

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg pazopanibo (*Pazopanibum*) (hidrochlorido pavidalu).

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg pazopanibo (*Pazopanibum*) (hidrochlorido pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kapsulės pavidalo rausvos spalvos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „GS JT“.

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

Kapsulės pavidalo baltos spalvos plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas užrašas „GS UHL“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

Votrient skiriamas suaugusiems pirmaeiliam progresavusios inkstų ląstelių karcinomos (ILK) gydymui ir pacientų, kuriems diagnozuota progresavusi liga ir anksčiau skirtas gydymas citokiniais, gydymui.

Minkštųjų audinių sarkoma (MAS)

Votrient skiriamas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota kai kurių porūšių progresavusi minkštųjų audinių sarkoma (MAS) ir kuriems pirmiau buvo skirta chemoterapija dėl metastazavusios ligos arba kuriems liga progresavo per 12 mėnesių po neoadjuvantinės ar adjuvantinės terapijos, gydymui.

Buvo įvertintas veiksmingumas ir saugumas gydant kai kurių histologinių naviko porūšių MAS (žr. 5.1 skyrių).

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Votrient gali pradėti tik gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

### Dozavimas

#### Suaugusiesiems

Rekomenduojama pazopanibo dozė ILK arba MAS gydyti yra 800 mg vieną kartą per parą.

#### Dozės keitimas

Dozę reikia keisti (mažinti ar didinti) palaipsniui mažinant arba didinant po 200 mg, atsižvelgiant į individualų toleravimą, kad būtų išvengta nepageidaujamų reakcijų. Negalima viršyti 800 mg pazopanibo dozės.

#### Vaikų populiacija

Pazopanibo negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams, nes yra abejonių dėl saugumo augantiems ir bręstantiems organams (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

Pazopanibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 2 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra. (žr. 5.1 skyrių).

#### Senyviems pacientams

Duomenys apie pazopanibo vartojimą 65 metų ir vyresniems pacientams yra riboti. ILK gydymo pazopanibu tyrimų duomenimis, bendrai kliniškai reikšmingų pazopanibo saugumo skirtumų vyresniems kaip 65 metų pacientams ir jaunesniems tiriamiesiems nepastebėta. Klinikinė patirtis senyvų ar jaunesnių pacientų atsako skirtumų neparodė, bet kad kai kurių senyvų pacientų jautrumas gali būti padidėjęs, paneigti negalima.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingos inkstų funkcijos sutrikimo įtakos pazopanibo farmakokinetikai nesitikima, nes per inkstus šalinama maža pazopanibo ar jo metabolitų dalis (žr. 5.2 skyrių). Taigi pacientams, kurių kreatinino klirensas didesnis kaip 30 ml/min., vaistinio preparato dozės keisti nereikia. Pacientus, kurių kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min., gydyti reikia atsargiai, nes šios grupės pacientų gydymo pazopanibu patirties nėra.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozavimo rekomendacijos pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, pagrįstos pazopanibo farmakokinetikos pacientų, kuriems buvo įvairaus laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių). Visiems pacientams prieš pradedant gydymą ir gydymo pazopanibu metu reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus, kad būtų galima nustatyti, ar jiems nėra kepenų funkcijos sutrikimo (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pazopanibą vartoti reikia atsargiai ir reikia atidžiai stebėti, kaip jie toleruoja gydymą. Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų serume rodmenys yra nedaug pakitę (apibūdinama arba normalia bilirubino koncentracija ir bet kurio laipsnio alaninaminotransferazės [ALT] suaktyvėjimu, arba iki 1,5 x virš viršutinės normos ribos [VNR] padidėjusia bilirubino [ $> 35\%$  tiesioginio] koncentracija, neatsižvelgiant į ALT aktyvumą), rekomenduojama vartoti 800 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibūdinamas bilirubino koncentracijos padidėjimu nuo  $> 1,5$  karto iki 3 kartų virš VNR, neatsižvelgiant į ALT aktyvumą), rekomenduojama vartoti mažesnę 200 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (apibūdinamas bendro bilirubino koncentracijos padidėjimu  $> 3$  kartų virš VNR, neatsižvelgiant į ALT reikšmę), pazopanibo vartoti nerekomenduojama.

Apie kepenų funkcijos stebėjimą ir dozės keitimą pacientams, kuriems vaistinis preparatas sukėlė hepatotoksinį poveikį, žr. 4.4 skyriuje.

## Vartojimo metodas

Pazopanibas vartojamas per burną. Jį reikia vartoti be maisto, likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio arba praėjus dviem valandoms po valgio (žr. 5.2 skyrių). Reikia nuryti visą plėvele dengtą tabletes užgeriant vandeniu, tablečių negalima laužyti ar traiškyti (žr. 5.2 skyrių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Poveikis kepenims

Vartojant pazopanibą, pasitaikė kepenų funkcijos nepakankamumo atvejų (įskaitant mirtinus). Pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, pazopanibą vartoti reikia atsargiai ir juos reikia atidžiai stebėti. Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų serume rodmenys yra nedaug pakitę (arba normali bilirubino koncentracija ir bet kurio laipsnio ALT suaktyvėjimas, arba iki 1,5 x virš viršutinės normos ribos [VNR] padidėjusi bilirubino koncentracija, neatsižvelgiant į ALT aktyvumą), rekomenduojama vartoti 800 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino koncentracijos padidėjimas nuo > 1,5 karto iki 3 kartų virš VNR, neatsižvelgiant į ALT aktyvumą), rekomenduojama vartoti mažesnę 200 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendro bilirubino koncentracija > 3 kartų virš VNR, neatsižvelgiant į ALT reikšmę), pazopanibo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Vartojant 200 mg dozę, ekspozicija tokių pacientų organizme būna žymiai mažesnė, nors ji būna labai įvairi, kurios nepakanka, kad poveikis būtų kliniškai reikšmingas.

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, padidėjo transaminazių (ALT, aspartataminotransferazės [AST]) aktyvumas ir bilirubino koncentracija serume (žr. 4.8 skyrių). Dauguma atvejų nustatytas vien tik ALT ir AST aktyvumo padidėjimas, bet kartu nepasireiškė šarminės fosfatazės aktyvumo ar bilirubino koncentracijos padidėjimas. Vyresniems kaip 60 metų pacientams gali būti didesnė (nuo lengvo (> 3 x VNR) iki sunkaus (> 8 x VNR)) ALT aktyvumo padidėjimo rizika. Pacientams, kurie yra HLA-B\*57:01 alelio nešiotojai, yra didesnė su pazopanibo vartojimu susijusi ALT aktyvumo padidėjimo rizika. Vartojant pazopanibo visiems pacientams, nepriklausomai nuo genotipo ar amžiaus, turi būti stebima kepenų funkcija (žr. 5.1 skyrių).

Būtina atlikti kepenų funkcijos tyrimą prieš pradedant gydymą pazopanibu gydymo trečiąją, penktąją, septintąją ir devintąją savaitę, vėliau trečiąjį ir ketvirtąjį mėnesį, papildomi tyrimai atliekami esant klinikiniam poreikiui. Vėliau periodinį tyrimą tęsti po ketvirtojo mėnesio.

Rekomendacijas, kaip keisti dozę pacientams, kurių pradinė bendrojo bilirubino koncentracija yra  $\leq 1,5$  x VNR ir AST bei ALT aktyvumas yra  $\leq 2$  x VNR, žr. lentelėje Nr. 1.

**1 lentelė Dozės keitimas pacientams, kuriems vaistinis preparatas sukėlė hepatotoksini poveikį**

Kepenų funkcijos tyrimų rodmenys	Dozės keitimas
Transaminazių suaktyvėjimas nuo 3 iki 8 x VNR	Toliau vartoti pazopanibą, kas savaitę ištiriant kepenų funkciją, kol transaminazių aktyvumas sumažėja iki I laipsnio arba pradinio rodmens.
Transaminazių suaktyvėjimas > 8 x VNR	Pertraukti pazopanibo vartojimą, kol transaminazių aktyvumas sumažėja iki I laipsnio arba pradinio rodmens. Jeigu nusprendžiama, kad gydymo pazopanibu atnaujinimo nauda persveria hepatotoksinio poveikio riziką, atnaujinti pazopanibo vartojimą skiriant mažesnę 400 mg dozę per parą ir kas savaitę atlikti kepenų funkcijos rodmenų tyrimą serume 8 savaites. Jeigu po pazopanibo vartojimo atnaujinimo pasireiškia transaminazių suaktyvėjimas > 3 x VNR, reikia visam laikui nutraukti pazopanibo vartojimą.
Transaminazių suaktyvėjimas > 3 x VNR kartu su bilirubino koncentracijos padidėjimu > 2 x VNR	Visam laikui nutraukti pazopanibo vartojimą. Pacientus reikia stebėti, kol rodmenys sumažėja iki I laipsnio arba pradinių rodmenų. Pazopanibas yra UGT1A1 inhibitorius. Pacientams, kuriems yra Gilbert sindromas, gali pasireikšti lengva netiesioginė hiperbilirubinemija (nekonjuguoto bilirubino koncentracijos padidėjimas). Pacientus, kuriems pasireiškia tik lengva netiesioginė hiperbilirubinemija, yra diagnozuotas ar įtariamas Gilbert sindromas ir ALT suaktyvėja > 3 x VNR, reikia gydyti pagal rekomendacijas, kurios taikomos izoliuoto ALT suaktyvėjimo atveju.

Pazopanibo vartojimas kartu su simvastatinu didina ALT suaktyvėjimo riziką (žr. 4.5 skyrių), todėl taip gydyti reikia atsargiai ir atidžiai stebint pacientą.

### Hipertenzija

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, pasireiškė hipertenzijos reiškiniai, įskaitant pirmą kartą diagnozuotus kraujospūdžio padidėjimo simptominius epizodus (hipertenzinę krizę). Prieš pradėdant gydymą pazopanibu, turi būti gerai kontroliuojamas kraujospūdis. Pradėjus gydymą pazopanibu (ne ilgiau kaip vieną savaitę po to, kai pradėdamas vartoti pazopanibas) ir dažnai vėliau reikia stebėti pacientus dėl hipertenzijos, kad būtų palaikomas normalus kraujospūdis. Kraujospūdis padidėjo (sistolinis kraujospūdis  $\geq 150$  mm Hg ar diastolinis kraujospūdis  $\geq 100$  mm Hg) gydymo pradžioje (maždaug 40 % atvejų pasireiškė devintą parą ir maždaug 90 % atvejų pasireiškė per pirmas 18 savaičių). Reikia matuoti kraujospūdį ir greitai jį koreguoti, skiriant antihipertenzinį gydymą ir kartu keičiant pazopanibo dozę (nutraukiant pazopanibo vartojimą ir vėl pradėdant skirti mažesnę dozę, remiantis gydytojo sprendimu) (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Pazopanibo vartojimą reikia nutraukti, jeigu atsiranda hipertenzinės krizės požymių arba sunkios hipertenzijos atveju ir kai hipertenzija išlieka, nepaisant antihipertenzinio gydymo ir pazopanibo dozės sumažinimo.

### Laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES) / laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (LULES)

Buvo pranešta apie su pazopanibo vartojimu susijusią LUES / LULES. LUES / LULES gali pasireikšti galvos skausmu, hipertenzija, priepuoliais, letargija, sumišimu, aklumu ir kitais regėjimo bei neurologiniais sutrikimais ir gali būti mirtinas. Pacientų, kuriems pasireiškė LUES / LULES, gydymą pazopanibu reikia visam laikui nutraukti.

### Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Buvo pranešta apie su pazopanibu susijusią IPL, kuri gali būti mirtina (žr. 4.8 skyrių). Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda plaučių sutrikimo simptomų, rodančių IPL / pneumonitą, ir nutraukti pazopanibo vartojimą pacientams, kuriems pasireiškia IPL arba pneumonitas.

### Širdies funkcijos sutrikimas ar širdies nepakankamumas

Prieš pradėdant gydyti pacientus, kurių širdies veikla jau yra sutrikusi, reikia įvertinti gydymo pazopanibu riziką ir naudą. Pazopanibo saugumas ir farmakokinetika pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus širdies nepakankamumas arba kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) mažesnė už normalią, organizme neištirti.

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, pasireiškė širdies funkcijos sutrikimo reiškiniai, pavyzdžiui, stazinis širdies nepakankamumas ir sumažėjo KSIF (žr. 4.8 skyrių). Atsitiktinių imčių tyrimo, kurio metu ILK gydymas pazopanibu buvo palygintas su gydymu su sunitinibu (VED108844), metu buvo išmatuoti pradiniai ir vėliau stebėti KSIF rodmenys. Miokardo funkcijos sutrikimas pasireiškė 13 % (47 iš 362) tiriamųjų pazopanibo grupėje, palyginti su 11 % (42 iš 369) tiriamųjų sunitinibo grupėje. Stazinis širdies nepakankamumas stebėtas 0,5 % tiriamųjų kiekvienoje grupėje. Buvo pranešta apie 3 stazinio širdies nepakankamumo atvejus 240 tiriamųjų (1 %), dalyvavusių III fazės VEG110727 MASTyrimo. KSIF sumažėjimas buvo nustatytas 11 % (15 iš 140) pazopanibo grupės tiriamųjų, kuriems buvo išmatuoti KSIF rodmenys po pradinio įvertinimo ir tolimesnio stebėjimo metu, palyginti su 3 % (1 iš 39) placebo grupėje.

### Rizikos veiksniai

Trylikai iš 15 pazopanibo grupės tiriamųjų, dalyvavusių III fazės MAS tyrimo, kartu pasireiškė hipertenzija, kuri rizikos grupių pacientams gali sunkinti širdies funkcijos sutrikimą dėl pokrūvio padidėjimo. 99 % III fazės MAS tyrimo dalyvavusių pacientų (243 iš 246), įskaitant minėtus 15 tiriamųjų, buvo skiriama antraciklinų. Pirmesnis gydymas antraciklinais gali būti širdies funkcijos sutrikimo rizikos veiksnys.

### Baigtys

Keturiems iš minėtų 15 tiriamųjų nustatytas visiškas pasveikimas (iki 5 % pradinio lygio) ir 5 – dalinis pasveikimas (normos ribose, bet > 5 % žemiau pradinio lygio). Vienas tiriamasis nepasveiko ir nėra duomenų apie dar 5 tiriamuosius.

### Gydymas

Pacientams, kurių KSIF reikšmingai sumažėja, pazopanibo vartojimo nutraukimą ir (arba) dozės sumažinimą reikia derinti su hipertenzijos gydymu (jeigu ji pasireiškia, žr. anksčiau esantį įspėjimo dėl hipertenzijos poskyrį), atsižvelgiant į klinikines indikacijas.

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia stazinio širdies nepakankamumo klinikiniai požymiai ir simptomai. Rizikos grupių pacientams rekomenduojama įvertinti pradinius širdies funkcijos rodiklius ir juos periodiškai vertinti vėliau.

### QT pailgėjimas ir Torsade de Pointes

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, nustatyta QT pailgėjimo ir *Torsade de Pointes* atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas QT intervalo pailgėjimas, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų ar kitokių vaistinių preparatų, kurie gali ilginti QT intervalą, arba prieš pradėdant gydymą sergantiems pacientams su QT intervalo pailgėjimu susijusiomis širdies ligomis, pazopanibą reikia vartoti atsargiai. Vartojant pazopanibą, rekomenduojama užrašyti pradinę ir gydymo metu periodiškai rašyti elektrokardiogramas bei palaikyti elektrolitų (t. y. kalcio, magnio, kalio) pusiausvyrą normos ribose.

### Arterijų trombozės reiškiniai

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, nustatyta miokardo infarkto, miokardo išemijos, išeminio insulto ir praeinančiojo smegenų išemijos priepuolio atvejų (žr. 4.8 skyrių). Buvo užregistruota ir mirtinų atvejų. Pacientams, kuriems yra padidėjusi tromboembolinių reiškinų rizika arba buvo pasireiškę trombozės reiškiniai, pazopanibą vartoti reikia atsargiai. Pazopanibo tyrimų su pacientais, kuriems buvo pasireiškęs trombozės reiškinys per praėjusius 6 mėnesius, neatlikta. Sprendimą dėl gydymo reikia priimti, įvertinus naudos ir rizikos santykį kiekvienam pacientui.

### Venų tromboembolijos reiškiniai

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, buvo nustatyti venų tromboembolijos atvejai, įskaitant venų trombozę ir mirtiną plaučių emboliją. Nors šie reiškiniai pasireiškė ir ILK, ir MAS tyrimų metu, jų dažnis MAS grupėje (5 %) buvo didesnis nei ILK grupėje (2 %).

### Mikroangiopatinė trombozė (TAM)

TAM buvo pranešta pazopanibo monoterapijos, vartojimo kartu su bevacizumabu ir vartojimo kartu su topotekanu klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių). Pacientų, kuriems pasireiškė TAM, gydymą pazopanibu reikia visam laikui nutraukti. Nutraukus gydymą, buvo stebėtas TAM poveikio mažėjimas. Pazopanibo negalima skirti vartoti kartu su kitais vaistinėmis preparatais.

### Hemoraginiai reiškiniai

Klinikinių pazopanibo tyrimų metu pasireiškė hemoraginių reiškinų (žr. 4.8 skyrių). Buvo užregistruota ir mirtino kraujavimo atvejų. Pazopanibo tyrimų su pacientais, kuriems per praėjusius 6 mėnesius pasireiškė skrepliavimas krauju arba pasireiškė kraujavimas į smegenis ar kliniškai reikšmingas kraujavimas iš virškinimo trakto (VT), neatlikta. Pacientams, kuriems yra reikšminga kraujavimo rizika, pazopanibą vartoti reikia atsargiai.

### Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti pazopanibu, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

### Virškinimo trakto (VT) prakiurimas ir fistulės

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, nustatyta VT prakiurimo ar fistulės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Buvo užregistruota ir mirtino prakiurimo atvejų. Pacientams, kuriems yra VT prakiurimo ar fistulės rizika, pazopanibą vartoti reikia atsargiai.

### Žaizdų gijimas

Oficialių pazopanibo poveikio žaizdų gijimui tyrimų neatlikta. Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriai gali sutrikdyti žaizdų gijimą, todėl gydymą pazopanibu reikia nutraukti, likus ne mažiau kaip 7 paroms iki planuojamos chirurginės operacijos. Sprendimas atnaujinti pazopanibo vartojimą po operacijos priklauso nuo klinikinio tinkamo žaizdos gijimo įvertinimo. Pacientams, kurių žaizda prasiveria, gydymą pazopanibu reikia nutraukti.

## Hipotirozė

Klinikinių pazopanibo tyrimų duomenimis, nustatyta hipotirozės atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą, rekomenduojama iširti skydliaukės funkciją ir pacientams, kuriems diagnozuota hipotirozė, prieš pradėdant vartoti pazopanibą, taikyti įprastus hipotirozės gydymo būdus. Visus pacientus reikia atidžiai stebėti, ar gydymo pazopanibu metu jiems neatsiranda skydliaukės funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų. Reikia periodiškai atlikti laboratorinius skydliaukės funkcijos tyrimus ir elgtis pagal įprastą medicininę praktiką.

## Proteinurija

Klinikinių pazopanibo tyrimų metu buvo proteinurijos atvejų. Prieš pradėdant gydymą ir periodiškai gydymo metu, rekomenduojama atlikti šlapimo tyrimus ir pacientus stebėti, ar nesunkėja proteinurija. Jeigu pasireiškia nefrozinis sindromas, pazopanibo vartojimą reikia nutraukti.

## Navikų lizės sindromas (NLS)

Pasireiškęs NLS, įskaitant mirtiną NLS, buvo susijęs su pazopanibo vartojimu (žr. 4.8 skyrių). NLS atsiradimo rizika padidėjusi pacientams, kuriems nustatyti greitai augantys, didelės masės navikai, inkstų funkcijos sutrikimas ar dehidracija. Prieš skiriant Votrient, reikia įvertinti prevencinių priemonių, kaip padidėjusio šlapimo rūgšties kiekio gydymo ir intraveninės hidratacijos galimybes. Rizikos grupei priklausančius pacientus būtina atidžiai stebėti ir gydyti pagal klinikinius nurodymus.

## Pneumotoraksas

Klinikinių progresavusios minkštųjų audinių sarkomos gydymo pazopanibu tyrimų duomenimis, pasireiškė pneumotorakso reiškiniai (žr. 4.8 skyrių). Reikia atidžiai stebėti, ar pazopanibu gydomiems pacientams neatsiranda pneumotorakso požymių ir simptomų.

## Vaikų populiacija

Dėl veikimo mechanizmo pazopanibas gali stipriai paveikti įvairių graužikų organų augimą ir brendimą ankstyvuojant postnataliniu laikotarpiu (žr. 5.3 skyrių), todėl pazopanibo negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikų populiacijos pacientams.

## Infekcinės ligos

Pranešta apie sunkias infekcines ligas (su neutropenija arba be neutropenijos), kai kurie atvejai buvo mirtini.

## Vartojimas kartu taikant kitą sisteminio poveikio priešvėžinį gydymą

Pazopanibo vartojimo kartu su pemetreksedu (ne smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys [NSLPV]) ir lapatinibu (gimdos kaklelio vėžys) klinikiniai tyrimai buvo nutraukti anksčiau, nes kilo susirūpinimas dėl padidėjusio toksiškumo ir (arba) mirtingumo, ir saugi bei veiksminga derinio dozė vartojant pagal tokius gydymo planus nebuvo nustatyta.

## Nėštumas

Su gyvūnais atlikti ikiklinikiniai tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jeigu nėštumo metu vartojama pazopanibo arba jeigu pacientė pastoja vartodama pazopanibą, pacientei būtina išaiškinti galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti nepastoti gydymo pazopanibu metu (žr. 4.6 skyrių).



## Sąveika

Reikia vengti vartoti kartu su stipriais CYP3A4, P-glikoproteino (P-gp) ar krūties vėžio atsparumo baltymo (KVAB, angl. *breast cancer resistance protein* (BCRP)) inhibitoriais, kad būtų išvengta pazopanibo ekspozicijos padidėjimo rizikos (žr. 4.5 skyrių). Reikia apgalvotai rinktis kitokius vaistinius preparatus, kurie neslopina arba tik minimaliai slopina CYP3A4, P-gp ar KVAB.

Reikia vengti vartoti kartu su CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais, kad būtų išvengta pazopanibo ekspozicijos sumažėjimo rizikos (žr. 4.5 skyrių).

Gydant kartu su ketokonazolu, buvo pastebėta hiperglikemijos atvejų.

Pazopanibą reikia atsargiai vartoti kartu su uridindifosfato gliukuronoziltransferazės 1A1 (UGT1A1) substratais (pvz., irinotekanu), nes pazopanibas slopina UGT1A1 (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo pazopanibu metu negalima gerti greipfrutų sulčių (žr. 4.5 skyrių).

## Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis pazopanibui

Tyrimai *in vitro* rodo, kad pazopanibo oksidacinį metabolizmą žmogaus kepenų mikrosomose daugiausiai veikia CYP3A4 bei mažiau CYP1A2 ir CYP2C8. Taigi CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai gali veikti pazopanibo metabolizmą.

### CYP3A4, P-gp, KVAB inhibitoriai

Pazopanibas yra CYP3A4, P-gp ir KVAB substratas.

Pazopanibo (400 mg vieną kartą per parą) vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A4 ir P gp inhibitoriumi ketokonazolu (400 mg vieną kartą per parą) 5 paras iš eilės, vidutinis pazopanibo  $AUC_{(0-24)}$  ir  $C_{max}$  padidėjo atitinkamai 66 % ir 45 %, palyginti su vieno pazopanibo vartojimu (400 mg vieną kartą per parą 7 paras). Pazopanibo  $C_{max}$  (vidutinių rodmenų kitimo sritis nuo 27,5 iki 58,1  $\mu\text{g/ml}$ ) ir  $AUC_{(0-24)}$  (vidutinių rodmenų kitimo sritis nuo 48,7 iki 1040 mikrogramų \*val./ml) pavartojus 800 mg vieno pazopanibo dozę farmakokinetikos rodmenų palyginimas su rodmenimis pavartojus 400 mg pazopanibo dozę kartu su 400 mg ketokonazolo doze (vidutinė  $C_{max}$  – 59,2 mikrogramų/ml, vidutinė  $AUC_{(0-24)}$  – 1300 mikrogramų\*val./ml) parodė, kad kartu su stipraus poveikio CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais vartojamo pazopanibo dozę sumažinus iki 400 mg vieną kartą per parą, sisteminė ekspozicija daugumos pacientų organizme buvo panaši, kaip pavartojus 800 mg vieno pazopanibo paros dozę. Vis dėlto sisteminė pazopanibo ekspozicija kai kurių pacientų organizme gali būti didesnė nei stebėta po 800 mg vieno pazopanibo dozės pavartojimo.

Pazopanibą vartojant kartu su kitais stipriais CYP3A4 izofermentų inhibitoriais (pvz., itrakonazolu, klaritromicinu, atazanaviru, indinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, vorikonazolu), pazopanibo koncentracijos gali padidėti. Greipfrutų sultys slopina CYP3A4 ir taip pat gali didinti pazopanibo koncentracijas plazmoje.

Vartojant 1500 mg lapatinibo (CYP3A4 ir P-gp substratas ir silpnas inhibitorius bei stiprus KVAB inhibitorius) kartu su 800 mg pazopanibo doze, maždaug 50-60 % padidėjo pazopanibo  $AUC_{(0-24)}$  ir  $C_{max}$ , vidurkiai palyginti su vartojant vien 800 mg pazopanibo dozę. Slopinamasis lapatinibo poveikis P-gp ir (arba) KVAB greičiausiai prisideda prie pazopanibo ekspozicijos padidėjimo.

Pazopanibą vartojant kartu su CYP3A4, P-gp ir KVAB inhibitoriumi, pavyzdžiui, lapatinibu, pazopanibo koncentracijos plazmoje padidės. Vartojant kartu su stipriais P-gp ar KVAB inhibitoriais, taip pat gali pakisti pazopanibo ekspozicija ir pasiskirstymas, įskaitant patekimą į centrinę nervų sistemą (CNS).

Reikia vengti pazopanibo vartoti kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriumi (žr. 4.4 skyrių). Jeigu nėra kito medicininio požiūriu priimtino stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriaus, vartojant kartu, pazopanibo dozę reikia sumažinti iki 400 mg per parą. Jeigu atsiranda nepageidaujamų reiškinių, kurie gali būti susiję su vaistiniu preparatu, apsvarsčius, dozę galima dar sumažinti.

Reikia vengti vartojimo kartu su stipriais, P-gp ar KVAB inhibitoriais arba rekomenduojama rinktis kitokius vaistinius preparatus, kurie neslopina arba tik minimaliai slopina P-gp ar KVAB.

#### CYP3A4, P-gp, KVAB sužadinantys vaistiniai preparatai

CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, rifampicinas, gali mažinti pazopanibo koncentracijas plazmoje. Pazopanibo vartojimas kartu su stipriai P-gp ar KVAB sužadinančiais vaistiniais preparatais gali keisti pazopanibo ekspoziciją ir pasiskirstymą, įskaitant patekimą į CNS. Rekomenduojama rinktis kitokius vaistinius preparatus, kurie nesužadina arba tik minimaliai sužadina fermentus ir nešiklius.

#### Pazopanibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Tyrimai *in vitro* su žmogaus mikrosomomis parodė, kad pazopanibas slopina CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2E1 izofermentus. PXR mėginiai *in vitro* parodė galimą žmogaus CYP3A4 izofermentų sužadinimą. Klinikiniai farmakologiniai tyrimai parodė, kad vartojant 800 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą, pazopanibas kliniškai reikšmingos įtakos kofeino (CYP1A2 bandomojo substrato), varfarino (CYP2C9 bandomojo substrato) ar omeprazolo (CYP2C19 bandomojo substrato) farmakokinetikai vėžiu sergančių pacientų organizme neturėjo. Pazopanibas maždaug 30 % padidino midazolamo (CYP3A4 bandomojo substrato) *AUC* ir  $C_{max}$  rodmenų vidurkius ir 33-64 % padidino dekstrometorfano ir dekstrofano koncentracijų santykį šlapime po dekstrometorfano (CYP2D6 bandomojo substrato) pavartojimo per burną. Vartojant 800 mg pazopanibo vieną kartą per parą kartu su 80 mg/m<sup>2</sup> paklitakselio (CYP3A4 ir CYP2C8 substrato) doze vieną kartą per savaitę, paklitakselio *AUC* ir  $C_{max}$  rodmenų vidurkiai padidėjo atitinkamai 26 % ir 31 %.

Remiantis  $IC_{50}$  duomenimis *in vitro* ir  $C_{max}$  rodmeniu plazmoje *in vivo*, pazopanibo metabolitai GSK1268992 ir GSK1268997 gali prisidėti prie pazopanibo slopinamojo poveikio KVAB. Be to, negalima paneigti pazopanibo slopinamojo poveikio KVAB ir P-gp virškinimo trakte. Pazopanibą skirti vartoti kartu su kitais per burną vartojamais KVAB ir P-gp substratais reikia atsargiai.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, pazopanibas slopina žmogaus organinių anijonų pernašos polipeptidą (OAPP1B1). Paneigti, kad pazopanibas turės įtakos OAPP1B1 substratų (pvz., statinų) farmakokinetikai, negalima (žr. toliau poskyrį „Poveikis, kuris pasireiškia pazopanibo vartojant kartu su simvastatinu“).

Pazopanibas yra uridino difosfoliukuronoziltransferazės 1A1 (UGT1A1) fermento inhibitorius *in vitro*. Aktyvusis irinotekano metabolitas SN-38 yra OATP1B1 ir UGT1A1 substratas. 400 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą vartojant kartu su 250 mg/m<sup>2</sup> cetuksimabo ir 150 mg/m<sup>2</sup> irinotekano dozėmis, maždaug 20 % padidėjo SN-38 sisteminė ekspozicija. Pazopanibas gali labiau įtakoti SN-38 dispoziciją asmenims, kuriems yra UGT1A1\*28 polimorfizmas, lyginant su asmenimis, kurie turi įprasto tipo alelį. Vis dėlto, UGT1A1 genotipas ne visada turėjo įtakos SN-38. Jeigu pazopanibas skiriamas vartoti kartu su UGT1A1 substratais, reikia imtis atsargumo priemonių.

## Poveikis, kuris pasireiškia pazopanibo vartojant kartu su simvastatinu

Pazopanibo vartojant kartu su simvastatinu, dažniau pasireiškia ALT suaktyvėjimas. Pazopanibo klinikinių tyrimų bendrų duomenų metaanalizė parodė, kad ALT > 3 x VNR suaktyvėjo 126 iš 895 (14%) pacientų, kurie nevartojo statinų, palyginti su 11 iš 41 (27%) pacientų, kurie kartu vartojo simvastatino ( $p = 0,038$ ). Jeigu simvastatino kartu vartojančiam pacientui suaktyvėja ALT, reikia laikytis pazopanibo vartojimo rekomendacijų ir nutraukti simvastatino vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Be to, pazopanibo vartoti kartu su kitais statinais reikia atsargiai, nes šiuo metu yra nepakankamai duomenų, kad būtų galima įvertinti jų įtaką ALT aktyvumui. Paneigti, kad pazopanibas gali veikti kitų statinų (pvz., atorvastatino, fluvastatino, pravastatino, rozuvastatino) farmakokinetiką, negalima.

## Maisto įtaka pazopanibui

Pazopanibą vartojant kartu su labai riebiu maistu arba maistu, kurio sudėtyje yra mažai riebalų, maždaug 2 kartus padidėjo  $AUC$  ir  $C_{max}$ . Todėl pazopanibą reikia vartoti likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio arba praėjus dviem valandoms po valgio.

## Vaistiniai preparatai, kurie didina skrandžio pH

Pazopanibą vartojant kartu su ezomeprazolu, pazopanibo biologinis prieinamumas sumažėjo maždaug 40 % ( $AUC$  ir  $C_{max}$ ), todėl reikia vengti vartoti pazopanibą kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina skrandžio  $pH$ . Jeigu būtina kartu vartoti protonų siurblio inhibitorių (PSI), rekomenduojama pazopanibo dozę išgerti be maisto vieną kartą per parą vakare kartu su PSI. Jeigu būtina kartu vartoti  $H_2$  receptorių antagonistą, pazopanibo dozę reikia išgerti be maisto likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki arba praėjus ne mažiau kaip 10 valandų po  $H_2$  receptorių antagonistų dozės suvartojimo. Pazopanibo dozę reikia išgerti likus ne mažiau kaip 1 valandai iki arba praėjus 2 valandoms po trumpai veikiančių antacidinių vaistinių preparatų suvartojimo. Rekomendacijos, kaip kartu vartoti PSI ir  $H_2$  receptorių antagonistus, pagrįstos fiziologinėmis aplinkybėmis.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas/vyrų ir moterų kontracepcija

Reikiamų duomenų apie pazopanibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Pazopanibo nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai dėl moters būklės taip gydyti būtina. Jeigu pazopanibo vartojama nėštumo metu arba jeigu pacientė pastoja, vartodama pazopanibą, pacientei būtina išaiškinti galimą riziką vaisiui.

Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir ne mažiau kaip 2 savaites po paskutinės pazopanibo dozės ir nepastoti gydymo pazopanibu metu.

Pacientai vyrai (įskaitant tuos, kuriems buvo atlikta vazektomija) turi naudoti prezervatyvus lytinių santykių metu pazopanibo gydymo laikotarpiu ir dar mažiausiai 2 savaites po paskutinės pazopanibo dozės pavartojimo, kad būtų išvengta galimo vaistinio preparato patekimo į nėščių partnerių ir galinčių pastoti moterų organizmą.

### Žindymas

Ar saugu pazopanibą vartoti žindymo laikotarpiu, nenustatyta. Ar pazopanibo ar jo metabolitų prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Tyrimų su gyvūnais duomenų apie pazopanibo prasiskverbimą į patelių pieną nėra. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Gydymo pazopanibu metu žindymą reikia nutraukti.

## Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad gydymas pazopanibu gali veikti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Votrient gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Remiantis pazopanibo farmakologinėmis savybėmis, nepalankaus poveikio tokiai veiklai numatyti negalima. Sprendžiant apie paciento gebėjimą užsiimti veikla, kuriai atlikti būtinas nuovokumas, motoriniai ir pažinimo sugebėjimai, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir pazopanibo sukeltą nepageidaujamus reiškinius. Jeigu pacientas jaučiasi apsvaigęs, pavargęs arba jaučia silpnumą, vairuoti ir mechanizmų valdyti negalima.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Buvo įvertinti bendri pagrindžiamojo ILK tyrimo (VEG105192, n = 290), tęstinio tyrimo (VEG107769, n = 71), paremiančio II fazės tyrimo (VEG102616, n = 225) ir atviru būdu atlikto III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimo, kurio metu siekta įrodyti, kad vaistinis preparatas yra ne blogesnis (VEG108844, n = 557), pazopanibo (iš viso n = 1 149) bendrojo saugumo ir toleravimo įvertinimo pacientams, kuriems diagnozuota ILK, duomenys (žr. 5.1 skyrių).

Vertinant tiriamųjų, kuriems diagnozuota MAS, gydymo pazopanibu bendrąjį saugumą ir toleravimą (populiacijoje, kurioje vertintas saugumas, iš viso n = 382), buvo įvertinti jungtiniai pagrindžiamojo MAS tyrimo (VEG110727, n = 369) ir paremiančiojo II fazės tyrimo (VEG20002, n = 142) duomenys (žr. 5.1 skyrių).

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo nustatytos ILK ir MAS tyrimuose, buvo praeinantysis smegenų priepuolis, išeminis insultas, miokardo išemija, miokardo ir smegenų infarktas, širdies veiklos sutrikimas, virškinimo trakto prakiurimas ir fistulė, QT pailgėjimas, *Torsade de Pointes* bei kraujavimas iš plaučių, virškinimo trakto ir į smegenis, visos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė < 1 % gydytų pacientų. Kiti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, kurie buvo nustatyti MAS tyrimuose, buvo venų tromboembolijos reiškiniai, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas ir pneumotoraksas.

Mirtini reiškiniai, kurie buvo įvertinti kaip galėję būti susiję su pazopanibu, buvo kraujavimas iš virškinimo trakto, kraujavimas iš plaučių/skrepliavimas krauju, nenormali kepenų funkcija, žarnų prakiurimas ir išeminis insultas.

Dažniausios bet kurio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios ne rečiau kaip 10 % pacientų) ILK ir MAS tyrimuose buvo: viduriavimas, plaukų spalvos pokytis, odos hipopigmentacija, eksfoliacinis išbėrimas, hipertenzija, pykinimas, galvos skausmas, nuovargis, anoreksija, vėmimas, skonio pojūčio sutrikimas, stomatitas, kūno svorio mažėjimas, skausmas, alaninaminotransferazės suaktyvėjimas ir aspartataminotransferazės suaktyvėjimas.

Visų laipsnių nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė ILK ir MAS sergantiems pacientams arba po vaistinio preparato patekimo į rinką, išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases, dažnį ir sunkumo laipsnį. Dažnis nurodytas, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ); dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retas  $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kategorijos nurodytos, remiantis klinikinių tyrimų metu nustatytais absoliutaus dažnio duomenimis. Be to, buvo įvertinti po vaistinio preparato patekimo į rinką saugumo ir toleravimo duomenys, gauti visų pazopanibo tyrimų metu ir pagal savanoriškus pranešimus. Kiekvienos organų sistemos klasės nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis toks pat, išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

**2 lentelė** Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė ILK tyrimų metu (n = 1 149) arba per laikotarpį po vaistinio preparato patekimo į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių n (%)	3 laipsnio n (%)	4 laipsnio n (%)
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Dažnas	Infekcijos (su neutropenija arba be neutropenijos) †	nežinomas	nežinomas	nežinomas
	Nedažnas	Dantenu infekcija	1 (< 1 %)	0	0
		Infekcinis peritonitas	1 (< 1 %)	0	0
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	Nedažnas	Naviko skausmas	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Dažnas	Trombocitopenija	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropenija	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopenija	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Nedažnas	Policitemija	6 (0,03 %)	1	0
	Retas	Trombozinė mikroangiopatija (įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir hemolizinį ureminį sindromą) †	nežinomas	nežinomas	nežinomas
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	Dažnas	Hipotirozė	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Apetito sumažėjimas °	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Dažnas	Hipofosfatemija	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehidratacija	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Nedažnas	Hipomagnezemija	10 (< 1 %)	0	0
	Dažnis nežinomas	Navikų lizės sindromas*	nežinomas	nežinomas	nežinomas
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Dažnas	Nemiga	30 (3 %)	0	0

<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Skonio pojūčio sutrikimas <sup>c</sup>	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Galvos skausmas	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Dažnas	Galvos svaigimas	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargija	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestezija	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Periferinė sensorinė neuropatija	17 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Hipoestezija	8 (< 1 %)	0	0
		Praeinantysis smegenų išemijos priepuolis	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Somnolencija	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Cerebrovaskulinis priepuolis	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Išeminis insultas	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Retas	Laikinoji užpakalinė encefalopatija (arba laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas) <sup>†</sup>	nežinomas	nežinomas	nežinomas	
<b>Akių sutrikimai</b>	Dažnas	Miglotas matymas	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Nedažnas	Tinklainės atšokimas <sup>‡</sup>	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Tinklainės plyšiai be atšokimo <sup>‡</sup>	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Blakstienų spalvos pokytis	4 (< 1 %)	0	0
<b>Širdies sutrikimai</b>	Nedažnas	Bradikardija	6 (< 1 %)	0	0
		Miokardo infarktas	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Širdies funkcijos sutrikimas <sup>f</sup>	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Miokardo išemija	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Labai dažnas	Hipertenzija	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Dažnas	Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą	16 (1 %)	0	0
		Venų tromboembolijos reiškinys <sup>g</sup>	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Veido paraudimas	12 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Hipertenzinė krizė	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Kraujavimas	1 (< 1 %)	0	0
Dažnis nežinomas	Aneurizmos ir arterijų disekacijos	nežinomas	nežinomas	nežinomas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Dažnas	Kraujavimas iš nosies	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Disfonija	48 (4 %)	0	0
		Dusulys	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Atsikosėjimas krauju	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Nedažnas	Skystos išskyros iš nosies	8 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas į plaučius	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumotoraksas	1 (< 1 %)	0	0
Retas	Intersticinė plaučių liga / pneumonitas <sup>†</sup>	Nežinomas	Nežinomas	Nežinomas	

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnas	Viduriavimas	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Pykinimas	386 (34 %)	14 (1%)	0
		Vėmimas	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Pilvo skausmas <sup>a</sup>	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Dažnas	Stomatitas	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dispepsija	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Dujų kaupimasis virškinimo trakte	43 (4 %)	0	0
		Pilvo išsipūtimas	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Burnos išopėjimas	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Burnos džiūvimas	27 (2 %)	0	0
		Nedažnas	Pankreatitas	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Kraujavimas iš tiesiosios žarnos		8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Tuštinimasis išmatomis, kuriose yra šviežio kraujo		6 (< 1 %)	0	0
	Kraujavimas iš virškinimo trakto		4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Melena		4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Persitaltikos padažnėjimas		3 (< 1 %)	0	0
	Kraujavimas iš išangės		2 (< 1 %)	0	0
	Storiosios žarnos prakiurimas		2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Kraujavimas iš burnos		2 (< 1 %)	0	0
	Kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies		2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Žarnų odos fistulė		1 (< 1 %)	0	0
	Vėmimas krauju		1 (< 1 %)	0	0
	kraujavimas iš hemorojaus		1 (< 1 %)	0	0
	Klubinės žarnos prakiurimas		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Kraujavimas iš stemplės		1 (< 1 %)	0	0
	Retroperitoninis kraujavimas		1 (< 1 %)	0	0
	Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Hiperbilirubinemija	38 (3 %)	2 (< 1 %)
Kepenų funkcijos sutrikimas			29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
Hepatotoksinis poveikis			18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Nedažnas		Gelta	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Vaistinių preparatų sukeltas kepenų pažeidimas	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Kepenų funkcijos nepakankamumas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Labai dažnas	Plaukų spalvos pokytis	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopecija	130 (11 %)	0	0
		Išbėrimas	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Dažnas	odos hipopigmentacija	52 (5 %)	0	0
		Odos sausmė	50 (4 %)	0	0
		Niežulys	29 (3 %)	0	0
		Eritema	25 (2 %)	0	0
		Odos pigmentacijos pokytis	20 (2 %)	0	0
		Prakaitavimo sustiprėjimas	17 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Nagų sutrikimai	11 (< 1 %)	0	0
		Odos lupimasis	10 (< 1 %)	0	0
		Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	7 (< 1 %)	0	0
		Eritematozinis išbėrimas	6 (< 1 %)	0	0
		Odos sutrikimas	5 (< 1 %)	0	0
		Dėminis išbėrimas	4 (< 1 %)	0	0
Niežtintysis išbėrimas		3 (< 1 %)	0	0	
Pūslinis išbėrimas		3 (< 1 %)	0	0	
Generalizuotas niežulys		2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Generalizuotas išbėrimas		2 (< 1 %)	0	0	
Papulinis išbėrimas		2 (< 1 %)	0	0	
Delnų eritema		1 (< 1 %)	0	0	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Dažnas	Artralgija	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Mialgija	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Raumenų spazmai	25 (2 %)	0	0
	Nedažnas	Griaučių raumenų skausmas	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Labai dažnas	Proteinurija	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Nedažnas	Kraujavimas iš šlapimo takų	1 (< 1 %)	0	0
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	Nedažnas	Menoragija	3 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas iš makšties	3 (< 1 %)	0	0
		Metroragija	1 (< 1 %)	0	0
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Labai dažnas	Nuovargis	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Dažnas	Gleivinės uždegimas	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Astenija	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Edema <sup>b</sup>	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Krūtinės skausmas	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Nedažnas	Drebulys	4 (< 1 %)	0	0
Gleivinės sutrikimas		1 (< 1 %)	0	0	
<b>Tyrimai</b>	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Aspartataminotransferazės suaktyvėjimas	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Dažnas	Kūno masės padidėjimas	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0



		Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Lipazės suaktyvėjimas	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Leukocitų kiekio kraujyje sumažėjimas <sup>d</sup>	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Skyd liaukę stimuliuojančio hormono koncentracijos kraujyje padidėjimas	36 (3 %)	0	0
		Amilazės suaktyvėjimas	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Gamagliutamilttransferazės suaktyvėjimas	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Kraujospūdžio padidėjimas	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Kepenų funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimas	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Nedažnas	Kepenų fermentų suaktyvėjimas	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Gliukozės koncentracijos kraujyje sumažėjimas	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Transaminazių suaktyvėjimas	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Skyd liaukės funkcijos tyrimų rodmenų sutrikimas	3 (< 1 %)	0	0
		Diastolinio kraujospūdžio padidėjimas	2 (< 1 %)	0	0
		Sistolinio kraujospūdžio padidėjimas	1 (< 1 %)	0	0

<sup>†</sup> Su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta per laikotarpį po vaistinio preparato registracijos (savanoriški pranešimai apie atvejus ir visų pazopanibo klinikinių tyrimų duomenys apie sunkias nepageidaujamas reakcijas).

\* Su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta tik poregistraciniu laikotarpiu. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Bendras tokių reiškinių pavadinimas:

<sup>a</sup> Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir apatinės pilvo dalies skausmas.

<sup>b</sup> Edema, periferinė edema, akies edema, lokali edema ir veido edema.

<sup>c</sup> Skonio pojūčio sutrikimas, skonio pojūčio išnykimas ir skonio pojūčio susilpnėjimas.

<sup>d</sup> Leukocitų kiekio sumažėjimas, neutrofilų kiekio sumažėjimas, leukocitų kiekio sumažėjimas.

<sup>e</sup> Apetito sumažėjimas ir anoreksija.

<sup>f</sup> Širdies funkcijos sutrikimas, kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, širdies funkcijos nepakankamumas ir ribojanti kardiomiopatija.

<sup>g</sup> Venų tromboembolijos reiškinys, giliųjų venų trombozė, plaučių embolija ir trombozė.

Neutropenija, trombocitopenija bei delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas dažniau pasireiškė pacientams, kilusiems iš Rytų Azijos.

3 lentelė

Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė MAS tyrimų metu (n = 382) arba poregistraciniu laikotarpiu

Organų sistemų klasės	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos	Visų laipsnių n (%)	3 laipsnio n (%)	4 laipsnio n (%)
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Dažnas	Dantenu infekcija	4 (1 %)	0	0
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)</b>	Labai dažnas	Naviko skausmas	121 (32 %)	32 (8 %)	0
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai<sup>f</sup></b>	Labai dažnas	Leukopenija	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocitopenija	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenija	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Nedažnas	Mikroangiopatinė trombozė (įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir hemolizinį ureminį sindromą)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Endokrininiai sutrikimai</b>	Dažnas	Hipotirozė	18 (5 %)	0	0
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Apetito sumažėjimas	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hipoalbuminemija <sup>f</sup>	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Dažnas	Dehidratacija	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Nedažnas	Hipomagnezemija	1 (< 1 %)	0	0
	Dažnis nežinomas	Navikų lizės sindromas*	nežinomas	nežinomas	nežinomas
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Dažnas	Nemiga	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Labai dažnas	Skonio pojūčio sutrikimas	79 (21 %)	0	0
		Galvos skausmas	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Dažnas	Periferinė sensorinė neuropatija	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Galvos svaigimas	15 (4 %)	0	0
	Nedažnas	Somnolencija	3 (< 1 %)	0	0
		Parestezija	1 (< 1 %)	0	0
	Smegenų infarktas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
<b>Akių sutrikimai</b>	Dažnas	Miglotas matymas	15 (4 %)	0	0

<b>Širdies sutrikimai</b>	Dažnas	Širdies veiklos sutrikimas <sup>g</sup>	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradikardija	4 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Miokardo infarktas	1 (< 1 %)	0	0
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Labai dažnas	Hipertenzija	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Dažnas	Venų tromboembolijos reiškiniai <sup>d</sup>	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Kraujo samplūdis į veidą ir kaklą	12 (3 %)	0	0
		Paraudimas	4 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Kraujavimas	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Dažnis nežinomas	Aneurizmos ir arterijų disekacijos	nežinomas	nežinomas	nežinomas	
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Dažnas	Kraujavimas iš nosies	22 (6 %)	0	0
		Disfonija	20 (5 %)	0	0
		Dusulys	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Kosulys	12 (3 %)	0	0
		Pneumotoraksas	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Žagsėjimas	4 (1 %)	0	0
		Kraujavimas į plaučius	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Nedažnas	Ryklės ir gerklės skausmas	3 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas iš bronchų	2 (< 1 %)	0	0
		Skystos išskyros iš nosies	1 (< 1 %)	0	0
		Skrepliavimas krauju	1 (< 1 %)	0	0
	Retas	Intersticinė plaučių liga / pneumonitas <sup>†</sup>	Nežinomas	Nežinomas	Nežinomas

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Labai dažnas	Viduriavimas	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Pykinimas	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Vėmimas	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Pilvo skausmas <sup>a</sup>	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatitas	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Dažnas	Pilvo išsipūtimas	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Burnos džiūvimas	14 (4 %)	0	0
		Dispepsija	12 (3 %)	0	0
		Kraujavimas iš burnos	5 (1 %)	0	0
		Dujų kaupimasis virškinimo trakte	5 (1 %)	0	0
		Kraujavimas iš išangės	4 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Kraujavimas iš virškinimo trakto	2 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas iš tiesiosios žarnos	2 (< 1 %)	0	0
		Enterokutaninė fistulė	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Kraujavimas iš skrandžio	1 (< 1 %)	0	0
		Melena	2 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas iš stemplės	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Peritonitas	1 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas į retroperitoninius audinius	1 (< 1 %)	0	0
		Kraujavimas iš viršutinės virškinimo trakto dalies	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Klubinės žarnos prakiurimas		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latako sutrikimai</b>	Nedažnas	Kepenų funkcijos sutrikimas	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Labai dažnas	Plauko spalvos pokytis	93 (24 %)	0	0
		Odos hipopigmentacija	80 (21 %)	0	0
		Eksfoliacinis išbėrimas	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Dažnas	Alopecija	30 (8 %)	0	0
		Odos sutrikimas <sup>c</sup>	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Odos sausmė	21 (5 %)	0	0
		Pernelyg stiprus prakaitavimas	18 (5 %)	0	0
		Nago sutrikimas	13 (3 %)	0	0
		Niežulys	11 (3 %)	0	0
		Eritema	4 (1 %)	0	0
	Nedažnas	Odos opa	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Išbėrimas	1 (< 1 %)	0	0
		Papulinis išbėrimas	1 (< 1 %)	0	0
		Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	1 (< 1 %)	0	0
		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	2 (< 1 %)	0	0
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo sutrikimai</b>	Dažnas	Skeleto raumenų skausmas	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Mialgija	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Raumenų spazmas	8 (2 %)	0	0
	Nedažnas	Artralgija	2 (< 1 %)	0	0
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Nedažnas	Proteinurija	2 (< 1 %)	0	0
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	Nedažnas	Kraujavimas iš makšties	3 (< 1 %)	0	0
		Menoragija	1 (< 1 %)	0	0
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Labai dažnas	Nuovargis	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Dažnas	Edema <sup>b</sup>	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Krūtinės skausmas	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Šaltkrėtis	10 (3 %)	0	0
	Nedažnas	Gleivinės uždegimas <sup>e</sup>	1 (< 1 %)	0	0
Astenija		1 (< 1 %)	0	0	

<b>Tyrimai<sup>h</sup></b>	Labai dažnas	Kūno masės sumažėjimas	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Dažnas	Nenormalūs ausų, nosies ir gerklės tyrimų duomenys <sup>e</sup>	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Nenormali cholesterolio koncentracija kraujyje	6 (2 %)	0	0
		Aspartataminotransferazės suaktyvėjimas	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Gama gliutamiltansferazės suaktyvėjimas	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
		Nedažnas	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	2 (< 1 %)	0
		Aspartataminotransferazė	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alaninaminotransferazė	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Trombocitų kiekio sumažėjimas	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Elektrokardiogramos QT intervalo pailgėjimas	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

<sup>†</sup> Su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta per laikotarpį po vaistinio preparato registracijos (savanoriški pranešimai apie atvejus ir visų pazopanibo klinikinių tyrimų duomenys apie sunkias nepageidaujamas reakcijas).

\* Su gydymu susijusi nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta poregistraciniu laikotarpiu. Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis.

Toliau nurodyti atvejai buvo apibendrinti:

<sup>a</sup> Pilvo skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir virškinimo trakto skausmas.

<sup>b</sup> Edema, periferinė edema ir akies voko edema.

<sup>c</sup> Dauguma atvejų pasireiškė delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas.

<sup>d</sup> Sąvoka venų tromboembolijos reiškiniai apima giliųjų venų trombozės, plaučių embolijos ir trombozės sąvokas.

<sup>e</sup> Dauguma atvejų buvo aprašytas mukozitas.

<sup>f</sup> Dažnis pagrįstas VEG110727 tyrimo laboratorinių tyrimų rodmenų lentelėmis (n = 240). Apie juos kaip apie nepageidaujamus reiškinius tyrėjai pranešė rečiau nei nurodyta laboratorinių tyrimų rodmenų lentelėse.

<sup>g</sup> Sąvoka širdies veiklos sutrikimo reiškiniai apima kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimo, širdies nepakankamumo ir restrikcinės kardiomiopatijos reiškinius.

<sup>h</sup> Dažnis pagrįstas nepageidaujama reiškiniais, apie kuriuos pranešė tyrėjai. Apie nenormalius laboratorinių tyrimų rodmenis kaip apie nepageidaujamus reiškinius tyrėjai pranešė rečiau nei nurodyta laboratorinių tyrimų rodmenų lentelėse.

Neutropenija, trombocitopenija bei delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas dažniau pasireiškė pacientams, kilusiems iš Rytų Azijos.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo įvertintos iki 2 000 mg pazopanibo dozės. Vienam iš 3 pacientų, kurie vartojo 2 000 mg ir 1 000 mg pazopanibo dozes, pasireiškė atitinkamai III laipsnio nuovargis (dozę ribojantis toksinis poveikis) ir III laipsnio hipertenzija.

Perdozavus pazopanibo, specifinio priešnuodžio nėra, perdozavimo atveju reikia taikyti bendrąsias palaikomojo priemones.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE11.

#### Veikimo mechanizmas

Pazopanibas yra per burną vartojamas stiprus daug taikinių veikiantis kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR)-1, -2 ir -3, trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptorių (TKAFR)-alfa ir -beta bei kamieninių ląstelių faktoriaus receptorių (c-KIT) tirozinkinazės inhibitorius (TKI), kurio  $IC_{50}$  rodmenys yra atitinkamai 10, 30, 47, 71, 84 ir 74 nmol. Ikiklinikinių tyrimų duomenimis, pazopanibas priklausomai nuo dozės slopino ligando sukeltą KEAFR-2, c-Kit ir TKAFR- $\beta$  receptorių autofosforilinimą ląstelėse. *In vivo* pazopanibas slopino KEAF sužadintą KEAFR-2 fosforilinimą pelių plaučiuose, angiogenezę įvairiuose gyvūnų modeliuose ir daugybinių persodintų žmogaus auglių augimą pelių organizme.

#### Farmakogenomika

Farmakogenetinės metaanalizės duomenimis, gautais iš 31 pazopanibo klinikinio tyrimo, kuriuose pazopanibas buvo vartojamas arba monoterapijai, arba kartu su kitais vaistiniais preparatais, ALT > 5 x VNR padidėjimas (3-iojo laipsnio pagal NVI BTK) pasireiškė 19 % asmenų, kurie buvo HLA-B\*57:01 alelio nešiotojai, ir 10 % asmenų, kurie nebuvo šio alelio nešiotojais. Remiantis šiais duomenimis, 133 iš 2 235 (6 %) pacientų buvo HLA-B\*57:01 alelio nešiotojais (žr. 4.4 skyrių).

#### Klinikiniai tyrimai

##### Inksty ląstelių karcinoma (ILK)

ILK gydymo pazopanibu saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamųjų daugelyje centrų dvigubai aklu būdu atliktų tyrimų metu. Pacientai (n = 435), sergantys lokaliai progresavusia ir (arba) metastazavusia ILK, atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į grupes ir vartojo arba 800 mg pazopanibo vieną kartą per parą, arba placebo. Šio tyrimo svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo dviejų gydymo būdų įtakos laikotarpiui, per kurį liga neprogresavo (angl., *progression-free survival, PFS*) įvertinimas ir palyginimas, pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenimas (BI). Kitos vertinamosios baigtys buvo bendrojo atsako dažnio ir atsako trukmės įvertinimas.

Iš visų 435 šiame tyrime dalyvavusių pacientų 233 pacientai anksčiau nebuvo gydyti, o 202 pacientams buvo taikytas antraeilis gydymas po ankstesnio vieno gydymo, kurio pagrindą sudarė IL-2 ar INF $\alpha$ . Veiklumo būklė pagal ECOG (angl., *Eastern Cooperative Oncology Group*) pazopanibo ir placebo grupėse buvo panaši (ECOG 0: 42 %, palyginti su 41 %, ECOG 1: 58 %, palyginti su 59 %). Daugumos pacientų prognozė buvo įvertina palankiai (39 %) arba vidutiniškai (54 %) pagal MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*) / Motzer. Visiems pacientams histologiškai buvo nustatytos vien šviesiosios ląstelės arba vyravo šviesiosios ląstelės. Maždaug pusės visų pacientų liga buvo apėmusi 3 ar daugiau organų ir, prieš pradedant tyrimą, daugumai pacientų buvo aptikta metastazių plaučiuose (74 %) ir (arba) limfmazgiuose (54 %).

Kiekvienoje grupėje panaši dalis pacientų nebuvo gydyti arba anksčiau buvo gydyti citokiniais (53 % ir 47 % pazopanibo grupėje, 54 % ir 46 % placebo grupėje). Pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti citokiniais, pogrupyje daugumai buvo taikytas gydymas, kurio pagrindą sudarė interferonas.

Kiekvienoje grupėje panašiai daliai pacientų anksčiau buvo atlikta inksto pašalinimo operacija (atitinkamai 89 % ir 88 % pacientų pazopanibo ir placebo grupėse) ir (arba) taikytas spindulinis gydymas (atitinkamai 22 % ir 15 % pazopanibo ir placebo grupėse).

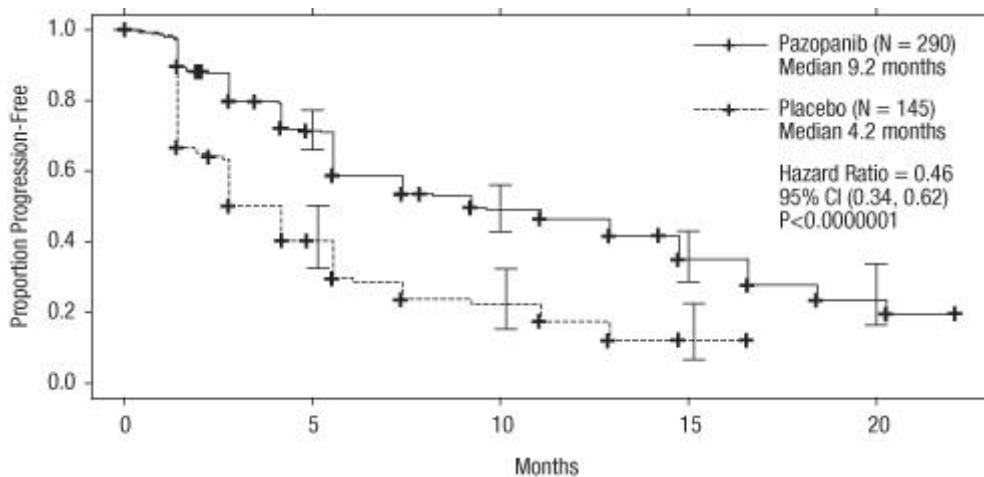
Pirminė svarbiausios *PFS* vertinamosios baigties analizė pagrįsta nepriklausomu radiologiniu ligos eigos įvertinimu visoje tiriamojoje populiacijoje (anksčiau negydytų ir anksčiau citokiniais gydytų pacientų).

**4 lentelė Bendrasis veiksmingumas ILK atveju, remiantis nepriklausomu įvertinimu (VEG105192)**

Vertinamosios baigtys / tiriamoji populiacija	Pazopanibas	Placebas	SR (95 % PI)	p reikšmė (vienpusis testas)
<i>PFS</i>				
Bendrasis* <i>ITT</i>	n = 290	n = 145		
Mediana (mėnesiais)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	< 0,0000001
Atsako dažnis % (95% PI)	n = 290 30 (25,1, 35,6)	n = 145 3 (0,5, 6,4)	–	< 0,001

SR = santykinė rizika; angl. *ITT* = *intent to treat* – numatyti gydyti pacientai; *PFS* = *progression-free survival* - laikotarpis, per kurį liga neprogresavo. \* - anksčiau negydyti pacientai ir pacientai, kuriems anksčiau taikytas gydymas citokiniais.

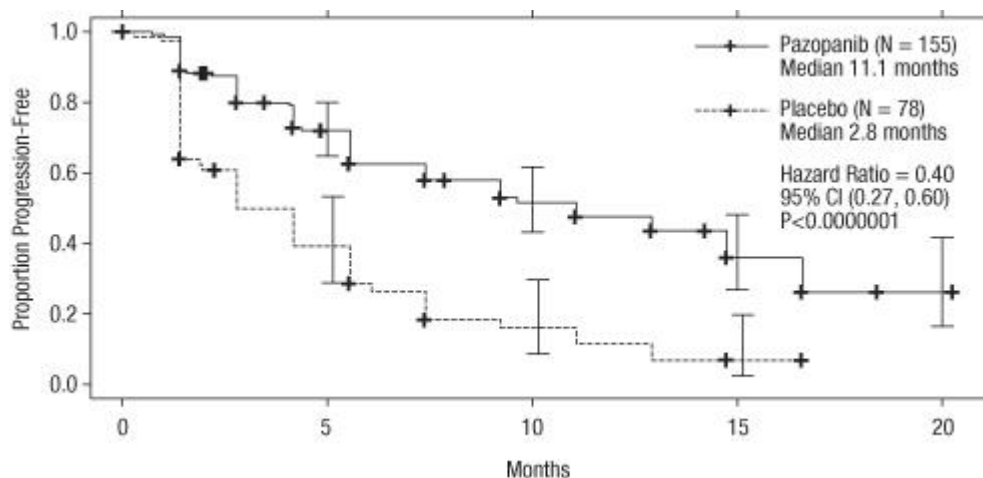
**1 paveikslas Kaplan-Meier išgyvenimo laikotarpio, per kurį liga neprogresavo, kreivė, remiantis nepriklausomu visos populiacijos įvertinimu (anksčiau negydytų pacientų ir pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas citokiniais) (VEG105192)**



x ašis – mėnesiai, y ašis – pacientų dalis, kurių liga neprogresavo. Pazopanibas (n = 290) mediana 9,2 mėnesio. Placebas (n = 145) mediana 4,2 mėnesio. Santykinė rizika = 0,46, 95 % PI (0,34, 0,62), p < 0,0000001.

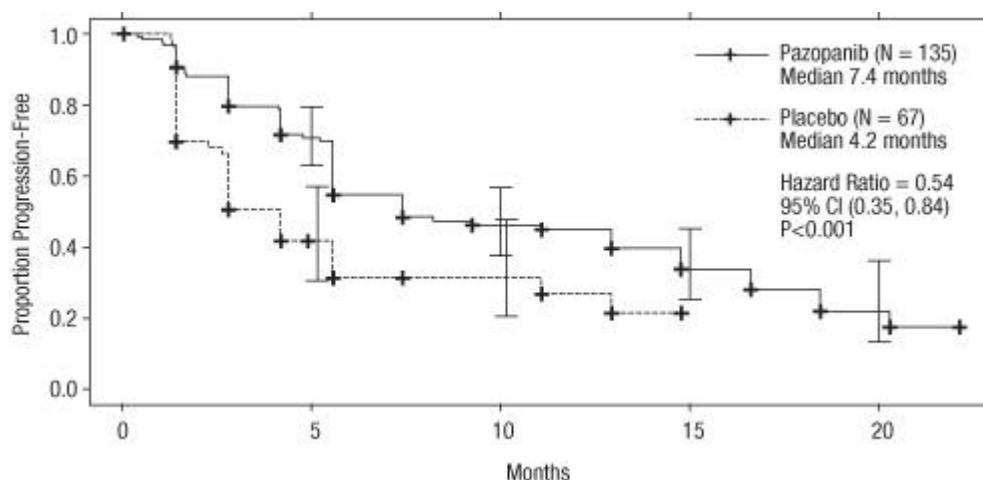


**2 paveikslas** *Kaplan-Meier išgyvenimo laikotarpio, per kurį liga neprogresavo, kreivė, remiantis nepriklausomu anksčiau negydytų pacientų populiacijos įvertinimu (VEG105192)*



x ašis – mėnesiai, y ašis – pacientų dalis, kurių liga neprogresavo. Pazopanibas (n = 155) mediana 11,1 mėnesio. Placebas (n = 78) mediana 2,8 mėnesio. Santykinė rizika = 0,40, 95 % PI (0,27, 0,60), p < 0,0000001.

**3 paveikslas** *Kaplan-Meier išgyvenimo laikotarpio, per kurį liga neprogresavo, kreivė, remiantis nepriklausomu pacientų, kuriems anksčiau taikytas gydymas citokiniais, populiacijos įvertinimu (VEG105192)*



x ašis – mėnesiai, y ašis – pacientų dalis, kurių liga neprogresavo. Pazopanibas (n = 135) mediana 7,4 mėnesio. Placebas (n = 67) mediana 4,2 mėnesio. Santykinė rizika = 0,54, 95 % PI (0,35, 0,84), p < 0,001.

Nepriklausomos peržiūros duomenimis, pacientams, kurie reagavo į gydymą, atsako pasireiškimo mediana buvo 11,9 savaitės, o atsako trukmės mediana 58,7 savaitės (VEG105192).

Bendrojo išgyvenamumo (BI) medianos duomenys pagal protokolą, nurodyti galutinėje išgyvenamumo ataskaitoje, pacientų, atsitiktiniu būdu paskirtų į pazopanibo ir placebo grupes, buvo atitinkamai 22,9 mėnesiai ir 20,5 mėnesių [SR = 0,91 (95 % PI: 0,71, 1,16; p = 0,224)]. Galimi BI rezultatų poslinkiai, nes 54 % placebo grupės pacientų vartojo pazopanibo šio tyrimo pratęsimo fazėje ligai progresavus. Šešiasdešimt šešiams procentams placebo grupės pacientų buvo taikytas gydymas po tyrimo, palyginti su 30 % pazopanibo vartojusių pacientų.

Svarbiausios vertinamosios baigties analizės metu bendrojo išgyvenimo duomenims įvertinti nepakako stebėjimo laiko.

Naudojant *EORTC QLQ-C30* ir *EuroQoL EQ-5D*, statistiškai reikšmingų gyvenimo kokybės skirtumų nenustatyta.

II fazės tyrime, kuriame dalyvavo 225 pacientai, kuriems buvo diagnozuota lokaliai atsinaujinusi arba metastazavusi šviesiųjų inkstų ląstelių karcinoma, remiantis nepriklausomos peržiūros duomenimis, objektyvaus atsako dažnis buvo 35 %, o atsako trukmės mediana 68 savaitės. PFS mediana buvo 11,9 mėnesio.

Atviru būdu buvo atliktas III fazės atsitiktinių imčių paralelinių grupių gydymo pazopanibu saugumo, veiksmingumo ir gyvenimo kokybės įvertinimo, palyginti su gydymu sunitinibu, tyrimas (VEG108844), kurio metu siekta įrodyti, kad vaistinis preparatas yra ne blogesnis.

VEG108844 tyrimo duomenimis, pacientai (n = 1 110), kuriems buvo diagnozuotas lokaliai išplitęs ir (arba) metastazavęs ILV ir pirmiau nebuvo taikytas sisteminis gydymas, atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti arba 800 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą nepertraukiamai, arba 50 mg sunitinibo dozę per parą 6 savaitių ciklais: 4 savaitės gydymo, po kurių 2 savaitės be gydymo.

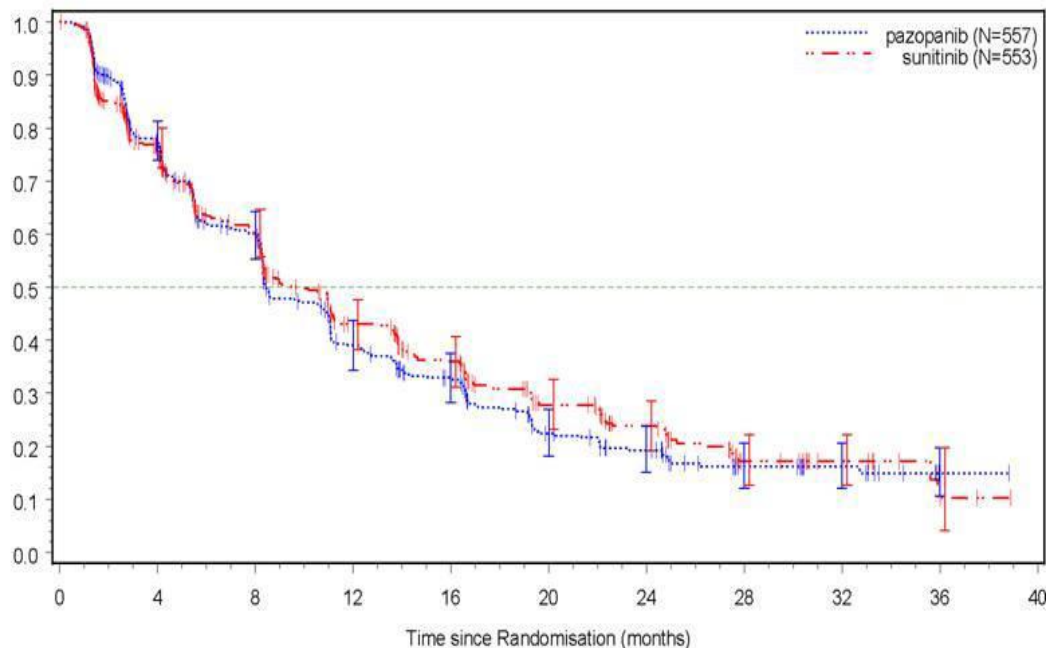
Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ir palyginti pacientų, gydytų pazopanibu, išgyvenimo laikotarpį, per kurį liga neprogresavo, su sunitinibu gydytų pacientų. Demografiniai duomenys gydymo grupėse buvo panašūs. Ligos apibūdinimas pradinės diagnozės nustatymo ir patikros metu gydymo grupėse buvo panašūs: daugumai pacientų buvo diagnozuota šviesiųjų ląstelių histologija ir IV ligos stadija.

VEG108844 tyrimo metu buvo pasiekta svarbiausioji vertinamoji PFS baigtis ir įrodyta, kad pazopanibas yra ne blogesnis už sunitinibą, nes santykinės rizikos 95 % PI viršutinė riba buvo mažesnė už protokole apibūdintą ne blogesnio vaistinio preparato 1,25 ribą. Bendrų veiksmingumo duomenų suvestinė pateikta 5 lentelėje.

**5 lentelė Bendri veiksmingumo duomenys (VEG108844)**

<b>Vertinamoji baigtis</b>	<b>Pazopanibas n = 557</b>	<b>Sunitinibas n = 553</b>	<b>SR (95% PI)</b>
<b>PFS</b>			
Bendri			
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	8,4 (8,3, 10,9)	9,5 (8,3, 11,0)	1,047 (0,898, 1,220)
<b>Bendras išgyvenamumas</b>			
Mediana (mėnesiais) (95 % PI)	28,3 (26,0, 35,5)	29,1 (25,4, 33,1)	0,915 <sup>a</sup> (0,786, 1,065)
SR = santykinė rizika. PFS = <i>progression-free survival</i> – laikotarpis, per kurį liga neprogresavo. <sup>a</sup> P reikšmė = 0,245 (dvipusė).			

**4 paveikslas** *Kaplan-Meier* išgyvenimo laikotarpio, per kurį liga neprogresavo, kreivė, remiantis nepriklausomu bendros pacientų populiacijos įvertinimu (VEG108844)



Pogrūpio *PFS* duomenų analizė buvo atlikta įvertinant 20 demografinių ir prognostinių veiksnių. Visų pogrūpių 95 % pasikliautinis intervalas apėmė santykinės rizikos įvertį 1. Trijuose mažiausiuose iš šių 20 pogrūpių taškinis santykinės rizikos įvertis viršijo 1,25. T. y. tiriamiesiems, kuriems anksčiau nebuvo atlikta inkstų pašalinimo operacija ( $n = 186$ ,  $SR = 1,403$ , 95 %  $PI (0,955, 2,061)$ ), pradinė  $LDH > 1,5 \times VNR$  ( $n = 68$ ,  $SR = 1,72$ , 95 %  $PI (0,943, 3,139)$ ), ir % maža rizika pagal *MSKCC* ( $n = 119$ ,  $SR = 1,472$ , 95 %  $PI (0,937, 2,313)$ ).

*Minkštųjų audinių sarkoma (MAS)*

Pazopanibo saugumas ir veiksmingumas gydant MAS buvo įvertintas pagrindžiamojo III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo keliuose centruose atlikto tyrimo (VEG110727) metu. Iš viso 369 pacientams, kuriems buvo diagnozuota progresavusi MAS, atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti 800 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą arba placebo. Svarbu, kad tyrime buvo leista dalyvauti tik tiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota kai kurių porūšių MAS, todėl turi būti vertinama, kad yra ištirtas pazopanibo veiksmingumas ir saugumas tik tų porūšių MAS ir pazopanibu gydyti galima tik šių porūšių MAS sergančius pacientus.

Tinkami buvo išvardytų rūšių navikai

Fibroblastinė sarkoma (suaugusiųjų fibrosarkoma, miksofibrosarkoma, sklerozuojanti epitelioidinė fibrosarkoma, piktybiniai pavieniai fibroziniai navikai), vadinamoji fibrohistiocitinė sarkoma (pleomorfinė piktybinė fibrozinė histiocitoma [PFH], gigantinių ląstelių PFH, uždegiminė PFH), lejomiosarkoma, piktybiniai dermos *glomus* sluoksnio navikai, skeleto raumenų sarkoma (pleomorfinė ir alveolinė rbdomiosarkoma), kraujagyslių sarkoma (epitelioidinė hemangioendotelioma, angiosarkoma), neaiškios diferenciacijos sarkoma (sinovijos, epitelioidinė, alveolės minkštosios dalies, skaidriųjų ląstelių, desmoplastinių mažųjų apvaliųjų ląstelių, užinkstinė rbdoidinė, piktybinė mezenchimoma, PEKoma, intimos sarkoma), piktybinius periferinių nervų apvalkalo navikus, kitaip neklasifikuojamas nediferencijuotas minkštųjų audinių sarkomas (angl., *not otherwise specified [NOS]*) ir kitas sarkomų rūšis (kurios neišvardytos kaip tinkamos).

Netinkami buvo išvardytų rūšių navikai

Adipocitinė sarkoma (visų porūšių), visos rabdomiosarkomos, kurios buvo ne alveolinės ar pleomorfinės, chondrosarkoma, osteosarkoma, Ewing navikai / primityvieji neuroektodermos navikai (PNEN), VTSN, dermatofibromatozinė iškilioji sarkoma, uždegiminė miofibroblastinė sarkoma, piktybinė mezotelioma ir mišrieji mezoderminiai gimdos navikai.

Verta žinoti, kad pacientai, kuriems buvo diagnozuota adipocitinė sarkoma, nebuvo įtraukiami į pagrindžiamąjį III fazės tyrimą, nes preliminaraus II fazės tyrimo (VEG20002) duomenimis, pazopanibo poveikis (*PFS* 12-ą savaitę) adipocitinės sarkomos atveju neatitiko būtinų sąlygų, kad būtų galima toliau dalyvauti klinikiniuose tyrimuose.

Kiti pagrindiniai tinkamumo kriterijai VEG110727 tyrime buvo: histologiniu tyrimu buvo diagnozuota blogai arba vidutiniškai diferencijuota piktybinė MAS ir liga progresavo per 6 gydymo mėnesius, gydant metastazavusią ligą, arba atsinaujino per 12 (neoadjuvantinės ar adjuvantinės terapijos mėnesių).

Devyniasdešimt aštuoni procentai (98 %) tiriamųjų prieš įtraukiant juos į tyrimą anksčiau buvo vartoję doksirubiciną, 70 % - ifosfamidą ir 65 % tiriamųjų buvo vartoję ne mažiau kaip tris ar daugiau chemoterapinių vaistinių preparatų.

Pacientai buvo grupuojami pagal pradinį veiklumo būklės įvertinimą (0 ar 1) pagal PSO (PSO VB) ir anksčiau taikytų sisteminio progresavusios ligos gydymo būdų skaičių (0 ar 1, palyginti su 2+). Kiekvienoje gydymo grupėje tiriamųjų, kuriems anksčiau taikytų sisteminio progresavusios ligos gydymo būdų buvo 2+, procentinė dalis buvo šiek tiek didesnė (atitinkamai 58 % ir 55 % placebo ir gydymo pazopanibu grupėse), palyginti su anksčiau taikytais 0 ar 1 būdais (atitinkamai 42 % ir 45 % placebo ir gydymo pazopanibu grupėse). Vidutinė tiriamųjų stebėjimo trukmė (apibrėžiama laikotarpiu nuo atsitiktinio suskirstymo į grupes datos iki paskutiniojo apsilankymo ar mirties datos) buvo panaši abiejose gydymo grupėse (9,36 mėnesio vartojant placebo [kitimo sritis nuo 0,69 iki 23,0 mėnesių] ir 10,04 mėnesio vartojant pazopanibą [kitimo sritis nuo 0,2 iki 24,3 mėnesio]).

Svarbiausias šio tyrimo tikslas buvo išgyvenimo ligai neprogresuojant (angl., *progression-free survival*, *PFS*, įvertintas atlikus nepriklausomą rentgenologinių tyrimų duomenų peržiūrą) įvertinimas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenimas (BI), bendrasis atsako dažnis ir atsako trukmė.

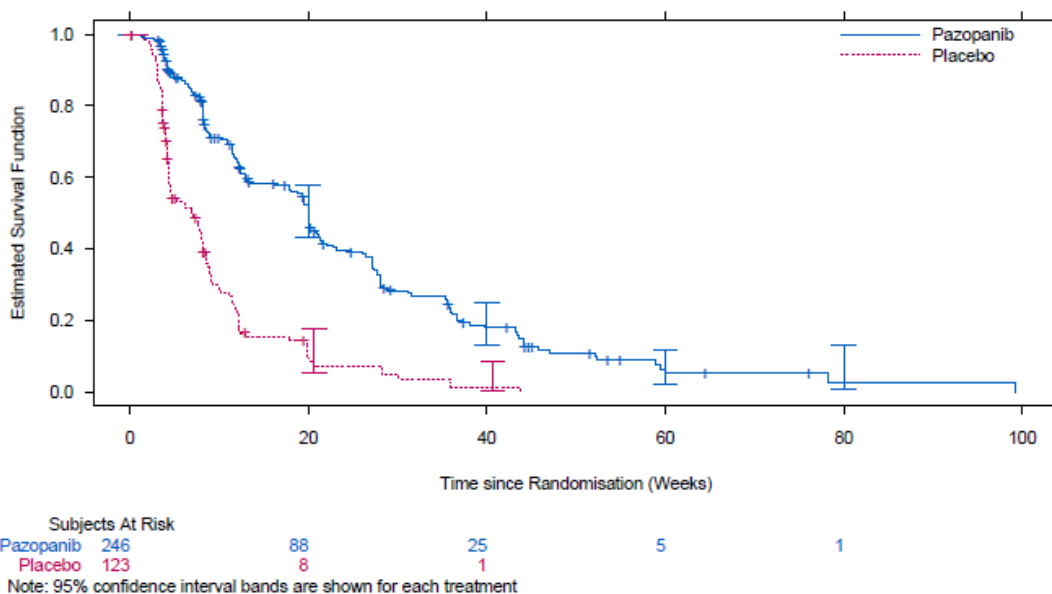
6 lentelė

## Bendrojo veiksmingumo gydant MAS rezultatai, remiantis nepriklausomu įvertinimu (VEG110727)

Vertinamosios baigtys / tiriamoji populiacija	Pazopanibas	Placebas	SR (95 % PI)	p reikšmė (dvipusis testas)
<b>PFS</b>				
Bendrasis <i>ITT</i> Mediana (savaitės)	n = 246 20,0	n = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Lejomiosarkoma Mediana (savaitės)	n = 109 20,1	n = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Sinovijos sarkomos pogrupiai Mediana (savaitės)	n = 25 17,9	n = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Kitos MAS pogrupiai Mediana (savaitės)	n = 112 20,1	n = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
<b>BI</b>				
Bendrasis <i>ITT</i> Mediana (mėnesiai)	n = 246 12,6	n = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Lejomiosarkoma* Mediana (mėnesiai)	n = 109 16,7	n = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Sinovijos sarkomos pogrupiai* Mediana (mėnesiai)	n = 25 8,7	n = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Kitos MAS pogrupiai* Mediana (mėnesiai)	n = 112 10,3	n = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
<b>Atsako dažnis (PA+DA)</b> % (95 % PI) Atsako trukmė Mediana (savaitės) (95 % PI)	4 (2,3, 7,9)  38,9 (16,7, 40,0)	0 (0,0, 3,0)		
SR = santykinė rizika; angl. <i>ITT</i> = Intent to treat – numatyti gydyti pacientai; PFS = progression-free survival - išgyvenimas ligai neprogresuojant; PA = pilnas atsakas; DA = dalinis atsakas. BI = bendrasis išgyvenimas. *Bendrojo išgyvenimo atitinkamuose MAS pogrupiuose pagal naviko histologiją (lejomiosarkoma, sinovijos sarkoma ir kiti MAS) duomenis reikia vertinti atsargiai dėl mažo tiriamųjų skaičiaus ir plataus pasikliautinojo intervalo.				

Panašus *PFS* pagerėjimas pazopanibo grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo nustatytas ir remiantis tyrėjų įvertinimais (bendrojo *ITT* populiacijoje SR: 0,39; 95 % PI, 0,30-0,52,  $p < 0,001$ ).

**5 paveikslas** *Kaplan-Meier išgyvenimo laikotarpio, per kurį liga neprogresavo, sergant MAS kreivė, remiantis nepriklausomu visos populiacijos įvertinimu (VEG110727)*



Galutinės BI analizės, kuri buvo atlikta pasireiškus 76 % (208 iš 369) atvejų reiškiniams, duomenimis, reikšmingų BI skirtumų tarp dviejų gydymo grupių nepastebėta (SR 0,87, 95 % PI 0,67, 1,12  $p = 0,256$ ).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Votrient tyrimų su visais vaikų, sergančių inkstų ir inkstų geldelių karcinoma (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, skaidriųjų ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų šerdinės dalies karcinoma ir rabdoidinį inkstų naviką) populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Votrient tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant rabdomiosarkomą, kitokią nei rabdomiosarkoma minkštųjų audinių sarkomą ir Ewing sarkomos šeimos navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Pacientų, kuriems diagnozuoti solidiniai navikai, išgėrusių vienkartinę 800 mg pazopanibo dozę, plazmoje didžiausia maždaug  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  koncentracija ( $C_{max}$ ) atsirado po vidutiniškai 3,5 valandos (ribos 1,0-11,9 valandos) ir buvo pasiekta maždaug  $650 \pm 500 \mu\text{g.val./ml}$   $AUC_{0-\infty}$ . Vartojant kasdien, buvo pasiektas  $AUC_{0-T}$  padidėjimas 1,23-4 kartais.

Vartojant didesnes kaip 800 mg pazopanibo dozes, proporcingo  $AUC$  ar  $C_{max}$  didėjimo nebuvo.

Kartu su maistu vartojamo pazopanibo sisteminė ekspozicija padidėjo. Vartojant pazopanibą su labai riebiu maistu arba maistu, kurio sudėtyje yra mažai riebalų,  $AUC$  ir  $C_{max}$  padidėjo maždaug 2 kartais. Todėl pazopanibą reikia vartoti praėjus dviem valandoms po valgio arba likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio (žr. 4.2 skyrių).

Pavartojus 400 mg pazopanibo sutraiškytą tabletę,  $AUC_{(0-72)}$  padidėjo 46 %,  $C_{max}$  padidėjo maždaug 2 kartais, o  $t_{max}$  sumažėjo maždaug 2 valandomis, palyginti su rodmenimis, vartojant visą tabletę. Šie duomenys rodo, kad vartojant sutraiškytas tabletes, palyginti su nepažeistomis, išgerto pazopanibo biologinis prieinamumas ir absorbcija padidėja (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas

Pazopanibo prisijungimas prie žmogaus plazmos baltymų *in vivo* yra didesnis kaip 99 % ir nepriklauso nuo koncentracijos 10-100 µg/ml ribose. Tyrimai *in vitro* rodo, kad pazopanibas yra P-gp ir KVAB substratas.

### Biotransformacija

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad pazopanibo metabolizmas daugiausiai priklauso nuo CYP3A4 ir mažiau nuo CYP1A2 ir CYP2C8. Keturi pagrindiniai pazopanibo metabolitai sudaro tik 6 % ekspozicijos plazmoje. Vienas iš šių metabolitų slopina KEAF paskatintą žmogaus bambos venos endotelio ląstelių išvešėjimą panašiu stiprumu kaip pazopanibas, kitų aktyvumas yra 10-20 kartų mažesnis. Taigi pazopanibo aktyvumas daugiausiai priklauso nuo nepakitusio pazopanibo ekspozicijos.

### Eliminacija

Pazopanibas eliminuojamas lėtai, vidutinis pusinės eliminacijos periodas po rekomenduojamos 800 mg dozės pavartojimo trunka 30,9 valandos. Daugiausia vaistinio preparato eliminuojama su išmatomis, o per inkstus eliminuojama < 4 % suvartotos dozės.

### Ypatingos populiacijos

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Duomenys rodo, kad mažiau kaip 4 % per burną pavartotos pazopanibo dozės šalinama su šlapimu pazopanibo ir jo metabolitų pavidalu. Tyrimų su populiacijos modeliais duomenimis (duomenys tiriamųjų, kurių pradiniai kreatinino klirenso rodmenys buvo 30,8-150 ml/min. ribose) rodo, kad inkstų funkcijos sutrikimas neturėtų kliniškai reikšmingai veikti pazopanibo farmakokinetikos. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra didesnis kaip 30 ml/min., dozės keisti nereikia. Pacientus, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min., gydyti reikia atsargiai, nes šios grupės pacientų gydymo pazopanibu patirties nėra (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

##### Nesunkus sutrikimas

Pazopanibo pusiausvyros apykaitos  $C_{max}$  ir  $AUC_{(0-24)}$  rodiklių medianos pacientų, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys buvo nedaug pakitę (apibūdinama arba normalia bilirubino koncentracija ir bet kurio laipsnio ALT suaktyvėjimu, arba iki 1,5 x VNR padidėjusia bilirubino koncentracija, neatsižvelgiant į ALT aktyvumą), organizme vartojant 800 mg vaistinio preparato dozę vieną kartą per parą, buvo panašios į medianas pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali (žr. lentelę Nr. 7). Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų serume rodmenys yra nedaug pakitę, rekomenduojama vartoti 800 mg pazopanibo dozę vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

##### Vidutinio sunkumo sutrikimas

Didžiausia pazopanibo dozė, kurią toleravo (DTD) pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (apibūdinamas bilirubino koncentracijos padidėjimu nuo > 1,5 karto iki 3 kartų virš VNR, neatsižvelgiant į ALT aktyvumą), buvo 200 mg vieną kartą per parą. Vidutiniai pusiausvyros apykaitos  $C_{max}$  ir  $AUC_{(0-24)}$  rodmenys, išmatuoti po 200 mg pazopanibo dozės vieną kartą per parą pavartojimo, pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme sudarė atitinkamai maždaug 44 % ir 39 % atitinkamų vidutinių rodmenų, išmatuotų po 800 mg dozės vieną kartą per parą pavartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali (žr. lentelę Nr. 7).

Remiantis saugumo ir toleravimo duomenimis, asmenims, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, pazopanibo dozę reikia sumažinti iki 200 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

#### *Sunkus sutrikimas*

Vidutiniai pusiausvyros apykaitos  $C_{max}$  ir  $AUC_{(0-24)}$  rodmenys, išmatuoti po 200 mg pazopanibo dozės vieną kartą per parą pavartojimo, pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme sudarė atitinkamai maždaug 18 % ir 15 % atitinkamų vidutinių rodmenų, išmatuotų po 800 mg dozės vieną kartą per parą pavartojimo pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali. Atsižvelgiant į ekspozicijos sumažėjimą ir ribotą kepenų rezervą, pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pazopanibo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

**7 lentelė Vidutiniai pazopanibo farmakokinetikos tiriamųjų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, organizme rodmenys pusiausvyros apykaitos sąlygomis**

Grupė	Tirta dozė	$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC$ (0-24) (µg x val./ml)	Rekomenduojama dozė
<b>Normali kepenų funkcija</b>	800 mg vieną kartą per parą	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg vieną kartą per parą
<b>Lengvas KFN</b>	800 mg vieną kartą per parą	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg vieną kartą per parą
<b>Vidutinio sunkumo KFN</b>	200 mg vieną kartą per parą	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg vieną kartą per parą
<b>Sunkus KFN</b>	200 mg vieną kartą per parą	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nerekomenduojama

KFN – kepenų funkcijos nepakankamumas.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Pazopanibo saugumo savybės įvertintos ikiklinikinių tyrimų su pelėmis, žiurkėmis, triušiais ir beždžionėmis metu. Kartotinių dozių tyrimų su graužikais duomenimis, poveikis įvairiems audiniams (kaulams, dantims, nago guoliui, reprodukciniams organams, kraujodaros audiniams, inkstams ir kasai) buvo susijęs su farmakologiniu KEAFR slopinimu ir (arba) KEAF signalizuojamojo poveikio nutrūkimu ir dažniausiai pasireiškė, esant mažesnėms už gydomasias ekspozicijoms plazmoje. Kitas nustatytas poveikis buvo kūno svorio sumažėjimas, viduriavimas ir (arba) sergamumas, kurie buvo antriniai dėl lokalaus poveikio virškinimo traktui, esant didelei lokaliai vaistinio preparato ekspozicijai gleivinėje (beždžionėms) arba dėl farmakologinio poveikio (graužikams). Proliferacinė kepenų pažaida (eozinofiliniai židiniai ir adenoma) pasireiškė pelių patelėms, kai ekspozicija organizme buvo 2,5 karto didesnė už esančią žmogaus organizme (remiantis  $AUC$ ).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimų duomenimis, vartojant vaistinį preparatą žiurkių jaunikliams prieš baigiant žindymą nuo 9 paros po atsivedimo iki 14 paros po atsivedimo, pazapanibas sukėlė letalinį poveikį ir sutrikdė normalų inkstų, plaučių, kepenų ar širdies augimą bei brendimą, vartojant dozes, kurios sudaro maždaug 0,1 klinikinės ekspozicijos, atsižvelgiant į suaugusio žmogaus  $AUC$  rodiklį. Vartojant vaistinį preparatą žiurkiukams baigus žindymą nuo 21 paros po atsivedimo iki 62 paros po atsivedimo, toksinio poveikio duomenys buvo panašūs į suaugusių žiurkių, esant panašioms ekspozicijoms. Vartojant žmogui, vaikams yra didesnė poveikio kaulams ir dantims rizika, palyginti su suaugusiaisiais, nes šie pokyčiai, įskaitant augimo slopinimą (trumpesnes galūnes), kaulų trapumą ir dantų remodeliavimą, pasireiškė žiurkių jaunikliams, kai dozė buvo  $\geq 10$  mg/kg kūno svorio per parą (maždaug 0,1-0,2 kartus didesnė už klinikinę ekspoziciją, atsižvelgiant į suaugusio žmogaus  $AUC$  rodiklį) (žr. 4.4 skyrių).



## Poveikis reprodukcijai, vaisingumui ir teratogeninis poveikis

Pazopanibas sukėlė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams, kai ekspozicijos buvo daugiau kaip 300 kartų mažesnės už atsirandančias žmogaus organizme (remiantis *AUC*). Pasireiškė toks poveikis: patelių vislumo sumažėjimas, persileidimo prieš implantaciją ir po implantacijos padažnėjimas, ankstyvos rezorbcijos, embriono letališkumas, vaisiaus kūno svorio sumažėjimas, kardiovaskuliniai apsigimimai. Be to, graužikams nustatytas geltonkūnio sumažėjimas, cistų padaugėjimas ir kiaušidžių atrofija. Vaisingumo tyrimų su žiurkių patiniais duomenimis, poveikio poravimuisi ar vislumui nebuvo, bet pastebėtas sėklidžių ir antisėklidžio svorio sumažėjimas, spermos gamybos greičio, spermatozoidų judrumo bei spermos koncentracijos antisėklidėje ir sėklidėse sumažėjimas, kai ekspozicija atitiko 0,3 atsirandančios žmogaus organizme (remiantis *AUC*).

## Genotoksinis poveikis

Pazopanibas nesukėlė genetinės pažeidimo tirtuose genotoksinio poveikio mėginiuose (*Ames* mėginiuose, žmogaus periferinių limfocitų chromosomų aberacijų mėginiuose ir mėginiuose su žiurkių mikrobranduoliais *in vivo*). Sintetinis tarpinis pazopanibo gamybos produktas, kurio nedidelis kiekis būna ir galutiniame vaistiniame preparate, nesukėlė mutageninio poveikio *Ames* mėginiuose, bet sukėlė genotoksinį poveikį pelių limfomos mėginiuose ir mėginiuose su pelių mikrobranduoliais *in vivo*.

## Kancerogeninis poveikis

Dviejų metų trukmės pazopanibo kancerogeniškumo tyrimų duomenimis, pastebėtas padidėjęs kepenų adenomų skaičius pelėms ir dvylikapirštės žarnos adenokarcinomų žiurkėms. Remiantis šiomis konkrečių graužikų patogenezės ir mechanizmo išvadomis, nemanoma, kad tyrimų duomenys rodo padidintą kancerogeninį pavojų pacientams, vartojantiems pazopanibo.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės

##### Tabletės šerdis

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas (K30)

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

##### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis 400

Polisorbatas 80

Titano dioksidas (E171)

## Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

### Tabletės šerdis

Magnio stearatas

Mikrokristalinė celiuliozė

Povidonas (K30)

Karboksimetilkrakmolo natrio druska

### Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Makrogolis 400

Polisorbatas 80

Titano dioksidas (E171)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukai su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 30 arba 90 tablečių.

### Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

DTPE buteliukai su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, kuriame yra 30 arba 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Airija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. birželio 14 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. sausio 8 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS AR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **• Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 200 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės  
*pazopanibum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg pazopanibo (pazopanibo hidrochlorido pavidalu)

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

votrient 200 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ – 200 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės  
*pazopanibum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg pazopanibo (pazopanibo hidrochlorido pavidalu)

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
90 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/628/001

30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/10/628/002

90 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ – 400 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės  
*pazopanibum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg pazopanibo (pazopanibo hidrochlorido pavidalu)

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

30 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

votrient 400 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ – 400 mg plėvele dengtos tabletės****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės  
*pazopanibum*

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg pazopanibo (pazopanibo hidrochlorido pavidalu)

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Novartis Europharm Limited

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/628/003

30 plėvele dengtų tablečių

EU/1/10/628/004

60 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

### Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės

pazopanibas (*pazopanibum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra **Votrient** ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant **Votrient**
3. Kaip vartoti **Votrient**
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti **Votrient**
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra **Votrient** ir kam jis vartojamas

**Votrient** priklauso tam tikrai vaistų, vadinamų *proteinkinazės inhibitoriais*, grupei. Jis neleidžia veikti baltymams, kurie būtini vėžio ląstelių augimui ir plitimui.

**Votrient** vartojamas suaugusiems pacientams, gydant

- inkstų vėžį, kuris yra progresavęs ir išplitęs į kitus organus;
- kai kurių formų minkštųjų audinių sarkomą. Tai yra vėžys, kuris pažeidžia atraminius organizmo audinius. Ši liga gali pažeisti raumenis, kraujagysles, riebalinį audinį ar kitus audinius, kurie prilaiko, apsupa arba apsaugo organus.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant **Votrient**

##### **Votrient** vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** pazopanibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu galvojate, kad yra tokia aplinkybė, **kreipkitės į gydytoją.**

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Votrient:

- jeigu sergate **širdies liga**;
- jeigu sergate **kepenų liga**;
- jeigu yra **širdies nepakankamumas arba patyrėte širdies smūgį**;
- jeigu anksčiau esate patyrę **plaučių suspaudimą**;
- jeigu yra **kraujavimas, sutrikęs kraujo krešėjimas arba susiaurėjusios arterijos**;
- jeigu pasireiškia **skrandžio ar virškinimo trakto sutrikimai**, pavyzdžiui, yra prakiurimas (*perforacija*) arba susiformavusios nenormalios žarnų jungtys (*fistulė*);
- jeigu yra skydliaukės sutrikimų;
- jeigu sutrikusi Jūsų **inkstų funkcija**;
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

Jeigu yra bet kuri iš nurodytų aplinkybių, **pasakykite gydytojui**. Gydytojas nuspręs, ar Jums tinka Votrient. Gali prireikti **specialių tyrimų**, kad būtų išsiaiškinta, ar tinkamai dirba Jūsų inkstai, širdis ir kepenys.

### **Kraujospūdžio padidėjimas ir Votrient**

Votrient gali didinti kraujospūdį. Prieš pradėdami vartoti Votrient ir gydymo metu, bus matuojamas kraujospūdis. Jeigu kraujospūdis yra padidėjęs, būsite gydomi vaistais, kurie jį sumažins.

- Jeigu yra padidėjęs kraujospūdis, **pasakykite gydytojui**.

### **Jeigu bus atliekama chirurginė operacija**

Gydytojas nutrauks gydymą Votrient, likus ne mažiau kaip 7 paroms iki operacijos, nes vaistas gali veikti žaizdų gijimą. Gydymą galima atnaujinti, kai žaizda tinkamai sugyja.

### **Būklės, į kurias turite atkreipti dėmesį**

Votrient gali sunkinti kai kurias būkles arba sukelti sunkų šalutinį poveikį. Turite stebėti, ar vartojant Votrient, nepasireiškia tam tikri simptomai, kad sumažėtų komplikacijų rizika. Žr. **4 skyrių**.

### **Vaikams ir paaugliams**

Votrient nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų žmonėms. Iki šiol nežinoma, kaip vaistas veikia šios amžiaus grupės pacientus. Be to, dėl saugumo problemų jo negalima vartoti jaunesniems kaip 2 metų kūdikiams.

### **Kiti vaistai ir Votrient**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, įskaitant įsigytus be recepto ir vaistažolių preparatus, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti Votrient poveikį arba gali padidinti šalutinio poveikio atsiradimo tikimybę. Votrient irgi gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Tokie vaistai yra:

- klaritromicinas, ketokonazolas, itrakonazolas, rifampicinas, telitromicinas, vorikonazolas (vartojami **gydyti nuo infekcijų**);
- atazanaviras, indinaviras, nelfinaviras, ritonaviras, sakvinaviras (vartojami **gydyti nuo ŽIV infekcijos**);
- nefazodonas (vartojamas **gydyto nuo depresijos**);
- simvastatinas ir galbūt kiti statinai (vartojami **didelėms cholesterolio koncentracijoms mažinti**);
- vaistai, kurie **mažina skrandžio rūgštingumą**. Vaistai, kurie vartojami skrandžio rūgštingumui mažinti (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H<sub>2</sub> receptorių antagonistai arba antacidiniai vaistai) gali turėti įtakos Votrient vartojimui. Patarimo kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Jeigu vartojate bet kurį iš nurodytų vaistų, **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

### **Votrient vartojimas su maistu ir gėrimais**

**Votrient vartoti kartu su maistu negalima**, nes tai keičia vaisto pasisavinimą. Gerkite vaistą praėjus ne mažiau kaip dviem valandoms po valgio arba likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio (žr. 3 skyrių).

Vartojant **Votrient**, **negalima gerti greipfrutų sulčių**, nes dėl to gali padidėti šalutinio poveikio atsiradimo tikimybė.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**Jeigu esate nėščia, **Votrient vartoti nerekomenduojama****. Kaip veikia **Votrient** nėštumo metu, nežinoma.

- **Jeigu esate nėščia** arba planuojate pastoti, **pasakykite gydytojui**.
- Kad išvengtumėte nėštumo, vartodama **Votrient**, **naudokite patikimą kontracepcijos metodą** bent jau 2 savaites po vaisto vartojimo.
- **Jeigu pastojote vartodama **Votrient****, pasakykite gydytojui.

**Vartojant **Votrient**, žindyti negalima**. Ar **Votrient** sudėtyje esančių medžiagų prasiskverbia į motinos pieną, nežinoma. Pasikalbėkite su gydytoju apie tai.

**Pacientai vyrai** (įskaitant tuos, kuriems buvo atlikta vazektomija), turintys partneres, kurios yra arba nėščios arba galinčios pastoti (taip pat tie, kurie naudoja kitus kontracepcijos metodus), lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus **Votrient** gydymo laikotarpiu ir dar mažiausiai 2 savaites po paskutinės dozės pavartojimo.

Gydymas **Votrient** **gali daryti poveikį vaisingumui**. Pasikalbėkite apie tai su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

**Votrient** gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali sutrikdyti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

- Jeigu jaučiatės apsvaigęs, pavargęs, apimtas silpnumo arba trūksta energijos, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Votrient sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti **Votrient****

**Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas**. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek tablečių gerti**

**Įprasta dozė** yra dvi **Votrient** 400 mg tabletės (800 mg pazopanibo) vieną kartą per parą. Tai yra didžiausia paros dozė. Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas dozę gali sumažinti.

### **Kada gerti tabletes**

**Votrient negalima vartoti kartu su maistu**. Išgerkite vaistą, praėjus ne mažiau kaip dviem valandoms po valgio arba likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio.

Pavyzdžiui, galite išgerti tabletes praėjus dviem valandoms po pusryčių arba likus vienai valandai iki pietų. Vartokite **Votrient** kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.

Nurykite visą tabletę užgerdami vandeniu. Tabletes išgerkite vieną paskui kitą. Tablečių negalima laužyti ar traiškyti, nes tai veikia jų pasisavinimą ir gali didinti šalutinio poveikio tikimybę.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Votrient dozę?**

Jeigu išgėrėte per daug tablečių, **kreipkitės į gydytoją arba vaistininką** patarimo. Jeigu įmanoma, pasiimkite vaisto pakuotę ar šį lapelį.

### **Pamiršus pavartoti Votrient**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku.

### **Votrient vartojimo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima**

Vartokite Votrient tiek laiko, kiek rekomendavo gydytojas. Nenutraukite gydymo, išskyrus atvejus, kai tai padaryti nurodo gydytojas.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Galimas sunkus šalutinis poveikis**

#### **Galvos smegenų pabrinkimas (laikinosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas)**

Votrient retais atvejais gali sukelti galvos smegenų pabrinkimą, kuris gali kelti pavojų gyvybei.

Simptomai yra:

- kalbos praradimas;
- regėjimo pokytis;
- priepuoliai (traukuliai);
- sumišimas;
- aukštas kraujospūdis.

**Nutraukite Votrient vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**, jeigu pasireiškė kuris nors iš šių simptomų arba jeigu atsirado galvos skausmas, pasireiškiantis kartu su kuriuo nors iš šių simptomų.

#### **Hipertenzinė krizė (staigus ir smarkus kraujo spaudimo padidėjimas)**

- Votrient kartais gali sukelti staigų ir smarkų kraujospūdžio padidėjimą. Tai vadinama hipertenzine krize. Votrient vartojimo metu, gydytojas stebės Jūsų kraujospūdį. Hipertenzinės krizės požymiai ir simptomai gali būti:
- stiprus skausmas krūtinėje;
- sunkus galvos skausmas;
- neryškus matymas;
- sumišimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- sunkus nerimas;
- dusulys;
- traukuliai (priepuoliai);
- alpimas.

Jei sergate hipertenzine krize, **nedelsdami nutraukite Votrient vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

## Širdies būklės

Tokio sutrikimo rizika yra didesnė žmonėms, kurie jau serga širdies liga arba vartoja kitų vaistų. Vartojant Votrient, gydytojas tirs dėl širdies sutrikimų.

### *Širdies veiklos sutrikimas / širdies nepakankamumas, širdies priepuolis*

Votrient gali paveikti Jūsų širdies pulsavimą arba gali pagreitinti širdies plakimą, kuris gali sukelti širdies priepuolį. Požymiai ir simptomai:

- nereguliarus ar greitas širdies plakimas;
- spartus širdies plazdėjimas;
- nualpimas;
- krūtinės skausmas ar spaudimas;
- rankų, nugaros, kaklo ar žandikaulio skausmas;
- dusulys;
- kojų patinimas.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

### *Širdies ritmo pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas)*

Votrient gali veikti širdies plakimo ritmą, dėl to kai kuriems žmonėms gali pasireikšti gyvybei pavojinga būklė, vadinama *Torsade de Pointes*. Tai gali sukelti dažną širdies plakimą dėl kurio galimas staigus sąmonės praradimas.

**Pasakykite gydytojui**, jeigu pastebėjote kokių nors **neįprastų širdies plakimo pokyčių**, pavyzdžiui, jeigu širdis plaka per dažnai arba per lėtai.

## Insultas

Votrient gali padidinti insulto tikimybę. Insulto požymiai ir simptomai:

- vienos kūno pusės sustingimas ar silpnumas;
- sunkumas kalbėti;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

## Kraujavimas

Votrient gali sukelti sunkų kraujavimą iš virškinimo trakto (pvz., iš skrandžio, stemplės, tiesiosios žarnos ar žarnų) arba plaučių, burnos, makšties ir į smegenis, nors taip atsitinka nedažnai. Gali pasireikšti tokie simptomai:

- tuštinimasis kraujingomis arba juodomis išmatomis;
- kraujas šlapime;
- pilvo skausmas;
- kosulys ar vėmimas krauju.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

## Perforacija ir fistulė

Votrient gali sukelti skilvelio ar žarnyno sienos plyšimą (perforaciją) arba susiformuoti anomalus darinys tarp dviejų virškinamojo trakto dalių (fistulė). Požymiai ir simptomai:

- stiprus skrandžio skausmas;
- pykinimas ir (arba) vėmimas;
- karščiavimas;
- skrandžio, žarnyno ar vidurių skylės (perforacijos) išsivystymas, iš kurios išsiskiria kraujas ar nemalonus kvapo pūliai.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

### **Kepenų problemos**

Votrient gali sukelti kepenų sutrikimus, kurie gali sukelti sunkius atvejus, kaip kepenų disfunkciją ir kepenų nepakankamumą, kuris gali būti mirtinas. Votrient vartojimo metu, gydytojas Jums tikrins kepenų fermentų rodiklius. Požymiai, rodantys, kad Jūsų kepenys veikia netinkamai:

- pageltusi oda arba akių baltymai (gelta);
- tamsios spalvos šlapimas;
- nuovargis;
- pykinimas;
- vėmimas;
- apetito praradimas;
- skausmas dešinėje skrandžio srityje (pilvo ertmėje);
- lengvai atsirandančios mėlynės;

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

### **Kraujo krešuliai**

*Giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių embolija*

Votrient gali sukelti kraujo krešulių susidarymą Jūsų venose, ypač kojų (giliųjų venų trombozė ar GVT), kurie taip pat gali patekti į plaučius (plaučių embolija). Požymiai ir simptomai:

- aštrus krūtinės skausmas;
- dusulys;
- greitas kvėpavimas;
- kojų skausmas;
- rankų ir plaštakų arba kojų ir pėdų patinimas.

*Trombinė mikroangiopatija (TMA)*

Votrient gali sukelti kraujo krešulių susidarymą inkstų kraujagyslėse ir smegenyse, kartu su raudonųjų kraujo ląstelių ir ląstelių, kurios dalyvauja krešėjime, kiekio sumažėjimu (trombinė mikroangiopatija, TMA). Požymiai ir simptomai:

- lengvai atsirandančios mėlynės;
- aukštas kraujospūdis;
- karščiavimas;
- sumišimas;
- mieguistumas;
- traukuliai (priepuoliai);
- suretėjęs šlapinimasis.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

### **Navikų lizės (irimo) sindromas**

Votrient gali greitai suardyti vėžines ląsteles ir sukelti navikų lizės sindromą, kuris kai kuriems žmonėms gali būti mirtinas. Simptomai gali pasireikšti nereguliariu širdies plakimu, traukuliais (priepuoliais), sumišimu, raumenų mėšlungiu ar spazmais, arba sumažėjusiu šlapinimusi. Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.**

### **Infekcijos**

Infekcijos, atsiradusios vartojant Votrient, gali būti sunkios. Požymiai ir simptomai:

- karščiavimas;
- gripo simptomai, tokie kaip kosulys, nuovargis ir kūno skausmai, kurie neišnyksta;
- dusulys ir (arba) švokštimas;
- skausmas šlapinantis;
- pjūviai, įbrėžimai ar žaizdos, kurios yra paraudę, karščiuojančios, patinę ar skausmingos.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

### **Plaučių uždegimas**

Votrient retais atvejais gali sukelti plaučių uždegimą (intersticinę plaučių ligą, pneumonitą), kuris kai kuriems žmonėms gali būti mirtinas. Simptomai gali būti nepraeinantis dusulys ar kosulys. Kol vartosite Votrient, būsite stebimi, ar nepasireiškia kokie nors plaučių sutrikimai.

Jei pasireikštų bet kuris iš šių simptomų, **nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos**.

### **Skydliaukės sutrikimai**

Votrient gali mažinti organizme gaminamų skydliaukės hormonų kiekį. Tai gali sukelti svorio padidėjimą ir nuovargį. Vartojant Votrient, Jums būs tiriama skydliaukės hormonų norma.

**Pasakykite gydytojui**, jei padidėjo svoris ar atsirado nuovargis.

### **Neryškus arba sutrikęs regėjimas**

Votrient vartojimas gali sukelti užpakalinę akies dalį gaubiančios gleivinės atsiskyrimą arba įplyšimus (tinklainės atšokimą arba tinklainės plyšių be atšokimo atsiradimą). Dėl to galima neryškiai matyti ir gali sutrikti regėjimas.

Jeigu pastebėjote kokius nors regėjimo pokyčius, apie tai **pasakykite savo gydytojui**.

Galimas šalutinis poveikis (įskaitant sunkų šalutinį poveikį pagal atitinkamą dažnio kategoriją).

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10** žmonių):

- kraujospūdžio padidėjimas;
- viduriavimas;
- pykinimas ar vėmimas;
- pilvo skausmas;
- apetito nebuvimas;
- kūno masės mažėjimas;
- skonio pojūčio sutrikimas arba išnykimas;
- burnos skausmas;
- galvos skausmas;
- naviko skausmas;
- energijos stoka, silpnumo ar nuovargio jautimas;
- plaukų spalvos pokytis;
- neįprastas plaukų slinkimas ar retėjimas;
- odos pigmentacijos išnykimas;
- odos išbėrimas, su atsirandančiu odos lupimusi;
- rankų delnų ar kojų padų paraudimas ir patinimas.

Jeigu toks šalutinis poveikis tampa varginantis, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo ir šlapimo tyrimai**

- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;
- albumino koncentracijos kraujyje sumažėjimas;
- baltymas šlapime;
- kraujo plokštelių (trombocitų, kurie padeda kraujui krešėti) kiekio sumažėjimas;
- baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas.

### **Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- nevirškinimas, pilvo išsipūtimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte;
- kraujavimas iš nosies;
- burnos džiūvimas ar burnos opos;
- infekcinės ligos;
- nenormalus mieguistumas;
- miego sutrikimai;
- krūtinės skausmas, dusulys, kojų skausmas, kojų ir pėdų patinimas. Tai gali būti krešulių susiformavimo organizme požymiai (tromboembolija). Atitrūkus krešuliui, jis gali nukeliauti į plaučius ir sukelti pavojų gyvybei ar net mirtį.
- širdies gebėjimo varinėti kraują organizme susilpnėjimas (širdies veiklos sutrikimas);
- retas širdies plakimas;
- kraujavimas iš burnos, tiesiosios žarnos ar plaučių;
- galvos svaigimas;
- miglotas matymas;
- kraujo samplūdis į veidą ir kaklą;
- veido, rankų, kulkšnių, pėdų ir akies vokų patinimas dėl skysčių kaupimosi;
- plaštakų, rankų, kojų ar pėdų dilgčiojimas, silpnumas ar nutirpimas;
- odos sutrikimas, paraudimas, niežulys, sausmė;
- nagų sutrikimas;
- odos deginimo, dilgčiojimo, niežėjimo ar dygsėjimo pojūtis;
- šalčio pojūtis su drebuliu;
- pernelyg stiprus prakaitavimas;
- organizmo skysčių netekimas;
- raumenų, sąnarių, sausgyslių ar krūtinės skausmas, raumenų spazmai;
- užkimimas;
- dusulys;
- kosulys;
- kraujo atkosėjimas;
- žagsėjimas;
- suspausti plaučiai, kurių metu oras patenka į ertmę tarp plaučių ir krūtinės ląstos, dažnai sukeliantis dusulį (pneumotoraksas).

Jeigu toks šalutinis poveikis tampa varginantis, **pasakykite gydytojui** arba vaistininkui.

### **Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo ar šlapimo tyrimai**

- pernelyg aktyvi skydliaukės funkcija;
- nenormali kepenų funkcija;
- bilirubino (kepenyse gaminama medžiaga) koncentracijos padidėjimas;
- *lipazės* (virškinime dalyvaujantis fermentas) suaktyvėjimas;
- *kreatinino* (raumenyse gaminama medžiaga) koncentracijos padidėjimas;
- kitų įvairių cheminių medžiagų / fermentų koncentracijos kraujyje pokyčiai. Gydytojas informuos Jus apie atliktų kraujo tyrimų rezultatus.



**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 100** žmonių):

- insultas;
- trumpalaikis smegenų aprūpinimo krauju sutrikimas (trumpalaikė išeminė ataka);
- širdies dalies aprūpinimo krauju sutrikimas arba širdies smūgis (miokardo infarktas);
- sumažėjęs kraujo pritekėjimas į širdies raumenį (miokardo išemija);
- kraujo krešulių formavimasis, susijęs su raudonųjų kraujo ląstelių ir krešėjime dalyvaujančių ląstelių kiekio sumažėjimu (trombinė mikroangiopatija, TMA). Tai gali pažeisti organus, pavyzdžiui, galvos smegenis ir inkstus;
- raudonųjų kraujo kūnelių kiekio padidėjimas;
- staiga atsiradęs dusulys, ypač pasireiškiantis kartu su aštriu krūtinės skausmu ir (arba) dažnu kvėpavimu (plaučių embolija);
- sunkus kraujavimas iš virškinimo trakto (pvz., skrandžio, stemplės ar žarnų) arba inkstų, makšties ir į smegenis;
- širdies plakimo ritmo sutrikimas (QT pailgėjimas);
- skrandžio ar žarnų prakiurimas (perforacija);
- nenormalios jungtys tarp žarnų dalių (fistulė);
- gausios ar nereguliarios mėnesinės;
- staigus žymus kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzinė krizė);
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- kepenų uždegimas, kepenų funkcijos sutrikimas arba kepenų pažeidimas;
- odos arba akių baltymo pageltimas (gelta);
- pilvaplėvės uždegimas (peritonitas);
- skystos išskyros iš nosies;
- išbėrimas, kuris gali pasireikšti kartu su niežuliu ar uždegimu (plokščios ar iškilios dėmelės ar pūslės);
- dažna žarnų peristaltika;
- jautrumo saulės šviesai padidėjimas;
- pojūčių ir jutimų susilpnėjimas, ypač odoje.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti **ne dažniau kaip 1 iš 1000** žmonių):

- plaučių uždegimas (pneumonitas).

**Dažnis nežinomas** (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos);
- navikų lizės sindromas, atsirandantis dėl greito vėžinių ląstelių suirimo.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Votrient**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Votrient sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra pazopanibo hidrochloridas.  
Kiekvienoje Votrient 200 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg pazopanibo.  
Kiekvienoje Votrient 400 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg pazopanibo.
- 200 mg ir 400 mg tablečių pagalbinės medžiagos yra: hipromeliozė, makrogolis 400, magnio stearatas, mikrokristalinė celiuliozė, polisorbatas 80, povidonas (K30), karboksimetilkrakmolo natrio druska, titano dioksidas (E171). Be to, 200 mg tabletėse yra raudonojo geležies oksido (E172).

### Votrient išvaizda ir kiekis pakuotėje

Votrient 200 mg plėvele dengtos tabletės yra kapsulės pavidalo rausvos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „GS JT“. Tiekiami 30 arba 90 tablečių buteliukai.

Votrient 400 mg plėvele dengtos tabletės yra kapsulės pavidalo baltos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje yra užrašas „GS UHL“. Tiekiami 30 arba 60 tablečių buteliukai.

Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės ir ne visų stiprumų tabletės.

### Registruotojas

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

### Gamintojas

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>.