku nebo plic;
- závratě;
- rozostřené vidění;
- návaly horka;
- otoky obličeje, rukou, kotníků, nohou nebo očních víček (způsobené tekutinami);
- mravenčení, slabost nebo necitlivost rukou, paží, dolních končetin nebo nohou;
- poruchy kůže, zarudnutí, svědění, suchá kůže;
- poruchy nehtů;
- pocity pálení, píchání, svědění nebo brnění kůže;
- pocit chladu s třesavkou;
- výrazné/nadměrné pocení;
- dehydratace;
- bolest svalů, kloubů, šlach nebo bolest na hrudi, svalové křeče;
- chraptot;

- dušnost;
- kašel;
- vykašlávání krve;
- škytavka;
- kolaps plic s přítomností vzduchu v dutině mezi plícemi a hrudníkem, často způsobující dušnost (pneumotorax).

Pokud se u Vás kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné míře, **řekněte to svému lékaři.**

Časté nežádoucí účinky, které se mohou objevit v testech krve nebo moče:

- snížená funkce štítné žlázy;
- porucha jaterních funkcí;
- zvýšení hladiny bilirubinu (látko tvořená játry);
- zvýšení hladiny lipázy (enzym, který se podílí na trávení);
- zvýšení hladiny kreatininu (látko, která je tvořena ve svalech);
- změny hladin dalších důležitých chemických látek/enzymů v krvi. Lékař Vás bude o výsledcích vyšetření krve informovat.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 osoby ze 100):

- cévní mozková příhoda (mrtvice);
- dočasné snížené krevní zásobení v mozku (tranzitorní ischemická ataka);
- přerušení cévního zásobení určité části srdce nebo srdeční záchvat (infarkt myokardu);
- částečné přerušení krevního zásobení určité části srdce (ischemie myokardu);
- krevní sraženiny doprovázené poklesem počtu červených krvinek a buněk, které se podílejí na srážení krve (trombotická mikroangiopatie, TMA). Tyto stavy mohou poškodit orgány, jako je mozek nebo ledviny;
- zvýšený počet červených krvinek;
- náhlý pocit dušnosti, zvláště pokud je doprovázený ostrou bolestí na hrudi a/nebo zrychleným dýcháním (plicní embolie);
- závažné krvácení do trávicího traktu (jako je žaludek, jícen nebo střevo), nebo do ledvin, pochvy nebo mozku;
- poruchy srdečního rytmu (prodloužení QT intervalu);
- proděravění (perforace) žaludku nebo střeva;
- abnormální kanálek tvořící spojení mezi částmi střeva (píštěl);
- silná nebo nepravidelná menstruace;
- náhlé prudké zvýšení krevního tlaku (hypertenzní krize);
- zánět slinivky břišní (pankreatitida);
- zánět jater, špatná funkce jater nebo jaterní poškození;
- žluté zbarvení kůže nebo očního bělma (žloutenka);
- zánět pobřišnice (peritonitida);
- rýma;
- vyrážka, která může svědit nebo být zánětlivě změněná (ploché nebo vystouplé skvrny nebo puchýře);
- častá stolice;
- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření;
- snížený pocit citlivosti, zejména na kůži;
- kožní rána, která se nehojí (kožní vřed).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou se objevit až u 1 osoby z 1000):

- zánět plic (pneumonitida);
- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- syndrom nádorového rozpadu v důsledku rychlého rozkladu nádorových buněk;
- selhání jater.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Votrient uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti (EXP) uvedené na lahvičce a krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Votrient obsahuje

- Léčivou látkou je pazopanibi hydrochloridum.
Jedna potahovaná tableta přípravku Votrient 200 mg obsahuje pazopanibum 200 mg.
Jedna potahovaná tableta přípravku Votrient 400 mg obsahuje pazopanibum 400 mg.
- Pomocnými látkami ve 200mg a 400mg tabletách jsou: hypromelóza, makrogol 400, magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, polysorbát 80, povidon (K30), sodná sůl karboxymethylškrobu, oxid titaničitý (E 171). 200mg tablety také obsahují červený oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Votrient vypadá a co obsahuje toto balení

Votrient 200 mg potahované tablety jsou oválného tvaru, růžové s označením „GS JT“ na jedné straně. Jsou dodávány v lahvičkách po 30 nebo 90 tabletách.

Votrient 400 mg potahované tablety jsou oválného tvaru, bílé s označením „GS UHL“ na jedné straně. Jsou dodávány v lahvičkách po 30 nebo 60 tabletách.

Ve Vaší zemi nemusí být dostupné všechny velikosti balení nebo síly přípravku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.