

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg pazopaniba (u obliku pazopanibklorida).

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg pazopaniba (u obliku pazopanibklorida).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

Roza, filmom obložena tableta oblika kapsule s utisnutom oznakom „GS JT“ na jednoj strani.

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

Bijela, filmom obložena tableta oblika kapsule s utisnutom oznakom „GS UHL“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom bubrega (RCC)

Votrient je indiciran za odrasle kao prva linija liječenja uznapredovalog karcinoma bubrega (RCC; engl. *renal cell carcinoma*), te za bolesnike koji su već primili terapiju citokinima zbog uznapredovale bolesti.

Sarkom mekih tkiva (STS)

Votrient je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s određenim podtipovima uznapredovalog sarkoma mekih tkiva (STS; engl. *soft tissue sarcoma*) koji su prethodno primili kemoterapiju za metastatsku bolest ili su imali progresiju unutar 12 mjeseci nakon (neo)adjuvantne terapije.

Djelotvornost i sigurnost su ustanovljene samo za određene histološke podtipove STS tumora (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Votrient smije započeti samo liječnik koji ima iskustva u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza pazopaniba za liječenje RCC-a ili STS-a je 800 mg jednom dnevno.

Prilagođavanje doze

Kako bi se kontrolirale nuspojave, prilagodbu doze (smanjenje ili povećanje) treba raditi postupno, smanjivati ili povećavati po 200 mg prema individualnoj podnošljivosti. Doza pazopaniba ne bi smjela prijeći 800 mg.

Pedijatrijska populacija

Pazopanib se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 2 godine zbog sigurnosnih razloga vezanih uz rast i sazrijevanje organa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Sigurnost i djelotvornost pazopaniba u djece u dobi od 2 do 18 godina nisu još ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Starije osobe

Postoje ograničeni podaci o primjeni pazopaniba u bolesnika starijih od 65 godina. U ispitivanjima pazopaniba u bolesnika s karcinomom bubrega nije uočena ukupna klinički značajna razlika u sigurnosti pazopaniba u ispitanika starijih od 65 godina te mlađih ispitanika. Kliničko iskustvo ne pokazuje razliku u odgovoru starijih i mlađih bolesnika, no ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Obzirom na malo izlučivanje pazopaniba i metabolita (vidjeti dio 5.2) putem bubrega, nije vjerojatno da oštećenje bubrega ima klinički značajan učinak na farmakokinetiku pazopaniba. Stoga, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina većim od 30 ml/min. Preporučuje se oprez u bolesnika s klirensom kreatinina nižim od 30 ml/min jer ne postoji iskustvo o primjeni pazopaniba u toj populaciji bolesnika.

Oštećenje jetre

Preporuke za doziranje u bolesnika s oštećenjem jetre se temelje na farmakokinetičkim ispitivanjima pazopaniba u bolesnika s različitim stupnjevima poremećaja funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Prije započinjanja i tijekom liječenja pazopanibom u svih bolesnika treba provoditi testove jetrene funkcije kako bi se utvrdilo imaju li oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre pazopanib se treba primjenjivati s oprezom i uz pomno praćenje podnošljivosti. Preporučena doza pazopaniba je 800 mg jednom dnevno, u bolesnika s blagim poremećajima serumskih jetrenih testova (definirani ili kao normalni bilirubin i bilo koji stupanj povišenja alanin aminotransferaze (ALT) ili kao povišenje bilirubina (>35% direktnog) do 1,5 x gornje granice normale (GGN) neovisno o vrijednosti ALT-a). Smanjena doza pazopaniba od 200 mg jednom dnevno se preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (definirano kao povišenje bilirubina >1,5 x do 3 x GGN neovisno o vrijednosti ALT-a) (vidjeti dio 5.2).

Pazopanib se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre (definirano kao ukupni bilirubin >3 x GGN neovisno o vrijednosti ALT-a).

Vidjeti dio 4.4 za praćenje funkcije jetre i prilagodbu doze u bolesnika s hepatotoksičnošću uzrokovanom primjenom lijeka.

Način primjene

Pazopanib je za peroralnu primjenu. Treba se uzimati bez hrane, barem jedan sat prije ili dva sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2). Filmom obložene tablete treba uzimati s vodom cijele, a ne razlomljene ili smrvljene (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na jetru

Prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre (uključujući one s fatalnim ishodom) tijekom primjene pazopaniba. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre pazopanib se treba primjenjivati s oprezom i uz pomno praćenje. Preporučena doza pazopaniba je 800 mg jednom dnevno u bolesnika s blagim poremećajem serumskih jetrenih testova (definirani ili kao normalni bilirubin i bilo koji stupanj porasta vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili kao povišenje bilirubina do 1,5 x gornje granice normale (GGN) neovisno o vrijednosti ALT-a). Smanjena doza pazopaniba od 200 mg jednom dnevno se preporučuje u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (definirano kao povišenje bilirubina >1,5 x do 3 x GGN neovisno o vrijednosti ALT-a) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Pazopanib se ne preporučuje bolesnicima s teškim oštećenjem jetre (definirano kao ukupni bilirubin >3 x GGN neovisno o vrijednosti ALT-a) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Izloženost pri dozi od 200 mg je značajno smanjena, iako vrlo varijabilna, u ovih bolesnika s vrijednostima koje se smatraju nedovoljnim za postizanje klinički značajnog učinka.

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba primijećen je porast transaminaza u serumu (ALT, aspartat aminotransferaza [AST]), te bilirubina (vidjeti dio 4.8). U većini slučajeva radilo se o izoliranom porastu vrijednosti ALT-a i AST-a, bez istovremenog porasta vrijednosti alkalne fosfataze ili bilirubina. Bolesnici stariji od 60 godina mogu biti pod većim rizikom od blagog (>3 x GGN) do teškog (>8 x GGN) povećanja ALT-a. Bolesnici koji nose alel HLA-B*57:01 imaju povećani rizik od porasta vrijednosti ALT-a povezanog s pazopanibom. Jetrenu funkciju treba pratiti u svih ispitanika koji uzimaju pazopanib, neovisno o genotipu ili dobi (vidjeti dio 5.1).

Treba provjeriti jetrene enzime u serumu prije uvođenja liječenja pazopanibom, u 3., 5., 7. i 9. tjednu, zatim u 3. i 4. mjesecu, s dodatnim testovima ako je klinički indicirano. Nakon 4. mjeseca treba nastaviti s periodičkim testiranjem.

Vidjeti tablicu 1 za smjernice za prilagodbu doze u bolesnika s početnim vrijednostima ukupnog bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN te početnim vrijednostima AST-a i ALT-a $\leq 2 \times$ GGN:

Tablica 1 Prilagodba doze u slučaju hepatotoksičnosti uzrokovane primjenom lijeka

Vrijednosti jetrenih testova	Prilagodba doze
Porast vrijednosti transaminaza na $3-8 \times$ GGN	Nastaviti liječenje pazopanibom uz tjedno praćenje funkcije jetre sve dok se vrijednosti transaminaza ne vrate na 1. stupanj ili na početnu vrijednost.
Porast vrijednosti transaminaza na $>8 \times$ GGN	Privremeno prekinuti liječenje pazopanibom sve dok se vrijednosti transaminaza ne vrate na 1. stupanj ili na početnu vrijednost. Ako se smatra da je moguća korist od ponovnog uvođenja pazopaniba veća od rizika od hepatotoksičnosti, pazopanib treba ponovno uvesti u smanjenoj dozi od 400 mg na dan te provjeriti jetrene enzime u serumu svakog tjedna tijekom 8 tjedana. Ako nakon ponovnog uvođenja pazopaniba ponovno dođe do porasta transaminaza na $>3 \times$ GGN, treba trajno prekinuti liječenje pazopanibom.
Porast vrijednosti transaminaza na $>3 \times$ GGN istodobno s porastom vrijednosti bilirubina na $>2 \times$ GGN	Trajno prekinuti liječenje pazopanibom. Bolesnike treba nadzirati sve dok se vrijednosti ne vrate na 1. stupanj ili na početnu vrijednost. Pazopanib je inhibitor UGT1A1. U bolesnika s Gilbertovim sindromom može doći do razvoja blage indirektne (nekonjugirane) hiperbilirubinemije. Bolesnike koji imaju samo blagu indirektnu hiperbilirubinemiju, za koje se zna ili sumnja da imaju Gilbertov sindrom, i koji imaju povišene vrijednosti ALT-a $>3 \times$ GGN treba liječiti sukladno preporukama navedenim za izolirane poraste vrijednosti ALT-a.

Potreban je oprez i pomno praćenje pri istodobnoj uporabi pazopaniba i simvastatina uslijed povišenog rizika porasta vrijednosti ALT-a (vidjeti dio 4.5).

Hipertenzija

Tijekom kliničkih ispitivanja pazopaniba zabilježeni su slučajevi hipertenzije, uključujući novodijagnosticirane simptomatske epizode povišenog krvnog tlaka (hipertenzivna kriza). Prije započinjanja terapije pazopanibom krvni tlak treba biti dobro kontroliran. Bolesnike treba pratiti zbog hipertenzije ubrzo nakon početka liječenja (ne dulje od tjedan dana od početka liječenja pazopanibom) i nakon toga učestalo kako bi se osigurala kontrola krvnog tlaka. Povišene razine krvnog tlaka (sistolički tlak ≥ 150 mmHg ili dijastolički tlak ≥ 100 mmHg) javljale su se rano tijekom razdoblja liječenja (približno 40% slučajeva se javilo u prvih 9 dana i približno 90% se javilo u prvih 18 tjedana). Krvni tlak treba kontrolirati te brzo korigirati primjenom antihipertenzivne terapije i modifikacijom doze pazopaniba (prekid i ponovni početak liječenja smanjenom dozom na temelju kliničke procjene) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Liječenje pazopanibom treba trajno prekinuti u slučaju dokazane hipertenzivne krize ili teške hipertenzije koja traje unatoč antihipertenzivnoj terapiji i smanjenju doze pazopaniba.

Sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije (PRES)/Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

Postoje prijave slučajeva PRES/RPLS koji su povezani s terapijom pazopanibom. PRES/RPLS mogu se prezentirati kao glavobolja, hipertenzija, epileptički napadaji, letargija, konfuzija, sljepoća ili neki drugi poremećaj vida ili neurološki poremećaj, a mogu imati i smrtni ishod. Bolesnici u kojih se razvije PRES/RPLS trajno trebaju prekinuti terapiju pazopanibom.

Intersticijska bolest pluća/pneumonitis

Intersticijska bolest pluća, koja može imati smrtni ishod, prijavljena je u vezi s terapijom pazopanibom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti bolesnike zbog plućnih simptoma koji upućuju na intersticijsku bolest pluća/pneumonitis te prekinuti terapiju pazopanibom u bolesnika kod kojih se razviju intersticijska bolest pluća ili pneumonitis.

Disfunkcija srca/zatajenje srca

Potrebno je razmotriti rizike i koristi primjene pazopaniba prije započinjanja terapije u bolesnika koji imaju već postojeću disfunkciju srca. Sigurnost i farmakokinetika pazopaniba u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca ili u onih s ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke (LVEF) ispod normale nisu ispitivane.

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi disfunkcije srca kao što su kongestivno zatajenje srca i smanjenje LVEF-a (vidjeti dio 4.8). U randomiziranom ispitivanju u kojem su se uspoređivali pazopanib i sunitinib u liječenju RCC-a (VEG108844), ispitanicima se mjerio LVEF na početku liječenja te u periodu praćenja. Disfunkcija miokarda se pojavila u 13% (47/362) ispitanika u skupini koja je primala pazopanib u usporedbi s 11% (42/369) ispitanika u skupini koja je primala sunitinib. Kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u 0,5% ispitanika u svakoj liječenoj skupini. Kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u 3 od 240 ispitanika (1%) u ispitivanju STS-a faze III VEG110727. Smanjenje LVEF-a, u ispitanika kojima je LVEF mjeren nakon početka ispitivanja te u periodu praćenja, zabilježeno je u 11% (15/140) bolesnika u skupini na pazopanibu, u usporedbi s 3% (1/39) onih u placebo skupini.

Čimbenici rizika

Trinaest od 15 ispitanika u kraku s pazopanibom u ispitivanju STS-a faze III imalo je istodobno hipertenziju koja je možda pogoršala disfunkciju srca u rizičnih bolesnika, povećanjem naknadnog opterećenja srca. 99% bolesnika (243/246) uključenih u ispitivanje STS-a faze III, uključujući onih 15 ispitanika, primalo je antracikline. Prethodno liječenje antraciklinima može biti čimbenik rizika za disfunkciju srca.

Ishod

Potpuni oporavak imala su četiri od 15 ispitanika (unutar 5% odstupanja od početnih vrijednosti), a 5 ispitanika imalo je djelomični oporavak (unutar normalnog raspona, ali >5% ispod početne vrijednosti). Jedan ispitanik se nije oporavio, a za drugih 5 podaci iz praćenja nisu dostupni.

Zbrinjavanje

Prekid liječenja pazopanibom i/ili smanjenje doze treba kombinirati s liječenjem hipertenzije (ukoliko je prisutna, pogledati upozorenje za hipertenziju u prethodnom dijelu teksta) u bolesnika sa značajnim smanjenjem LVEF-a, prema kliničkoj indikaciji.

Bolesnike treba pomno nadzirati radi uočavanja kliničkih znakova i simptoma kongestivnog zatajenja srca. Početna i povremene procjene LVEF-a se preporučuju u bolesnika s rizikom disfunkcije srca.

Produljenje QT intervala i „torsade de pointes“

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala i torsade de pointes (vidjeti dio 4.8). Pazopanib se treba koristiti s posebnim oprezom u bolesnika koji su ranije već imali produljenje QT intervala, u bolesnika koji primaju terapiju antiaritmikima ili drugim lijekovima koji mogu produljiti QT interval i u bolesnika s od ranije poznatom značajnom bolesti srca. Kod uzimanja pazopaniba preporučuje se početno mjerenje i povremeno praćenje elektrokardiograma kao i održavanje elektrolita (npr. kalcij, magnezij, kalij) unutar raspona normalnih vrijednosti.

Slučajevi arterijske tromboze

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi infarkta miokarda, ishemije miokarda, ishemijskog moždanog udara i tranzitorne ishemijske atake (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su slučajevi sa smrtnim ishodom. Pazopanib treba koristiti s posebnim oprezom u bolesnika u kojih postoji povećan rizik od trombotičkih događaja ili onih koji imaju trombotičke događaje u anamnezi. Pazopanib nije ispitivan u bolesnika koji su imali događaj unutar prethodnih 6 mjeseci. Odluka o terapiji treba se temeljiti na individualnoj procjeni koristi/rizika za svakog bolesnika.

Venski tromboembolijski događaji

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su venski tromboembolijski događaji uključujući vensku trombozu i fatalnu plućnu emboliju. Iako zabilježeni i u ispitivanjima RCC-a i STS-a, incidencija je bila viša u populaciji sa STS-om (5%) nego u populaciji s RCC-om (2%).

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Slučajevi TMA-e zabilježeni su u kliničkim ispitivanjima pazopaniba kao monoterapije, u kombinaciji s bevacizumabom i u kombinaciji s topotekanom (vidjeti dio 4.8). Bolesnici u kojih se razvije TMA trebaju trajno prekinuti terapiju pazopanibom. Nakon prekidanja terapije zabilježen je obrat učinaka TMA-e. Pazopanib nije indiciran za uporabu u kombinaciji s drugim tvarima.

Krvarenja

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi krvarenja (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su slučajevi krvarenja sa smrtnim ishodom. Pazopanib nije ispitivan u bolesnika koji tijekom proteklih šest mjeseci u anamnezi imaju hemoptizu, cerebralno krvarenje ili klinički značajno gastrointestinalno (GI) krvarenje. Pazopanib se treba koristiti s posebnim oprezom u bolesnika sa značajnim rizikom za krvarenje.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene pazopaniba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizme u anamnezi.

Gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi GI perforacije ili fistula (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su slučajevi perforacije sa smrtnim ishodom. Pazopanib se treba koristiti s posebnim oprezom u bolesnika s rizikom razvijanja GI perforacije ili fistule.

Cijeljenje rana

Službena ispitivanja djelovanja pazopaniba na cijeljenje rana nisu provedena. Kako inhibitori vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF; engl. *vascular endothelial growth factor*) mogu negativno utjecati na cijeljenje rana, terapiju pazopanibom treba obustaviti barem 7 dana prije predviđenog operacijskog zahvata. Odluku o nastavku terapije nakon kirurškog zahvata treba temeljiti na kliničkoj procjeni odgovarajućeg cijeljenja rane. Liječenje pazopanibom se treba prekinuti u bolesnika s dehiscencijom rane.

Hipotireoza

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi hipotireoze (vidjeti dio 4.8). Prije započinjanja terapije pazopanibom preporučuje se mjerenje početnih vrijednosti funkcije štitnjače, a bolesnici s hipotireozom trebaju biti pod uobičajenom terapijom. Tijekom terapije pazopanibom, sve bolesnike treba pomno pratiti zbog razvijanja znakova ili simptoma poremećaja funkcije štitnjače.

Periodično se trebaju pratiti laboratorijski parametri funkcije štitnjače i u slučaju potrebe liječiti na uobičajen način.

Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba zabilježeni su slučajevi proteinurije. Preporučuje se početna analiza urina, te povremene analize urina tijekom terapije kojima će se pratiti eventualno pogoršanje proteinurije. Liječenje pazopanibom se treba prekinuti u bolesnika koji razviju nefrotski sindrom.

Sindrom lize tumora

Nastanak sindroma lize tumora, uključujući sindrom lize tumora sa smrtnim ishodom, povezan je s primjenom pazopaniba (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s povećanim rizikom od sindroma lize tumora su oni s brzorastućim tumorima, visokim tumorskim opterećenjem, poremećajem funkcije bubrega ili dehidracijom. Preventivne mjere, kao što su liječenje visokih razina mokraćne kiseline i intravenska hidracija, potrebno je razmotriti prije uvođenja liječenja lijekom Votrient. Bolesnike s rizikom potrebno je pažljivo nadzirati i liječiti ako je klinički indicirano.

Pneumotoraks

U kliničkim ispitivanjima pazopaniba kod uznapredovalog sarkoma mekih tkiva, pojavili su se slučajevi pneumotoraksa (vidjeti dio 4.8). Bolesnike koji se liječe pazopanibom treba pažljivo nadzirati radi uočavanja znakova i simptoma pneumotoraksa.

Pedijatrijska populacija

Kako mehanizam djelovanja pazopaniba može ozbiljno utjecati na razvoj i sazrijevanje organa tijekom ranog postnatalnog razvoja u glodavaca (vidjeti dio 5.3), pazopanib se ne smije davati pedijatrijskim bolesnicima mlađim od 2 godine života.

Infekcije

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih infekcija (s ili bez neutropenije), u nekim slučajevima s fatalnim ishodom.

Kombinacija s drugim sistemskim antitumorskim terapijama

Klinička ispitivanja pazopaniba u kombinaciji s nizom drugih antitumorskih terapija (uključujući primjerice pemetreksed, lapatinib ili pembrolizumab) su prekinuta ranije uslijed zabrinutosti zbog povećane toksičnosti i/ili smrtnosti, te sigurna i učinkovita kombinacija doza nije ustanovljena za ove režime liječenja.

Trudnoća

Neklinička ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). U slučaju da se pazopanib koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni dok je na terapiji pazopanibom, bolesnici se treba objasniti moguća opasnost za fetus. Ženama u reproduktivnoj dobi treba se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja pazopanibom (vidjeti dio 4.6).

Interakcije

Zbog rizika od povećane izloženosti pazopanibu, treba se izbjegavati istovremena terapija s jakim inhibitorima CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) ili BCRP proteina (od engl. *breast cancer resistance protein*) (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti mogućnost istovremenih alternativnih terapija lijekovima koji ne inhibiraju ili imaju minimalni potencijal za inhibiciju CYP3A4, P-gp-a ili BCRP-a.

Zbog rizika od smanjene izloženosti pazopanibu treba se izbjegavati istovremena terapija lijekovima

koji su induktori CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Tijekom istodobnog liječenja ketokonazolom zabilježeni su slučajevi hiperglikemije.

Obzirom da je pazopanib inhibitor uridin-difosfat-glukuronozil-transferaze (UGT1A1), potreban je poseban oprez pri istovremenom davanju supstrata UGT1A1 (npr. irinotekana) (vidjeti dio 4.5).

Tijekom terapije pazopanibom treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na pazopanib

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je oksidativni metabolizam pazopaniba u mikrosomima ljudske jetre primarno posredovan putem CYP3A4, uz manji doprinos CYP1A2 i CYP2C8. Stoga, inhibitori ili induktori CYP3A4 mogu utjecati na metabolizam pazopaniba.

Inhibitori CYP3A4, P-gp-a, BCRP-a

Pazopanib je supstrat za CYP3A4, P-gp i BCRP.

Istodobna primjena pazopaniba (400 mg jednom dnevno) s jakim CYP3A4 i P-gp inhibitorom ketokonazolom (400 mg jednom dnevno) tijekom 5 uzastopnih dana dovela je do 66% odnosno 45% povećanja srednje vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ odnosno C_{max} za pazopanib, u odnosu na primjenu samog pazopaniba (400 mg jednom dnevno tijekom 7 dana). Usporedba farmakokinetičkih parametara za C_{max} pazopaniba (raspon srednjih vrijednosti 27,5 do 58,1 $\mu\text{g/ml}$) i $AUC_{(0-24)}$ (raspon srednjih vrijednosti 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) nakon primjene samo pazopaniba 800 mg i nakon primjene 400 mg pazopaniba plus 400 mg ketokonazola (srednja vrijednost C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, srednja vrijednost $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) ukazuju da će u prisustvu jakog CYP3A4 i P-gp inhibitora smanjenje doze pazopaniba na 400 mg jednom dnevno, u većine bolesnika, rezultirati u sistemskoj izloženosti sličnoj onoj zabilježenoj nakon primjene samog pazopaniba u dozi od 800 mg jednom na dan. Međutim, u nekih bolesnika sistemska izloženost pazopanibu može biti veća nego što je zabilježena nakon primjene samog pazopaniba u dozi od 800 mg jednom na dan.

Istovremena primjena pazopaniba s drugim jakim inhibitorima obitelji CYP3A4 (npr. itraconazol, klaritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol) može povećati koncentracije pazopaniba. Sok grejpa sadrži inhibitor CYP3A4 i također može povećati koncentracije pazopaniba u plazmi.

U usporedbi sa samostalnom primjenom 800 mg pazopaniba, istovremena primjena 1500 mg lapatiniba (supstrat i slabi inhibitor CYP3A4 i P-gp-a i potentni inhibitor za BCRP) i 800 mg pazopaniba rezultirala je s povećanjem od oko 50% do 60% srednjih vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} za pazopanib. Povećanoj izloženosti pazopanibu vjerojatno je doprinijela inhibicija P-gp-a i/ili BCRP-a lapatinibom.

Istovremena primjena pazopaniba s inhibitorima CYP3A4, P-gp-a i BCRP-a, poput lapatiniba, rezultat će povećanjem koncentracije pazopaniba u plazmi. Istovremena primjena s potentnim inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a također može promijeniti izloženost i distribuciju pazopaniba, uključujući i distribuciju u središnji živčani sustav (SZS).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu pazopaniba i jakih CYP3A4 inhibitora (vidjeti dio 4.4). Ukoliko nije dostupna medicinski prihvatljiva alternativa jakom CYP3A4 inhibitoru, dozu pazopaniba treba smanjiti na 400 mg dnevno tijekom razdoblja istodobne primjene. U takvim slučajevima treba pomno pratiti nuspojave te ukoliko se zabilježe nuspojave moguće povezane s lijekom razmisliti o daljnjem

smanjenju doze.

Treba izbjegavati kombiniranje s jakim inhibitorima P-gp-a ili BCRP-a, ili se preporučuje odabir istodobne alternativne terapije lijekovima koji ne inhibiraju ili imaju minimalni potencijal za inhibiciju P-gp-a ili BCRP-a.

Induktori CYP3A4, P-gp-a, BCRP-a

Induktori CYP3A4, poput rifampicina, mogu smanjiti koncentraciju pazopaniba u plazmi. Istovremena primjena pazopaniba s potentnim induktorima P-gp-a ili BCRP-a može utjecati na izloženost i distribuciju pazopaniba, uključujući i distribuciju u SŽS. Preporučuje se odabir istodobne alternativne terapije lijekovima bez ili s minimalnim potencijalom stimuliranja enzima ili prijenosa.

Učinci pazopaniba na druge lijekove

Ispitivanja *in vitro* na ljudskim mikrosomima jetre pokazala su da pazopanib inhibira CYP enzime 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, i 2E1. Potencijalna indukcija ljudskog CYP3A4 pokazana je *in vitro* metodom „human PXR assay“. Klinička farmakološka ispitivanja s jednom dnevnom dozom pazopaniba od 800 mg pokazala su da pazopanib nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku kofeina (probni supstrat za CYP1A2), varfarina (probni supstrat za CYP2C9), ili omeprazola (probni supstrat za CYP2C19) u bolesnika oboljelih od raka. Nakon peroralne primjene dektrometorfana (probni supstrat CYP2D6), pazopanib je rezultirao povećanjem prosječne vrijednosti od oko 30% za AUC i C_{max} za midazolam (probni supstrat CYP3A4) i povećanje od 33% do 64% odnosa koncentracija dektrometorfana i dektrofana u urinu. Istovremena primjena 800 mg pazopaniba jednom dnevno i 80 mg/m² paklitaksela (supstrat CYP3A4 i CYP2C8) jednom tjedno rezultirala je prosječnim povećanjem AUC za paklitaksel od 26% i C_{max} za paklitaksel od 31%.

Temeljem vrijednosti *in vitro* IC_{50} i C_{max} *in vivo* u plazmi, metaboliti pazopaniba GSK1268992 i GSK1268997 mogu doprinijeti ukupnom inhibitornom učinku pazopaniba na BCRP. Nadalje, ne može se isključiti inhibicija BCRP-a i P-gp-a od strane pazopaniba u gastrointestinalnom traktu. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni pazopaniba i drugih peroralnih supstrata BCRP-a i P-gp-a.

In vitro, pazopanib je inhibirao humani organski anionski transportni polipeptid (OATP1B1). Ne može se isključiti mogućnost da pazopanib utječe na farmakokinetiku OATP1B1 supstrata (npr. statini, vidjeti ispod „Učinak istodobne uporabe pazopaniba i simvastatina“).

In vitro, pazopanib je inhibitor enzima uridindifosfoglukuronil-transferaze 1A1 (UGT1A1). Aktivni metabolit irinotekana, SN-38, supstrat je za OATP1B1 i UGT1A1. Istodobna primjena pazopaniba 400 mg jednom dnevno s cetuksimabom 250 mg/m² i irinotekanom 150 mg/m² rezultirala je povećanjem sistemske izloženosti za SN-38 od približno 20%. Pazopanib možda ima veći utjecaj na SN-38 dispoziciju u ispitanika s UGT1A1*28 polimorfizmom u odnosu na ispitanike s divljim tipom alela. Međutim, UGT1A1 genotip nije uvijek prediktivan za učinak pazopaniba na SN-38 dispoziciju. Potreban je oprez kada se pazopanib primjenjuje istodobno sa supstratima UGT1A1.

Učinak istodobne uporabe pazopaniba i simvastatina

Istodobna primjena pazopaniba i simvastatina povećava incidenciju porasta vrijednosti ALT-a. Rezultati meta-analize koji su uključili udružene podatke iz kliničkih ispitivanja s pazopanibom pokazuju da je ALT >3 x GGN zabilježen u 126/895 (14%) bolesnika koji nisu uzimali statine u usporedbi s 11/41 (27%) bolesnika koji su istodobno uzimali simvastatin ($p=0,038$). Ukoliko bolesnik koji istodobno uzima simvastatin razvije porast vrijednosti ALT-a, slijedite smjernice za doziranje pazopaniba i ukinite simvastatin (vidjeti dio 4.4). Nadalje, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni pazopaniba i drugih statina jer su nedostadni podaci kojima se procjenjuje njihov utjecaj na razine ALT-a. Ne može se isključiti da pazopanib može utjecati na farmakokinetiku drugih statina (npr. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Učinci hrane na pazopanib

Primjena pazopaniba uz obrok s puno ili malo masnoća rezultira približno dvostrukim povećanjem vrijednosti AUC-a i C_{max} -a. Stoga se pazopanib treba davati barem 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Lijekovi koji povišuju želučani pH

Istodobna primjena pazopaniba i esomeprazola smanjuje bioraspoloživost pazopaniba za približno 40% (AUC i C_{max}) te treba izbjegavati istodobnu primjenu pazopaniba i lijekova koji povišuju želučani pH. Ukoliko je istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) medicinski neophodna, preporučuje se uzeti pazopanib bez hrane jednom dnevno, navečer, istodobno s inhibitorom protonske pumpe. Ukoliko je istodobna primjena antagonista H2 receptora medicinski neophodna, pazopanib treba uzeti bez hrane najmanje 2 sata prije ili najmanje 10 sati nakon doze antagonista H2 receptora. Pazopanib treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon primjene antacida kratkog djelovanja. Preporuke kako istodobno primijeniti IPP i antagoniste H2 receptora temelje se na fiziološkim karakteristikama.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća/ Kontracepcija u muškaraca i žena

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni pazopaniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Pazopanib se ne bi smio primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje pazopanibom. Bolesnicama se treba objasniti moguća opasnost za fetus ako se pazopanib koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica tijekom liječenja pazopanibom ostane trudna.

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da tijekom liječenja i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze pazopaniba koriste adekvatne metode kontracepcije i izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja pazopanibom.

Muški bolesnici (uključujući one koji su imali vazektomiju) trebaju koristiti prezervative tijekom spolnog odnosa dok uzimaju pazopanib i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze pazopaniba kako bi se izbjegla potencijalna izloženost lijeku trudnih partnerica ili ženskih partnerica reproduktivnog potencijala.

Dojenje

Nije utvrđena sigurna primjena pazopaniba tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se pazopanib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Ne postoje podaci o izlučivanju pazopaniba u životinjskom mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dijete koje siše. Treba prekinuti dojenje tijekom liječenja pazopanibom.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama su pokazala da terapija pazopanibom može utjecati na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Votrient ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iz farmakologije pazopaniba ne mogu se predvidjeti štetni učinci na takve aktivnosti. Pri razmatranju bolesnikove sposobnosti provođenja aktivnosti koje zahtijevaju mogućnost rasuđivanja te motoričke i kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava pazopaniba. Bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima ako osjećaju omaglicu, umor ili slabost.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Združeni podaci iz ključnog ispitivanja RCC-a (VEG105192, n=290), produžetka ispitivanja (VEG107769, n=71) i pratećeg ispitivanja faze II (VEG102616, n=225), kao i randomiziranog, otvorenog ispitivanja neinferiornosti faze III s paralelnim skupinama (VEG108844, n=557) procijenjeni su u sveukupnoj procjeni sigurnosti i podnošljivosti pazopaniba (ukupno n=1 149) u ispitanika s RCC-om (vidjeti dio 5.1).

Združeni podaci iz ključnog ispitivanja STS-a (VEG110727, n=369) i pratećeg ispitivanja faze II (VEG20002, n=142) procijenjeni su u sveukupnoj procjeni sigurnosti i podnošljivosti pazopaniba (sveukupna populacija za procjenu sigurnosti n=382) u ispitanika sa STS-om (vidjeti dio 5.1).

Najvažnije ozbiljne nuspojave zabilježene u ispitivanjima RCC-a i STS-a bile su tranzitorna ishemijska ataka, ishemijski moždani udar, ishemijska miokarda, infarkt miokarda i cerebralni infarkt, disfunkcija srca, perforacija i fistula u gastrointestinalnom traktu, produljenje QT intervala, torsade de pointes te plućno, gastrointestinalno i cerebralno krvarenje. Sve nuspojave zabilježene su u <1% liječenih bolesnika. Druge važne ozbiljne nuspojave zabilježene u ispitivanjima STS-a uključuju venske tromboembolijske događaje, disfunkciju lijeve klijetke i pneumotoraks.

Događaji s fatalnim ishodom za koje se smatralo da bi mogli biti povezani s pazopanibom uključivali su gastrointestinalno krvarenje, plućno krvarenje/hemoptizu, poremećaj funkcije jetre, perforaciju crijeva i ishemijski moždani udar.

Najčešće nuspojave (koje je doživjelo najmanje 10% bolesnika) bilo kojeg stupnja u ispitivanjima RCC-a i STS-a uključivale su: proljev, promjenu boje kose, hipopigmentaciju kože, osip s ljuštenjem, hipertenziju, mučninu, glavobolju, slabost, anoreksiju, povraćanje, disgeuziju, stomatitis, smanjenje tjelesne težine, bol, povišene razine alanin aminotransferaze te povišene razine aspartat aminotransferaze.

Nuspojave svih stupnjeva, koje su prijavljene u ispitanika s RCC-om i STS-om ili nakon stavljanja lijeka u promet, su niže navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Sljedeće dogovorene vrijednosti su korištene za klasifikaciju učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Kategorije su dodijeljene ovisno o apsolutnim učestalostima u podacima kliničkih ispitivanja. Nakon stavljanja lijeka u promet bili su također procijenjeni podaci o sigurnosti i podnošljivosti iz svih kliničkih ispitivanja s pazopanibom i iz spontanijh prijava. U svakoj klasi organskog sustava nuspojave iste učestalosti su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 2 Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene u ispitivanjima RCC-a (n=1149) ili nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Infekcije i infestacije	često	infekcije (s ili bez neutropenije)†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
	manje često	infekcija gingive	1 (<1%)	0	0
		infektivni peritonitis	1 (<1%)	0	0
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	tumorska bol	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Poremećaji krvnog i limfnog sustava	često	trombocitopenija	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		neutropenija	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		leukopenija	63 (5%)	5 (<1%)	0
	manje često	policitemija	6 (0,03%)	1	0
	rijetko	trombotička mikroangiopatija (uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru i hemolitički uremični sindrom)†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Endokrini poremećaji	često	hipotireoidizam	83 (7%)	1 (<1%)	0
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen apetit ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	često	hipofosfatemija	21 (2%)	7 (<1%)	0
		dehidracija	16 (1%)	5 (<1%)	0
	manje često	hipomagnezijemija	10 (<1%)	0	0
	nepoznato	sindrom lize tumora*	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica	30 (3%)	0	0

Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		glavobolja	122 (11%)	11 (<1%)	0
	često	omaglica	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		letargija	30 (3%)	3 (<1%)	0
		parestezija	20 (2%)	2 (<1%)	0
		periferna senzorna neuropatija	17 (1%)	0	0
	manje često	hipoesteziya	8 (<1%)	0	0
		tranzitorna ishemijska ataka	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		somnolencija	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		cerebrovaskularni događaj	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		ishemijski moždani udar	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	rijetko	posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom / sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji oka	često	zamućenje vida	19 (2%)	1 (<1%)	0
	manje često	odvajanje mrežnice†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		razdor mrežnice†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		promjena boje trepavica	4 (<1)	0	0
Srčani poremećaji	manje često	bradikardija	6 (<1%)	0	0
		infarkt miokarda	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		disfunkcija srca ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		ishemija miokarda	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	često	navale vrućine	16 (1%)	0	0
		venski tromboembolijski događaj ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		crvenilo uz osjećaj vrućine	12 (1%)	0	0
	manje često	hipertenzivna kriza	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		krvarenje	1 (<1%)	0	0
	rijetko	aneurizme i disekcije arterije†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	često	epistaksa	50 (4%)	1 (<1%)	0
		disfonija	48 (4%)	0	0
		dispneja	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		hemoptiza	15 (1%)	1 (<1%)	0
	manje često	rinoreja	8 (<1%)	0	0
		krvarenje u plućima	2 (<1%)	0	0
		pneumotoraks	1 (<1%)	0	0
	rijetko	intersticijska bolest pluća/pneumonitis†	nepoznato	nepoznato	nepoznato

Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		mučnina	386 (34%)	14 (1%)	0
		povraćanje	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		bol u abdomenu ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	često	stomatitis	96 (8%)	4 (<1%)	0
		dispepsija	83 (7%)	2 (<1%)	0
		flatulencija	43 (4%)	0	0
		distenzija abdomena	36 (3%)	2 (<1%)	0
		ulceracije u ustima	28 (2%)	3 (<1%)	0
		suha usta	27 (2%)	0	0
	manje često	pankreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		rektalno krvarenje	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		hematohezijska	6 (<1%)	0	0
		krvarenje iz probavnog sustava	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		pojačana peristaltika crijeva	3 (<1%)	0	0
		analno krvarenje	2 (<1%)	0	0
		perforacija debelog crijeva	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		krvarenje u usnoj šupljini	2 (<1%)	0	0
		krvarenje iz gornjeg gastrointestinalnog trakta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		enterokutana fistula	1 (<1%)	0	0
		hematemeza	1 (<1%)	0	0
		krvarenje iz hemoroida	1 (<1%)	0	0
		perforacija ileuma	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		krvarenje u jednjaku	1 (<1%)	0	0
		krvarenje u retroperitoneumu	1 (<1%)	0	0
Poremećaji jetre i žuči	često	hiperbilirubinemija	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		poremećaj jetrene funkcije	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		hepatotoksičnost	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	manje često	žutica	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		lezija jetre uzrokovana lijekovima	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		zatajenje jetre [†]	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	promjena boje kose	404 (35%)	1 (<1%)	0
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	206 (18%)	39 (3%)	0
		alopecija	130 (11%)	0	0
		osip	129 (11%)	7 (<1%)	0
	često	hipopigmentacija kože	52 (5%)	0	0
		suha koža	50 (4%)	0	0
		pruritus	29 (3%)	0	0
		eritem	25 (2%)	0	0
		depigmentacija kože	20 (2%)	0	0
		hiperhidroza	17 (1%)	0	0
	manje često	poremećaji noktiju	11 (<1%)	0	0
		ljuštenje kože	10 (<1%)	0	0
		fotosenzitivna reakcija	7 (<1%)	0	0
		eritematozni osip	6 (<1%)	0	0
		poremećaji kože	5 (<1%)	0	0
		makularni osip	4 (<1%)	0	0
		pruritički osip	3 (<1%)	0	0
		vezikularni osip	3 (<1%)	0	0
		generalizirani svrbež	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		generalizirani osip	2 (<1%)	0	0
		papularni osip	2 (<1%)	0	0
		plantarni eritem	1 (<1%)	0	0
		kožni ulkus†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	artralgija	48 (4%)	8 (<1%)	0
		mialgija	35 (3%)	2 (<1%)	0
		grčevi mišića	25 (2%)	0	0
	manje često	bolovi u mišićno koštanom sustavu	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	vrlo često	proteinurija	135 (12%)	32 (3%)	0
	manje često	krvarenje iz urinarnog trakta	1 (<1%)	0	0
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	menoragija	3 (<1%)	0	0
		vaginalno krvarenje	3 (<1%)	0	0
		metroragija	3 (<1%)	0	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	često	upala sluznice	86 (7%)	5 (<1%)	0
		astenija	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		edem ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		bol u prsnoj koži	18 (2%)	2 (<1%)	0
	manje često	zimice	4 (<1%)	0	0
		poremećaji sluznica	1 (<1%)	0	0

Pretrage	vrlo često	povišenje alanin aminotransferaze	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		povišenje aspartat aminotransferaze	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	često	smanjenje tjelesne težine	96 (8%)	7 (<1%)	0	
		povišena razina bilirubina u krvi	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		povišena razina kreatinina u krvi	55 (5%)	3 (<1%)	0	
		povišena razina lipaze	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)	
		snižen broj bijelih krvnih stanica ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		povišena razina TSH u krvi	36 (3%)	0	0	
		povišena razina amilaze	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		povišena razina gamaglutamiltransferaze	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		povišeni krvni tlak	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		povišena razina ureje u krvi	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		poremećaj vrijednosti pretraga jetrene funkcije	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		manje često	povišene razine jetrenih enzima	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			snižena razina glukoze u krvi	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	produljenje QT intervala u elektrokardiogramu		7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	povišene razine transaminaza		7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	poremećaji funkcijskih pretraga štitnjače		3 (<1%)	0	0	
	povišeni dijastolički krvni tlak		2 (<1%)	0	0	
	povišen sistolički krvni tlak		1 (<1%)	0	0	

†Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (spontane prijave i ozbiljne nuspojave iz svih kliničkih ispitivanja s pazopanibom).

*Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene samo nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Sljedeći su pojmovi združeni:

^a Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena

^b Edem, periferni edem, edem oka, lokalizirani edem i edem lica

^c Disgeuzija, ageuzija i hipogeuzija

^d Smanjeni broj bijelih krvnih stanica, smanjeni broj neutrofila i smanjeni broj leukocita

^e Smanjenje apetita i anoreksija

^f Disfunkcija srca, disfunkcija lijevog ventrikula, zatajenje srca i restriktivna kardiomiopatija

^g Venski tromboembolijski događaj, duboka venska tromboza, plućna embolija i tromboza

Neutropenija, trombocitopenija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije češće su primijećeni u bolesnika podrijetlom iz istočne Azije.

Tablica 3: Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene u ispitivanjima STS-a (n=382) ili nakon stavljanja lijeka u promet

Razred organskog sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave	Svi stupnjevi n (%)	Stupanj 3 n (%)	Stupanj 4 n (%)
Infekcije i infestacije	često	infekcija gingive	4 (1%)	0	0
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	vrlo često	tumorska bol	121 (32%)	32 (8%)	0
Poremećaji krvnog i limfnog sustava^f	vrlo često	leukopenija	106 (44%)	3 (1%)	0
		trombocitopenija	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		neutropenija	79 (33%)	10 (4%)	0
	manje često	trombotička mikroangiopatija (uključujući trombocitopeničnu purpuru i hemolitički uremični sindrom)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Endokrini poremećaji	često	hipotiroidizam	18 (5%)	0	0
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen apetit	108 (28%)	12 (3%)	0
		hipoalbuminemija ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	često	dehidracija	4 (1%)	2 (1%)	0
	manje često	hipomagnezijemija	1 (<1%)	0	0
	nepoznato	sindrom lize tumora*	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica	5 (1%)	1 (<1%)	0
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	disgeuzija ^c	79 (21%)	0	0
		glavobolja	54 (14%)	2 (<1%)	0
	često	periferna senzorna neuropatija	30 (8%)	1 (<1%)	0
		omaglica	15 (4%)	0	0
	manje često	somnolencija	3 (<1%)	0	0
		parestezija	1 (<1%)	0	0
		moždani udar	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poremećaji oka	često	zamućenje vida	15 (4%)	0	0
Srčani poremećaji	često	disfunkcija srca ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		disfunkcija lijeve klijetke	13 (3%)	3 (<1%)	0
		bradikardija	4 (1%)	0	0
	manje često	infarkt miokarda	1 (<1%)	0	0

Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija	152 (40%)	26 (7%)	0
	često	venski tromboembolijski događaj ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		navale vrućine	12 (3%)	0	0
		crvenilo uz osjećaj vrućine	4 (1%)	0	0
	manje često	krvarenje	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	rijetko	aneurizme i disekcije arterije	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	epistaksa	22 (6%)	0	0
		disfonija	20 (5%)	0	0
		dispneja	14 (4%)	3 (<1%)	0
		kašalj	12 (3%)	0	0
		pneumotoraks	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		štucanje	4 (1%)	0	0
	manje često	plućno krvarenje	4 (1%)	1 (<1%)	0
		bol u ždrijelu	3 (<1%)	0	0
		bronhalno krvarenje	2 (<1%)	0	0
		rinoreja	1 (<1%)	0	0
		hemoptiza	1 (<1%)	0	0
	rijetko	intersticijska bolest pluća/pneumonitis [†]	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	proljev	174 (46%)	17 (4%)	0
		mučnina	167 (44%)	8 (2%)	0
		povraćanje	96 (25%)	7 (2%)	0
		bol u abdomenu ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		stomatitis	41 (11%)	1 (<1%)	0
	često	abdominalna distenzija	16 (4%)	2 (1%)	0
		suha usta	14 (4%)	0	0
		dispepsija	12 (3%)	0	0
		krvarenje u ustima	5 (1%)	0	0
		flatulencija	5 (1%)	0	0
		analno krvarenje	4 (1%)	0	0
	manje često	gastrointestinalno krvarenje	2 (<1%)	0	0
		rektalno krvarenje	2 (<1%)	0	0
		enterokutane fistule	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		želučano krvarenje	1 (<1%)	0	0
		melena	2 (<1%)	0	0
		krvarenje iz jednjaka	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		peritonitis	1 (<1%)	0	0
		retroperitonealno krvarenje	1 (<1%)	0	0
		krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		perforacija ileuma	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poremećaji jetre i žuči	manje često	poremećaj funkcije jetre	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	nepoznato	zatajenje jetre*	nepoznato	nepoznato	nepoznato

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	promjena boje kose	93 (24%)	0	0
		hipopigmentacija kože	80 (21%)	0	0
		osip s ljuštenjem	52 (14%)	2 (<1%)	0
	često	alopecija	30 (8%)	0	0
		poremećaj kože ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		suha koža	21 (5%)	0	0
		hiperhidroza	18 (5%)	0	0
		poremećaji noktiju	13 (3%)	0	0
		svrbež	11 (3%)	0	0
		eritem	4 (1%)	0	0
	manje često	kožni ulkus	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		osip	1 (<1%)	0	0
		papularni osip	1 (<1%)	0	0
		fotosenzitivna reakcija	1 (<1%)	0	0
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	2 (<1%)	0	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mišićno koštana bol	35 (9%)	2 (<1%)	0
		mialgija	28 (7%)	2 (<1%)	0
		mišićni spazmi	8 (2%)	0	0
	manje često	artralgija	2 (<1%)	0	0
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	proteinurija	2 (<1%)	0	0
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	vaginalno krvarenje	3 (<1%)	0	0
		menoragija	1 (<1%)	0	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	često	edem ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		bol u prsnoj koži	12 (3%)	4 (1%)	0
		zimica	10 (3%)	0	0
	manje često	upala sluznice ^e	1 (<1%)	0	0
		astenija	1 (<1%)	0	0
Pretrage^h	vrlo često	smanjenje tjelesne težine	86 (23%)	5 (1%)	0
	često	abnormalni nalazi pregleda uha, grla i nosa ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		povišena alanin aminotransferaza	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		abnormalna razina kolesterola u krvi	6 (2%)	0	0
		povišena aspartat aminotransferaza	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		povišena gama glutamiltransferaza	4 (1%)	0	3 (<1%)
	manje često	povišen bilirubin u krvi	2 (<1%)	0	0
		aspartat aminotransferaza	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		alanin aminotransferaza	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		smanjenje broja trombocita	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		produljenje QT intervala u elektrokardiogramu	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (spontane prijave i ozbiljne nuspojave iz svih kliničkih ispitivanja s pazopanibom).

* Nuspojave povezane s liječenjem prijavljene samo nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Sljedeća su stanja združena:

^a Bol u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena

^b Edem, periferni edem i edem očnog kapka

^c U većini slučajeva radilo se o palmarno-plantarnoj eritrodizestezi

^d Venski tromboembolijski događaji – uključuje duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu

^e Većina slučajeva opisuje mukozitis

^f Frekvencija se temelji na tablicama laboratorijskih vrijednosti iz ispitivanja VEG110727 (n=240). Ispitivači su rjeđe prijavili kao nuspojavu nego što je navedeno u tablicama laboratorijskih vrijednosti.

^g Slučajevi disfunkcije srca – uključujući disfunkciju lijevog ventrikula, zatajenje srca i restriktivnu kardiomiopatiju

^h Učestalost se temelji na nuspojavama koje su prijavili ispitivači. Poremećaje laboratorijskih vrijednosti ispitivači su, kao štetni događaj, rjeđe prijavili nego što je navedeno u tablicama laboratorijskih vrijednosti.

Neutropenija, trombocitopenija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezi češće su primijećeni u bolesnika podrijetlom iz istočne Azije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil u pedijatrijskih bolesnika bio je sličan onom prijavljenom s pazopanibom u odraslih u odobrenim indikacijama na temelju podataka 44 pedijatrijska bolesnika iz ispitivanja faze I ADVL0815 i 57 pedijatrijskih bolesnika iz ispitivanja faze II PZP034X2203 (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima procjenjivale su se doze pazopaniba do 2000 mg. Umor 3. stupnja (toksičnost koja ograničava dozu) primijećen je u 1 od 3 bolesnika koji su primali dozu od 2000 mg na dan, a hipertenzija 3. stupnja u 1 od 3 bolesnika koji su primali dozu od 1000 mg na dan.

Ne postoji specifični antidot za predoziranje pazopanibom i terapija predoziranja treba se sastojati od općih suportivnih mjera.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, inhibitori protein kinaze, ostali inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX03

Mehanizam djelovanja

Pazopanib je lijek za peroralnu primjenu koji je snažni višestruki inhibitor tirozin kinaze receptora vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGFR)-1, -2, i -3, receptora trombocitnog čimbenika rasta (PDGFR) - α i - β , odnosno receptora čimbenika matičnih stanica (c-KIT), s vrijednostima IC₅₀ od 10, 30, 47, 71, 84 odnosno 74 nM. U pretkliničkim pokusima, pazopanib je ovisno o dozi u stanicama inhibirao autofosforilaciju induciranu ligandom VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β receptora. *In vivo*, pazopanib je u plućima miša inhibirao VEGF-induciranu VEGFR-2 fosforilaciju, angiogenezu u različitim životinjskim modelima i rast multiplih ljudskih tumorskih ksenograftova u miševa.

Farmakogenomika

U farmakogenetičkoj meta-analizi podataka iz 31 kliničkog ispitivanja pazopaniba primijenjenog ili u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima, ALT >5 x GGN (NCI CTC stupnja 3) pojavio se u 19% ispitanika nositelja alela HLA-B*57:01 i 10% ispitanika koji nisu nositelji tog alela. U ovom skupu podataka, 133/2235 (6%) bolesnika nosilo je alel HLA-B*57:01 (vidjeti dio 4.4).

Klinička ispitivanja

Karcinom bubrega (RCC)

Sigurnost primjene i djelotvornost pazopaniba u RCC-u procjenjivani su u randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju koje je bilo kontrolirano placebom. Bolesnici (N = 435) s lokalno uznapredovalim i/ili metastazirajućim RCC-om randomizirani su u skupine za primanje pazopaniba 800 mg jednom dnevno ili placeba. Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je procijeniti i usporediti dvije terapijske skupine prema preživljenju bez progresije bolesti (PFS od engl. *progression-free survival*), a glavna sekundarna mjera ishoda bilo je sveukupno preživljenje (OS od engl. *overall survival*). Drugi su ciljevi bili procijeniti ukupnu stopu odgovora, te trajanje odgovora.

Od ukupno 435 bolesnika u ovom ispitivanju, 233 bolesnika nije ranije primalo terapiju, a 202 bolesnika druge linije je ranije primilo jednu IL-2 ili INF α -baziranu terapiju. ECOG status je bio sličan između grupa s pazopanibom i placebom (ECOG 0: 42% u odnosu na 41%, ECOG 1: 58% u odnosu na 59%). Kod većine su bolesnika MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer prognostički faktori bili povoljni (39%) ili osrednji (54%). Svi bolesnici imali su histološki karcinom svijetlih stanica (engl. *clear cell*) ili predominantno karcinom svijetlih stanica. Približno je polovica svih bolesnika imala 3 ili više organa zahvaćenih bolešću, te su kod većine bolesnika pluća (74%) i/ili limfni čvorovi (54%) bili sjela metastaza na početku ispitivanja.

Sličan udio bolesnika u svakom kraku ispitivanja nije bio prethodno liječen ili je prethodno primao terapiju citokinima (53% i 47% u kraku s pazopanibom, 54% i 46% u kraku s placebom). U skupini ranije liječenih citokinima, većina (75%) je primala terapiju temeljenu na interferonu.

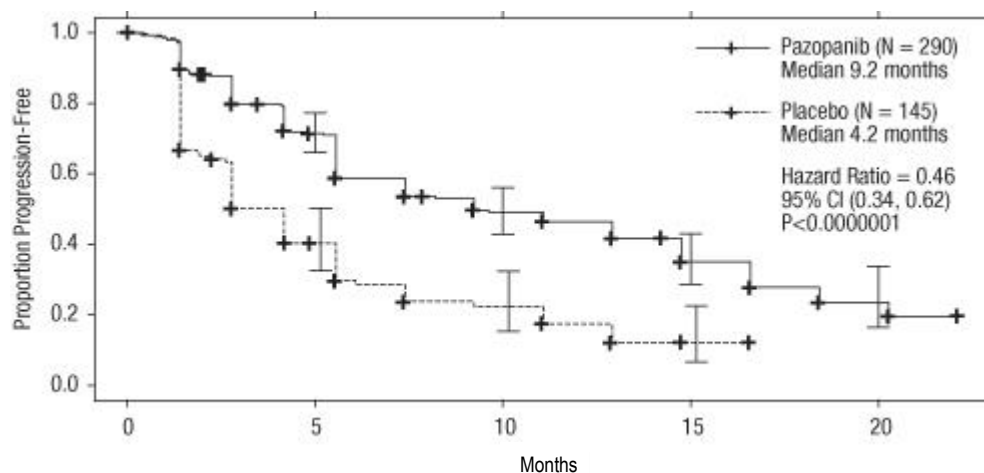
Sličan udio bolesnika u svakom kraku ispitivanja je imao raniju nefrektomiju (89% u kraku s pazopanibom i 88% u placebo kraku) i/ili raniju radioterapiju (22% u kraku s pazopanibom i 15% s placebom).

Primarna analiza primarne mjere ishoda PFS temeljena je na neovisnoj radiološkoj evaluaciji bolesti za cijelu ispitivanu populaciju (bez ranije terapije i s ranijom terapijom citokinima).

Tablica 4 Sveukupni rezultat djelotvornosti u RCC-u prema neovisnoj procjeni (VEG105192)

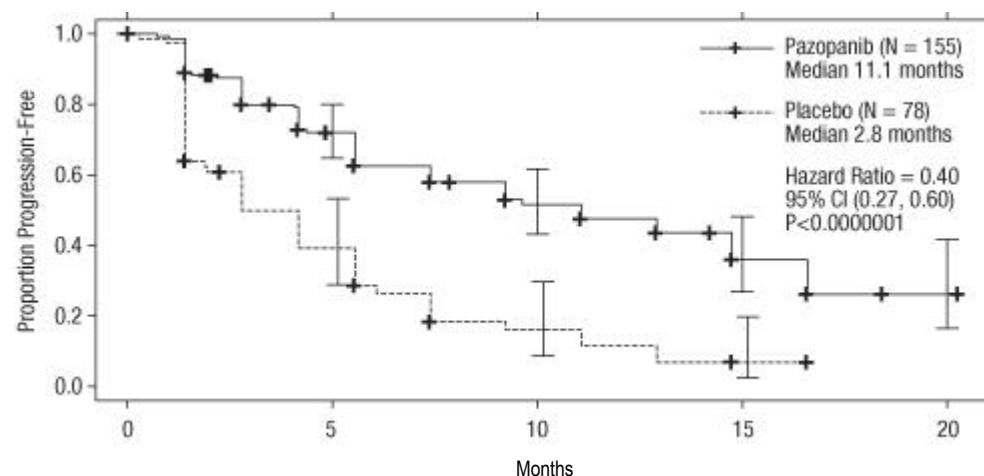
Mjere ishoda/Ispitivana populacija	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	P vrijednost (jednostrano)
PFS				
Sveukupno* ITT	N = 290	N = 145		
Medijan (mjeseci)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Stopa odgovora	N = 290	N = 145		
% (95% CI)	30 (25,1; 35,6)	3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = omjer hazarda; ITT = namjera liječenja; PFS = preživljenje bez progresije. * - populacija bez ranije terapije i populacija liječena citokinima				

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije za sveukupnu populaciju prema neovisnoj procjeni (populacija bez ranije terapije i populacija liječena citokinima) (VEG105192)



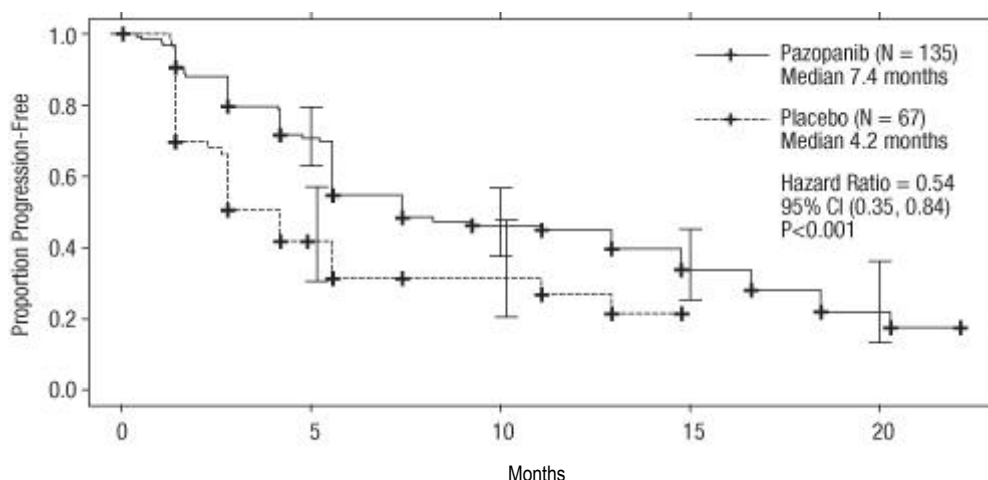
os x; mjeseci, os y; udio bez progresije, pazopanib — (N = 290) medijan 9,2 mjeseca; placebo ----- (N = 145) medijan 4,2 mjeseca; omjer hazarda = 0,46; 95% CI (0,34; 0,62); P < 0,0000001

Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije za populaciju bez ranije terapije prema neovisnoj procjeni (VEG105192)



os x; mjeseci, os y; udio bez progresije, pazopanib — (N = 155) medijan 11,1 mjeseci; placebo ----- (N = 78) medijan 2,8 mjeseci; omjer hazarda = 0,40; 95% CI (0,27; 0,60); P < 0,0000001

Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije prema neovisnoj procjeni za populaciju koja je ranije primala terapiju citokinima (VEG105192)



os x; mjeseci, os y; udio bez progresije, pazopanib — (N = 135) medijan 7,4 mjeseca; placebo ----- (N = 67) medijan 4,2 mjeseca; omjer hazarda = 0,54; 95% CI (0,35; 0,84), P < 0,001

Prema neovisnoj procjeni, za bolesnike koji su odgovorili na liječenje, medijan vremena do odgovora bio je 11,9 tjedana, a medijan trajanja odgovora bio je 58,7 tjedana (VEG105192).

Medijan sveukupnog preživljenja (OS) prema protokolu definirane završne analize preživljenja bio je 22,9 mjeseci odnosno 20,5 mjeseci [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] za bolesnike randomizirane u skupinu s pazopanibom odnosno skupinu s placebo. Postoji potencijalna pristranost za OS rezultate jer je 54% bolesnika iz placebo skupine također primalo pazopanib u produžetku ove studije kojom se pratila progresija bolesti. Šezdeset šest posto bolesnika iz placebo skupine je primalo terapiju nakon ispitivanja u usporedbi s 30% bolesnika iz pazopanib skupine.

Između terapijskih skupina nije primijećena statistička razlika u globalnoj kvaliteti života prema EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

Prema neovisnoj procjeni, u ispitivanju faze II u 225 bolesnika s lokalno recidivirajućim ili metastazirajućim karcinomom bubrega svijetlih stanica, objektivna stopa odgovora bila je 35%, a medijan trajanja odgovora bio je 68 tjedana. Medijan PFS bio je 11,9 mjeseci.

Sigurnost, djelotvornost i kvaliteta života tijekom liječenja pazopanibom u odnosu na one tijekom liječenja sunitinibom bile su procjenjivane u randomiziranom, otvorenom ispitivanju neinferiornosti faze III s paralelnim skupinama (VEG108844).

U ispitivanju VEG108844, bolesnici (N = 1110) s lokalno uznapredovalim metastazirajućim RCC-om, a koji ranije nisu primali sistemsku terapiju, randomizirani su u skupinu koja je primala ili kontinuirano 800 mg pazopaniba jednom dnevno, ili 50 mg sunitiniba u ciklusima od šest tjedana, a unutar ciklusa terapija je bila dozirana tijekom 4 tjedna nakon čega su slijedila 2 tjedna bez terapije.

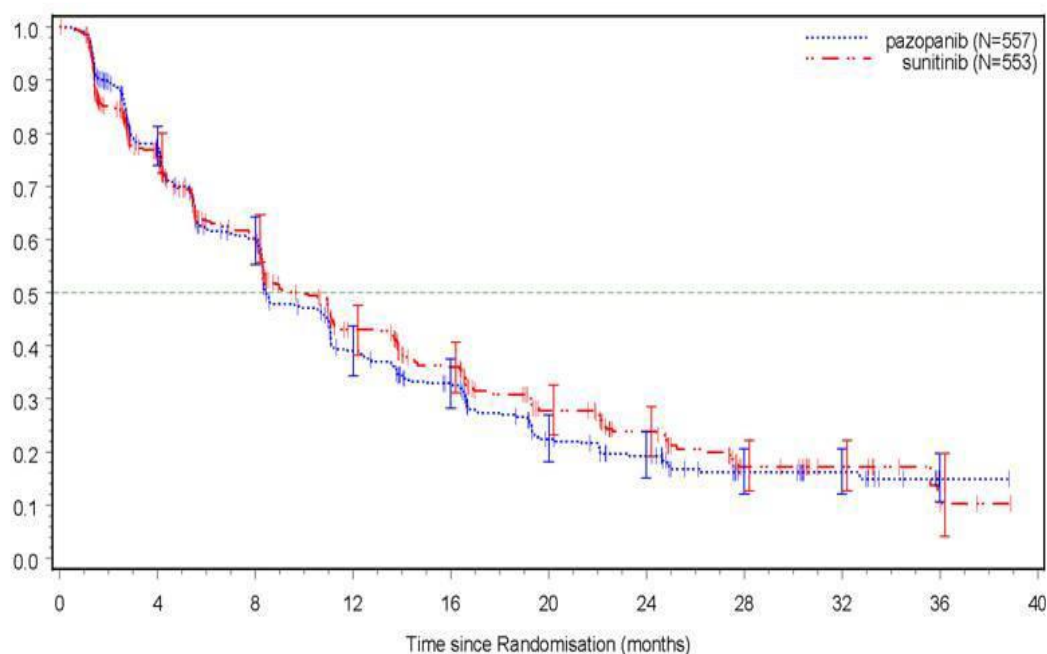
Primarni cilj tog ispitivanja bio je procijeniti i usporediti PFS bolesnika koji su primali pazopanib u odnosu na one koji su primali sunitinib. Demografske karakteristike oba terapijska kraka bile su slične. Svojstva bolesti pri inicijalnoj dijagnozi kao i pri probiru raspoređene su između terapijskih krakova tako da je većina bolesnika histološki imala karcinom svijetlih stanica i bolest IV stadija.

Ispitivanje VEG 108844 postiglo je PFS primarnu mjeru ishoda, i pokazalo je da je pazopanib neinferioran sunitinibu, uz gornju granicu intervala pouzdanosti od 95% za omjer hazarda koji je bio manji od onog definiranog planom ispitivanja s marginom neinferiornosti postavljenoj kao 1,25. Ukupni rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 5.

Tablica 5 Ukupni rezultati djelotvornosti (VEG108844)

Ishod	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	Omjer hazarda (95% CI)
PFS Sveukupno Medijan (mjeseci) (95% CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Ukupno preživljenje Medijan (mjeseci) (95% CI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = omjer hazarda; PFS = preživljenje bez progresije; ^a P vrijednost = 0,245 (dvostrano)			

Slika 4 Kaplan-Meier krivulja za preživljenje bez progresije bolesti prema neovisnoj procjeni za sveukupnu populaciju (VEG108844)



Analiza podskupina PFS učinjena je za 20 demografskih i prognostičkih čimbenika. Interval pouzdanosti od 95% za sve podskupine uključivao je omjer hazarda 1. U tri najmanje podskupine od njih 20, procjena omjera hazarda bila je viša od 1,25; tj. u ispitanika bez ranije nefrektomije (n=186, HR=1,403, 95% CI (0,955; 2,061)), početne vrijednosti LDH >1,5 x iznad gornje granice normale (n=68, HR=1,72, 95% CI (0,943; 3,139)) i MSKCC: nizak rizik (n=119, HR=1,472, 95% CI (0,937; 2,313)).

Sarkom mekih tkiva (STS)

Sigurnost i djelotvornost pazopaniba u STS-u procijenjena je u ključnom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju faze III (VEG110727). Ukupno 369 bolesnika s uznapredovalim STS-om randomizirano je kako bi primili pazopanib 800 mg jednom dnevno ili placebo. Važno je da su samo bolesnici s odabranim histološkim podtipovima STS-a mogli sudjelovati u ispitivanju, stoga, djelotvornost i sigurnost primjene pazopaniba može biti utvrđena za te podgrupe STS-a, a liječenje pazopanibom bi trebalo biti ograničeno na te STS podtipove.

Sljedeći tipovi tumora su bili pogodni:

Fibroblastični (fibrosarkom odraslih, miksofibrosarkom, sklerozirajući epitelioidni fibrosarkom, maligni solitarni fibrozni tumori), takozvani fibrohistiocitni (pleomorfni maligni fibrozni histiocitom [MFH], MFH velikih stanica, inflamatorni MFH), leiomiosarkom, maligni glomus tumor, skeletni mišići (pleomorfni i alveolarni rabdomiosarkom), krvožilni (epitelioidni hemangioendoteliom, angiosarkom), nesigurne diferencijacije (sinovijalni, epitelioidni, alveolarni mekotični, svijetlih stanica, dezmoplastičnih okruglih malih stanica, ekstrarenalni rabdoidni, maligni mezenhimom, PECOM, sarkom intime), maligni tumori ovojnice perifernih živaca, nediferencirani sarkomi mekih tkiva koji nisu drugačije specificirani (NOS) i drugi tipovi sarkoma (nisu navedeni kao nepogodni).

Sljedeći tipovi tumora nisu pogodni:

Adipocitni sarkom (svi podtipovi), svi rabdomiosarkomi koji nisu alveolarni ili pleomorfni, hondrosarkom, osteosarkom, Ewingovi tumori/primitivni neuroektodermalni tumori (PNET), GIST, sarkom dermofibromatosis protuberans, upalni miofibroblastični sarkom, maligni mezoteliom i miješani mezodermalni tumori maternice.

Uz to, bolesnici s adipocitnim sarkomom bili su izostavljeni iz ključnog ispitivanja faze III, kao i iz preliminarnog ispitivanja faze II (VEG20002), zabilježena aktivnost pazopaniba u adipocitnom sarkomu (PFS u 12. tjednu) nije dosegla prethodno zadanu stopu da bi dopustila daljnje kliničko ispitivanje.

Ostali ključni kriteriji VEG110727 ispitivanja bili su: histološki dokaz malignog STS-a visokog ili srednjeg stupnja i progresija bolesti unutar 6 mjeseci od liječenja metastatske bolesti, ili povratak bolesti unutar 12 mjeseci od (neo)adjuvantnog liječenja.

Devedeset i osam posto (98%) bolesnika prethodno je primilo doksorubicin, 70% ifosfamid, a njih 65% primilo je najmanje tri ili više kemoterapijskih lijekova prije uključanja u ispitivanje.

Bolesnici su stratificirani prema „*performance status*“ SZO kriterijima (WHO PS) (0 ili 1) na početku ispitivanja i po broju prethodnih linija sistemske terapije za uznapredovalu bolest (0 ili 1 naspram 2+). U svakoj terapijskoj skupini, bio je malo veći postotak ispitanika s 2+ linije prethodne sistemske terapije za uznapredovalu bolest (58% i 55% za placebo i pazopanib krakove) u usporedbi s 0 ili 1 linijom prethodne sistemske terapije (42% odnosno 45% za placebo odnosno pazopanib krakove). Srednje vrijeme praćenja ispitanika (definirano kao vrijeme od randomizacije do posljednjeg kontakta ili smrti) bilo je slično za oba ispitivana kraka (9,36 mjeseci za placebo [raspon 0,69 do 23,0 mjeseci] i 10,04 za pazopanib [raspon 0,2 do 24,3 mjeseci]).

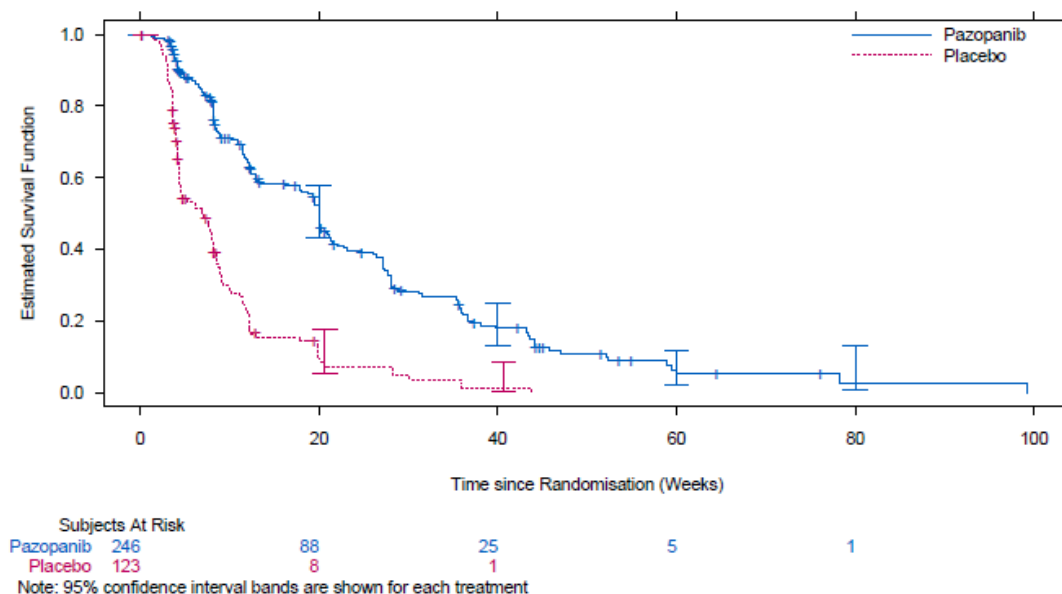
Primarni cilj ovog ispitivanja bilo je vrijeme bez progresije bolesti (PFS ocijenjeno od strane neovisnog radiološkog pregleda); sekundarne mjere ishoda uključivale su sveukupno preživljenje (OS), sveukupnu stopu odgovora i trajanje odgovora.

Tablica 6 Sveukupni rezultati djelotvornosti za STS na temelju nezavisne procjene (VEG110727)

Mjere ishoda / studijska populacija	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	P vrijednost (dvostrano)
PFS				
Sveukupna ITT	N = 246	N = 123		
Medijan (tjedni)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomijsarkom	N = 109	N = 49		
Medijan (tjedni)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Podgrupe sinovijalnog sarkoma	N = 25	N = 13		
Medijan (tjedni)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
„Ostale STS“ podgrupe	N = 112	N = 61		
Medijan (tjedni)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
Sveukupna ITT	N = 246	N = 123		
Medijan (mjeseci)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomijsarkom*	N = 109	N = 49		
Medijan (mjeseci)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Podgrupe sinovijalnog sarkoma*	N = 25	N = 13		
Medijan (mjeseci)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
„Ostale STS“ podgrupe*	N = 112	N = 61		
Medijan (mjeseci)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Stopa odgovora (CR+PR)				
% (95% CI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Trajanje odgovora				
Medijan (tjedni) (95% CI)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = omjer hazarda; ITT = namjera liječenja; PFS = preživljenje bez progresije; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor. OS = sveukupno preživljenje * Sveukupno preživljenje za navedene STS histološke podgrupe (leiomijsarkom, sinovijalni sarkom i „ostali“ sarkomi) treba interpretirati s oprezom zbog malog broja ispitanika i širokih intervala pouzdanosti				

Slično poboljšanje u PFS-u na temelju procjene ispitivača zabilježeno je u kraku s pazopanibom u usporedbi s placebo krakom (u sveukupnoj ITT populaciji HR: 0,39; 95% CI, 0,30 do 0,52; p <0,001).

Slika 5 Kaplan-Meier krivulja za preživljenje bez progresije (PFS) u STS-u temeljem nezavisne procjene za sveukupnu populaciju (VEG110727)



Nije zabilježena značajna razlika u OS-u između dva kraka ispitivanja u završnoj analizi ukupnog preživljenja izvedenoj nakon što je zabilježeno 76% (280/389) događaja (HR 0,87; 95% CI 0,67; 1,12 p=0,256).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje faze I (ADVL0815) pazopaniba provedeno je u 44 pedijatrijska bolesnika s raznim recidivirajućim ili refraktornim solidnim tumorima. Primarni cilj bio je ispitati najveću podnošljivu dozu, sigurnosni profil i farmakokinetička svojstva pazopaniba u djece. Medijan trajanja izloženosti u ovom ispitivanju bio je 3 mjeseca (1-23 mjeseca).

Ispitivanje faze II (PZP034X2203) pazopaniba provedeno je u 57 pedijatrijskih bolesnika s refraktornim solidnim tumorima uključujući rhabdomyosarkom (n=12), sarkome mekih tkiva koji nisu rhabdomyosarkom (n=11), Ewingov sarkom/pPNET (n=10), osteosarkom (n=10), neuroblastom (n=8) i hepatoblastom (n=6). Ispitivanje je bilo monoterapijsko, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje utvrđivanja terapijske aktivnosti pazopaniba u djece i adolescenata u dobi od 1 do <18 godina. Pazopanib je primijenjen dnevno u obliku tablete pri dozi od 450 mg/m²/doza ili u obliku oralne suspenzije pri 225 mg/m²/doza. Najveća dozvoljena dnevna doza bila je 800 mg za tablete i 400 mg za oralnu suspenziju. Medijan trajanja izloženosti bio je 1,8 mjeseci (1 dan-29 mjeseci).

Rezultati ovog ispitivanja nisu pokazali nikakvu značajnu antitumorsku aktivnost u navedenoj pedijatrijskoj populaciji. Pazopanib se stoga ne preporučuje za liječenje ovih tumora u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Votrient u svim podskupinama pedijatrijske populacije s karcinomom bubrega i karcinomom bubrežne nakapnice (isključujući nefroblastom, nefroblastomatozu, karcinom svijetlih stanica, mezoblastični nefrom, medularni karcinom bubrega i rhabdoidni tumor bubrega) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne doze pazopaniba od 800 mg u bolesnika sa solidnim tumorima, nakon medijana od 3,5 sati (raspon 1,0 do 11,9 sati) postignuta je maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) od približno 19 ± 13 µg/ml i $AUC_{0-\infty}$ od približno 650 ± 500 µg.h/ml. Dnevno doziranje rezultira povećanjem AUC_{0-T} od 1,23 do 4 puta.

Pri dozama pazopaniba iznad 800 mg nije bilo konzistentnog povećanja AUC ili C_{max} .

Sistemska izloženost pazopanibu se povećava pri uzimanju s hranom. Uzimanje pazopaniba s obrocima s puno ili malo masti rezultiralo je približno dvostrukim povećanjem AUC i C_{max} . Stoga, pazopanib treba uzimati barem dva sata nakon obroka ili barem jedan sat prije obroka (vidjeti dio 4.2).

U usporedbi s primjenom cijele tablete, primjena 400 mg pazopaniba u obliku izmrvljene tablete povećala je $AUC_{(0-72)}$ za 46% i C_{max} približno 2 puta i smanjilo t_{max} za približno 2 sata. Ti podaci ukazuju da se bioraspoloživost i brzina peroralne apsorpcije pazopaniba povećava nakon primjene izmrvljene tablete u usporedbi s primjenom cijele tablete (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Vežanje pazopaniba za protein u ljudskoj plazmi *in vivo* bilo je veće od 99%, neovisno o koncentraciji u rasponu od 10-100 µg/ml. Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je pazopanib supstrat za P-gp i BCRP.

Biotransformacija

Rezultati ispitivanja *in vitro* pokazali su da je metabolizam pazopaniba primarno posredovan CYP3A4, s manjim doprinosima od CYP1A2 i CYP2C8. Četiri glavna metabolita pazopaniba zaslužna su za samo 6% izloženosti u plazmi. Jedan od tih metabolita inhibira proliferaciju endotelnih stanica umbilikalne vene stimuliranih VEGF-om potentnošću sličnom pazopanibu, dok su ostali 10 do 20 puta manje aktivni. Stoga, aktivnost pazopaniba uglavnom ovisi o izloženosti nepromijenjenom pazopanibu.

Eliminacija

Pazopanib se sporo eliminira s prosječnim poluvijekom od 30,9 sati nakon uzimanja preporučene doze od 800 mg. Eliminacija je primarno putem stolice dok na eliminaciju putem bubrega otpada <4% primijenjene doze.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Rezultati ukazuju da se manje od 4% peroralno primijenjene doze pazopaniba izlučuje urinom kao pazopanib i metaboliti. Rezultati populacijskog farmakokinetičkog modeliranja (podaci od ispitanika s inicijalnim vrijednostima klirensa kreatinina u rasponu od 30,8 ml/min do 150 ml/min) ukazuju da oštećenje bubrega vjerojatno nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku pazopaniba. U bolesnika s klirensom kreatinina iznad 30 ml/min nije potrebna prilagodba doze. Preporučuje se oprez u bolesnika s klirensom kreatinina ispod 30 ml/min jer ne postoje iskustva o primjeni pazopaniba u toj populaciji bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Blago

Nakon primjene 800 mg pazopaniba jednom dnevno medijani C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ u stanju dinamičke ravnoteže za pazopanib u bolesnika s blagim poremećajem jetrenih parametara (definirani kao ili normalni bilirubin i bilo koji stupanj porasta vrijednosti ALT-a ili kao povećanje bilirubina do 1,5 x gornje granice normale (GGN) neovisno o vrijednosti ALT-a) bile su slične medijanu u bolesnika s

normalnom funkcijom jetre (vidjeti tablicu 7). Preporučena doza pazopaniba u bolesnika s blagim poremećajem jetrenih testova je 800 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Umjereno

Najveća podnošljiva doza pazopaniba u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (definirano kao povećanje bilirubina $>1,5 \times$ do $3 \times$ GGN neovisno o vrijednostima ALT-a) je 200 mg jednom dnevno. Nakon primjene 200 mg pazopaniba jednom dnevno u bolesnika s umjerenim poremećajem jetrene funkcije medijan vrijednosti C_{max} odnosno $AUC_{(0-24)}$ u stanju dinamičke ravnoteže je približno 44% odnosno 39% odgovarajućih medijana vrijednosti nakon primjene 800 mg pazopaniba jednom dnevno u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti tablicu 7).

Temeljem podataka o sigurnosti i podnošljivosti, dozu pazopaniba treba smanjiti na 200 mg jednom dnevno u osoba s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Teško

Medijan vrijednosti C_{max} odnosno $AUC_{(0-24)}$ u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene 200 mg pazopaniba jednom dnevno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre iznosio je oko 18% odnosno 15% odgovarajućih medijana vrijednosti nakon primjene 800 mg pazopaniba jednom dnevno u bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Temeljno na smanjenoj izloženosti i ograničenoj rezervi jetre pazopanib se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (definirano kao ukupni bilirubin $>3 \times$ GGN neovisno o vrijednostima ALT-a) (vidjeti dio 4.2).

Tablica 7 Medijan farmakokinetičkih parametara za pazopanib u stanju dinamičke ravnoteže u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre.

Grupa	Ispitivana doza	C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hr/ml)	Preporučena doza
Normalna funkcija jetre	800 mg JD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg JD
Blago oštećenje funkcije jetre	800 mg JD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg JD
Umjereno oštećenje funkcije jetre	200 mg JD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg JD
Teško oštećenje funkcije jetre	200 mg JD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ne preporučuje se
JD – jednom dnevno				

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pazopaniba u dozi od 225 mg/m^2 (u obliku oralne suspenzije) u pedijatrijskih bolesnika, farmakokinetički parametri (C_{max} , T_{max} i AUC) bili su slični onim prethodno prijavljenim u odraslih bolesnika liječenih s 800 mg pazopaniba. Rezultati ne ukazuju na značajnu razliku u klirensu pazopaniba, normalizirano tjelesnom površinom, između djece i odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti primjene pazopaniba procjenjivan je u miševa, štakora, zečeva i majmuna. U ispitivanjima s ponovljenim dozama na glodavcima čini se da su učinci na različita tkiva (kost, zubi, baze noktiju, reproduktivni organi, hematološka tkiva, bubrezi i gušterača) povezani s farmakologijom inhibicije VEGFR-a i/ili poremećajem signalnih puteva VEGF-a, s najviše učinaka pri nižim razinama izloženosti u plazmi od onih kliničkih. Drugi zabilježeni učinci uključuju gubitak tjelesne težine, proljev i/ili morbiditete koji su bili sekundarni zbog lokalnih gastrointestinalnih učinaka uzrokovanih visokom lokalnom izloženosti sluznice lijeku (u majmuna) ili farmakološkim učincima (u glodavaca). Proliferativne jetrene lezije (eozinofilni fokusi i adenomi) zabilježeni su u ženskih miševa pri izloženosti 2,5 puta većoj od one u ljudi prema AUC-u.

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti, kada su štakori dozirani od 9. do 14. dana nakon rođenja, pazopanib je uzrokovao smrtnost i abnormalan rast/sazrijevanje organa bubrega, pluća, jetre i srca, pri dozi od približno 0,1 puta kliničke izloženosti na temelju AUC-a u odraslih ljudi. Kada su štakori dozirani od 21. do 62. dana nakon rođenja, toksikološki nalazi bili su slični onima u odraslih štakora pri sličnoj izloženosti. Djeca su u povećanom riziku za učinak na kost i zube u usporedbi s odraslim ljudima, jer su ove promjene, uključujući inhibiciju rasta (skraćeni udovi), krhke kosti i remodeliranje zuba, bile prisutne u mladim štakora pri ≥ 10 mg/kg/dan (jednako kao približno 0,1-0,2 puta kliničke izloženosti na temelju AUC-a u odraslih ljudi) (vidjeti dio 4.4).

Plodnost, reproduktivni i teratogeni učinci

Pokazano je da je pazopanib embriotoksičan i teratogen u štakora i zečeva pri izloženosti koja je više od 300 puta manja od ljudske izloženosti (temeljem AUC-a). Učinci su uključivali smanjenje ženske plodnosti, povećan gubitak ploda u pre- i postimplantacijskom razdoblju, ranu resorpciju, letalitet embrija, smanjenje fetalne tjelesne mase i kardiovaskularne malformacije. U glodavaca je zabilježeno i smanjenje žutih tijela, povećanje broja cisti i atrofija ovarija. U ispitivanju muške plodnosti u štakora nije bilo učinaka na parenje ili plodnost, ali zabilježene su smanjene težine testisa i epididimisa kao i smanjenje brzine proizvodnje sperme, motilitet spermatozoida i smanjenje koncentracije sperme u epididimisu i testisima i to pri izloženosti od 0,3 puta vrijednosti izloženosti u ljudi temeljem AUC-a.

Genotoksičnost

Pazopanib nije uzrokovao genetička oštećenja pri testovima genotoksičnosti (Amesov test, test kromosomskih aberacija u humanim perifernim limfocitima te *in vivo* mikronukleusima štakora). Sintetički međuproizvod u proizvodnji pazopaniba, kojeg u malim količinama nalazimo i u završnom lijeku, u Amesovom testu nije bio mutagen, ali je bio genotoksičan u testu mišjeg limfoma i *in vivo* testu mikronukleusa miša.

Kancerogenost

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti pazopaniba zabilježen je povećan broj adenoma jetre u miševa i adenokarcinoma duodenuma u štakora. Temeljeno na specifičnoj patogenezi u glodavaca i mehanizmu ovih nalaza, ne smatra se da predstavljaju povećani rizik kancerogenosti za bolesnike koji uzimaju pazopanib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
povidon (K30)
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete

hipromeloza
željezov oksid, crveni (E172)
makrogol 400
polisorbat 80
titanijev dioksid (E171)

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

magnezijev stearat
celuloza, mikrokristalična
povidon (K30)
natrijev škroboglikolat

Ovojnica tablete

hipromeloza
makrogol 400
polisorbat 80
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

HDPE boce s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračima za djecu koje sadrže 30 ili 90 tableta.

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

HDPE boce s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračima za djecu koje sadrže 30 ili 60 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. lipnja 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA - 200 mg filmom obložene tablete****1. NAZIV LIJEKA**

Votrient 200 mg filmom obložene tablete
pazopanib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg pazopaniba (u obliku pazopanibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

votrient 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOCE – 200 mg filmom obložene tablete****1. NAZIV LIJEKA**

Votrient 200 mg filmom obložene tablete
pazopanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg pazopaniba (u obliku pazopanibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 filmom obloženih tableta

90 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA - 400 mg filmom obložene tablete****1. NAZIV LIJEKA**

Votrient 400 mg filmom obložene tablete
pazopanib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg pazopaniba (u obliku pazopanibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

30 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

votrient 400 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE - 400 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Votrient 400 mg filmom obložene tablete
pazopanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg pazopaniba (u obliku pazopanibklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 filmom obloženih tableta

60 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Votrient 200 mg filmom obložene tablete

Votrient 400 mg filmom obložene tablete

pazopanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Votrient i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Votrient
3. Kako uzimati Votrient
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Votrient
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Votrient i za što se koristi

Votrient spada u grupu lijekova koje nazivamo *inhibitorima protein kinaze*. Djeluje tako da sprječava aktivnost proteina koji su uključeni u rast i širenje stanica raka.

Votrient se u odraslih koristi za liječenje:

- karcinoma bubrega koji je uznapredovao ili se proširio na druge organe.
- određenih oblika sarkoma mekih tkiva, vrste raka koja zahvaća potporna tkiva u tijelu. Može se pojaviti u mišićima, krvnim žilama, masnom tkivu ili drugim tkivima koja potpomažu, okružuju i štite organe.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Votrient

Nemojte uzimati Votrient

- **ako ste alergični** na pazopanib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako smatrate da se to odnosi na Vas, **provjerite to sa svojim liječnikom**.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Votrient:

- ako imate **bolest srca**.
- ako imate **bolest jetre**.
- ako ste doživjeli **zatajenje srca ili srčani udar**.
- ako ste doživjeli **kolaps pluća**.
- ako ste imali problema s **krvarenjem, krvnim ugrušcima i suženjem arterija**.
- ako ste imali **tegobe sa želucem ili crijevima** poput *perforacije* (rupe) ili *fistule* (abnormalni prolazi koji se stvaraju između dijelova crijeva).
- ako imate problema sa **štitnjačom**.

- ako imate problema s Vašom **funkcijom bubrega**.
- ako imate ili ste imali **aneurizmu** (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.

Recite svom liječniku ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas. Vaš će liječnik odlučiti je li Votrient prikladan za Vas. Možda ćete trebati **dodatne pretrage** kako bi se provjerilo rade li Vaši bubrezi, srce i jetra kako treba.

Visok krvni tlak i Votrient

Votrient može povisiti Vaš krvni tlak. Vaš krvni tlak kontrolirat će se prije nego što počnete s uzimanjem te tijekom korištenja lijeka Votrient. Ako imate visok krvni tlak, dobit ćete lijekove za njegovo snižavanje.

- **Recite svom liječniku** ako imate visok krvni tlak.

Ako planirate ići na operaciju

Liječnik će Vam prestati davati Votrient najmanje 7 dana prije operacije jer može utjecati na zacjeljivanje rane. Nastavit ćete s terapijom nakon što rana dovoljno zacijeli.

Stanja o kojima trebate voditi računa

Votrient može pogoršati neka stanja ili izazvati ozbiljne nuspojave. Za vrijeme uzimanja lijeka Votrient morate pripaziti na određene simptome kako bi smanjili rizik bilo kakvog problema. Pogledajte **dio 4**.

Djeca i adolescenti

Votrient se ne preporučuje mlađima od 18 godina. Još nije poznato koliko dobro djeluje u ovoj dobnoj skupini. Nadalje, ne bi se smio koristiti u djece mlađe od 2 godine zbog sigurnosnih razloga.

Drugi lijekovi i Votrient

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i biljne lijekove te druge lijekove koje ste kupili bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na to kako Votrient djeluje ili mogu povećati mogućnost pojave nuspojava. Votrient također može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. To uključuje:

- klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifamicin, telitromicin, vorikonazol (koriste se za **liječenje infekcija**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir (koriste se za **liječenje HIV-a**).
- nefazodon (koristi se za **liječenje depresije**).
- simvastatin i moguće drugi statini (koriste se **za liječenje visoke razine kolesterola**).
- lijekove koji **smanjuju kiselinu u želucu**. Vrsta lijeka kojeg uzimate kako bi smanjili želučanu kiselinu (npr. inhibitori protonske pumpe, H₂ antagonisti ili antacidi) može utjecati na uzimanje lijeka Votrient. Savjetujte se sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, **recite to svom liječniku ili ljekarniku**.

Votrient s hranom i pićem

Ne uzimajte Votrient s hranom jer utječe na način apsorpcije lijeka. Uzmite ga najmanje dva sata nakon obroka ili jedan sat prije obroka (pogledajte dio 3).

Za vrijeme terapije lijekom Votrient **nemojte piti sok od grejpa** jer može povećati mogućnost pojave nuspojava.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Votrient se ne preporučuje u trudnoći. Nije poznat utjecaj lijeka Votrient tijekom trudnoće.

- **Recite svom liječniku ako ste trudni** ili namjeravate zatrudnjeti.
- Kako biste spriječili trudnoću za vrijeme i 2 tjedna nakon uzimanja lijeka Votrient, **koristite sigurne metode kontracepcije**.
- Recite svom liječniku **ako zatrudnite tijekom terapije** lijekom Votrient.

Nemojte doći za vrijeme uzimanja lijeka Votrient. Nije poznato prelaze li sastojci lijeka Votrient u mlijeko. O ovome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Muški bolesnici (uključujući one koji su imali vazektomiju) čije su partnerice ili trudne ili mogu zatrudnjeti (uključujući one koji koriste druge metode kontracepcije) trebaju koristiti prezervative tijekom spolnog odnosa dok uzimaju Votrient i najmanje 2 tjedna nakon posljednje doze.

Liječenje lijekom Votrient **može utjecati na plodnost.** Razgovarajte sa svojim liječnikom o ovome.

Upravljanje vozilima i strojevima

Votrient može uzrokovati nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilom ili korištenja strojeva.

- Izbjegavajte upravljanje vozilom i korištenje strojeva ako osjećate omaglicu, ako ste umorni ili slabi te ako Vam je razina energije niska.

Votrient sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Votrient

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

Uobičajena doza je 800 mg uzeto jednom dnevno. Doza može biti uzeta kao 2 tablete od 400 mg ili kao 4 tablete od 200 mg. Doza od 800 mg jednom dnevno je maksimalna dnevna doza. Ako osjetite nuspojave, liječnik će Vam možda morati smanjiti dozu.

Kada uzimati

Nemojte uzimati Votrient s hranom. Uzmite ga najmanje dva sata nakon obroka ili jedan sat prije obroka. Na primjer, možete ga uzeti dva sata nakon doručka ili jedan sat prije ručka. Uzimajte Votrient svaki dan u približno isto vrijeme.

Tablete progutajte cijele, s vodom, jednu po jednu. Nemojte lomiti ili mrviti tablete jer to utječe na način apsorpcije lijeka te može povećati mogućnost pojave nuspojava.

Ako uzmete više lijeka Votrient nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, **obratite se liječniku ili ljekarniku.** Ako ste u mogućnosti, pokažite im pakiranje ili ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Votrient

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte prekidati uzimanje lijeka Votrient bez savjeta

Uzimajte Votrient toliko dugo dok Vam ga liječnik preporučuje. Nemojte prestati ako Vam liječnik nije tako preporučio.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave

Oticanje mozga (sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije)

Votrient u rijetkim slučajevima može uzrokovati oticanje mozga, koje može biti opasno po život.

Simptomi uključuju:

- gubitak sposobnosti govora
- promjene vida
- napadaje
- smetenost
- visoki krvni tlak

Prestanite uzimati Votrient i odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma ili glavobolje praćene nekim od tih simptoma.

Hipertenzivna kriza (iznenadno i jako povećanje krvnog tlaka)

Votrient ponekad može uzrokovati iznenadno i jako povećanje krvnog tlaka. To se zove hipertenzivna kriza. Vaš liječnik će pratiti Vaš krvni tlak za vrijeme uzimanja lijeka Votrient. Znakovi i simptomi hipertenzivne krize mogu uključivati:

- jaku bol u prsnom košu
- jaku glavobolju
- zamagljen vid
- smetenost
- mučninu
- povraćanje
- tešku tjeskobu
- nedostatak zraka
- napadaje
- nesvjesticu

Prestanite uzimati Votrient i odmah potražite liječničku pomoć u slučaju razvoja hipertenzivne krize.

Srčane bolesti

Rizik od ovih nuspojava može biti veći kod ljudi koji već imaju problema sa srcem ili koji uzimaju druge lijekove. Za vrijeme uzimanja lijeka Votrient pratit će se pojave eventualnih srčanih tegoba.

Disfunkcija srca/zatajenje srca, srčani udar

Votrient može utjecati na to koliko dobro Vaše srce pumpa ili može povećati vjerojatnost srčanog udara. Znakovi i simptomi uključuju:

- nepravilne ili brze otkucaje srca
- brzo lepršanje srčanih pretklijetki
- nesvjesticu
- bol ili pritisak u prsnom košu
- bol u Vašim rukama, leđima, vratu ili čeljusti
- nedostatak zraka
- oticanje nogu

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Promjene srčanog ritma (produljenje QT intervala)

Votrient može utjecati na srčani ritam, što se kod nekih ljudi može razviti u potencijalno ozbiljno stanje srca poznato kao torsade de pointes. Posljedica toga je vrlo brz srčani ritam koji može uzrokovati iznenađan gubitak svijesti.

Recite svom liječniku ako primijetite bilo koje **neuobičajene promjene u otkucajima srca**, poput prebrzih ili nesporih otkucaja srca.

Moždani udar

Votrient može povećati vjerojatnost moždanog udara. Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- utrnulost ili slabost jedne strane Vašeg tijela
- otežan govor
- glavobolju
- omaglicu

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Krvarenje

Votrient može, iako je to manje česta nuspojava, uzrokovati teško krvarenje u probavnom sustavu (poput želuca, jednjaka, rektuma ili crijeva) ili u plućima, bubrezima, ustima, vagini i mozgu.

Simptomi uključuju:

- krvave stolice ili crne stolice
- krv u urinu
- bol u želucu
- iskašljavanje ili povraćanje krvi

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Proboj i fistula

Votrient može uzrokovati razdor (proboj) u Vašem želucu ili crijevnom zidu ili razvoj neuobičajenih spojeva između dva dijela Vašeg probavnog trakta (fistula). Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- jaku bol u želucu
- mučninu i/ili povraćanje
- vrućicu
- razvoj rupe (proboja) u želucu, crijevima ili zdjelici iz koje se oslobađa krvavi ili smrdljivi gnoj

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Problemi s jetrom

Votrient može uzrokovati probleme s Vašom jetrom koji se mogu razviti u ozbiljno stanje kao što je poremećaj funkcije jetre i zatajenje jetre, koje može imati smrtni ishod. Vaš liječnik će provjeravati Vaše jetrene enzime za vrijeme uzimanja lijeka Votrient. Znakovi da Vaša jetra možda ne radi ispravno mogu uključivati:

- pojavu žutila kože ili bjeloočnica (žutica)
- taman urin
- umor
- mučninu
- povraćanje
- gubitak apetita
- bol u desnoj strani trbuha (abdomena)
- lako stvaranje modrica

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Krvni ugrušci

Duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija

Votrient može uzrokovati krvne ugruške u Vašim venama, pogotovo u nogama (duboka venska tromboza ili DVT), koji mogu otići u Vaša pluća (plućna embolija). Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- oštru bol u prsnoj koži
- nedostatak zraka
- ubrzano disanje
- bol u nozi
- oticanje Vaših ruku i šaka ili nogu i stopala

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Votrient može uzrokovati krvne ugruške u malim krvnim žilama u bubrezima i mozgu koji su praćeni smanjenim brojem crvenih krvnih stanica i stanica uključenih u zgrušavanje krvi (trombotička mikroangiopatija, TMA). Znakovi i simptomi mogu uključivati:

- lako stvaranje modrica
- visoki krvni tlak
- vrućicu
- smetenost
- omamljenost
- napadaje
- smanjeno izlučivanje urina

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Sindrom lize tumora

Votrient može uzrokovati ubrzano raspadanje stanica raka što rezultira sindromom lize tumora, koji u nekih ljudi može imati smrtni ishod. Simptomi mogu uključivati nepravilne otkucaje srca, napadaje, smetenost, grčeve u mišićima, ili smanjenje izlučivanja mokraće. **Odmah potražite liječničku pomoć** u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Infekcije

Postoji mogućnost da infekcije koje se jave za vrijeme uzimanja lijeka Votrient postanu ozbiljne.

Simptomi infekcija mogu uključivati:

- vrućicu
- simptome nalik gripi kao što su kašalj, umor i bolovi u tijelu koji ne prolaze
- nedostatak zraka i/ili piskanje
- bol prilikom mokrenja
- posjekotine, ogrebotine ili rane koje su crvene, tople, otečene ili bolne

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Upala pluća

U rijetkim slučajevima Votrient može uzrokovati upalu pluća (intersticijsku bolest pluća, pneumonitis), koja u nekih osoba može imati smrtni ishod. Simptomi uključuju nedostatak zraka ili kašalj koji ne prolazi. Za vrijeme uzimanja lijeka Votrient pratit će se pojave bilo kakvih plućnih problema.

Odmah potražite liječničku pomoć u slučaju pojave bilo kojega od navedenih simptoma.

Problemi sa štitnjačom

Votrient može sniziti količinu hormona štitnjače koju Vaše tijelo proizvodi. To može rezultirati povećanjem tjelesne težine i umorom. Za vrijeme uzimanja lijeka Votrient kontrolirat će se razina hormona štitnjače.

Recite svom liječniku ako primijetite značajno povećanje tjelesne težine ili umor.

Zamagljeni ili oslabljeni vid

Votrient može uzrokovati odvajanje ili razdor ovojnice na stražnjem dijelu oka (odvajanje ili razdor mrežnice). To može rezultirati zamagljenim ili oslabljenim vidom.

Recite svom liječniku ako primijetite bilo kakvu promjenu u Vašem vidu.

Moguće nuspojave (uključujući moguće ozbiljne nuspojave pod odgovarajućom skupinom učestalosti).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod **više od 1 na 10** ljudi):

- visok krvni tlak
- proljev
- mučnina ili povraćanje
- bol u trbuhu
- gubitak apetita
- gubitak tjelesne težine

- poremećaj ili gubitak okusa
- bolna usta
- glavobolja
- bol uzrokovana tumorom
- gubitak energije, osjećaj slabosti ili umora
- promjene boje kose
- neuobičajen gubitak kose ili njeno prorjeđivanje
- gubitak kožnog pigmenta
- kožni osip koji može uključivati ljuštenje kože
- crvenilo i oticanje dlanova ruku ili tabana

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako bilo koja od ovih nuspojava počne predstavljati problem.

Vrlo česte nuspojave koje se mogu pokazati u pretragama krvi ili urina:

- povišenje jetrenih enzima
- sniženje razine albumina u krvi
- proteini u urinu
- sniženje broja trombocita (stanica koje pomažu u zgrušavanju krvi)
- sniženje broja bijelih krvnih stanica

Česte nuspojave (mogu se javiti kod **manje od 1 na 10** ljudi):

- probavne smetnje, nadutost, vjetrovi
- krvarenje iz nosa
- suha usta ili ranice u ustima
- infekcije
- neuobičajena pospanost
- otežano spavanje
- bol u prsnom košu, nedostatak zraka, bol u nozi te oticanje nogu/stopala. Ovo mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u Vašem tijelu (tromboembolija). Ako se ugrušak otkine, mogao bi stići do pluća, a to može biti životno ugrožavajuće ili čak smrtonosno.
- srce postaje manje učinkovito u pumpanju krvi po tijelu (disfunkcija srca)
- usporeni otkucaji srca
- krvarenje u ustima, iz rektuma ili u plućima
- omaglica
- zamućen vid
- navale vrućine
- oticanje izazvano nakupljanjem tekućine u licu, rukama, gležnjevima, stopalima ili očnim kapcima
- trnci, slabost ili utrnulost šaka, ruku, nogu ili stopala
- poremećaji kože, crvenilo, svrbež, suha koža
- poremećaji noktiju
- osjećaj peckanja, bockanja, svrbeži ili tnaca
- osjet hladnoće uz drhtavicu
- pojačano znojenje
- dehidracija
- bol u mišićima, zglobovima, tetivama ili prsnom košu, grčenje mišića
- promuklost
- nedostatak zraka
- kašalj
- iskašljavanje krvi
- štucanje
- stanje kada pluća kolabiraju, a zrak ostane zaglavljen u prostoru između pluća i prsa, često uzrokujući nedostatak zraka (pneumotoraks)

Recite svom liječniku ili ljekarniku ako bilo koja od ovih nuspojava počne predstavljati problem.

Česte nuspojave koje se mogu pokazati u pretragama krvi ili urina:

- nedovoljno aktivna štitnjača
- poremećaj funkcije jetre
- povišenje razine bilirubina (tvari koju proizvodi jetra)
- povišenje razine lipaze (enzima koji sudjeluje u probavi)
- povišenje razine kreatinina (tvari koja se proizvodi u mišićima)
- promjene razina drugih različitih spojeva / enzima u krvi. Vaš će Vas liječnik obavijestiti o nalazima krvnih pretraga.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 ljudi):

- moždani udar
- privremeno smanjenje dotoka krvi u mozak (prolazni napadaj nalik moždanom udaru)
- prekid opskrbe krvlju jednog dijela srca ili srčani udar (infarkt miokarda)
- djelomični prekid opskrbe krvlju jednog dijela srca (ishemija miokarda)
- krvni ugrušci praćeni smanjenim brojem crvenih krvnih stanica i stanica uključenih u zgrušavanje krvi (trombotička mikroangiopatija, TMA). Oni mogu naštetiti organima poput mozga i bubrega.
- povećanje broja crvenih krvnih stanica
- iznenađan nedostatak zraka, osobito u kombinaciji s oštrom boli u prsnom košu i/ili ubrzanim disanjem (plućna embolija)
- jako krvarenje u probavnom sustavu (poput želuca, jednjaka ili crijeva) ili bubrezima, rodnicima i mozgu
- poremećaj srčanog ritma (produljenje QT intervala)
- rupa (perforacija) u želucu ili crijevima
- abnormalni prolazi koji se stvaraju između dijelova crijeva (fistule)
- jake ili neredovite menstruacije
- iznenađno naglo povećanje krvnog tlaka (hipertenzivna kriza)
- upala gušterače (pankreatitis)
- upala jetre, nedovoljan rad jetre ili oštećenje jetre
- pojava žutila kože ili bjeloočnica (žutica)
- upala ovojnice trbušne šupljine (peritonitis)
- curenje iz nosa
- osip koji može svrbjeti ili biti upaljen (ravne ili izdignute mrlje ili mjehuri)
- učestale stolice
- povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost
- smanjen osjet, osobito kože
- rana na koži koja ne zacjeljuje (kožni ulkus)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 ljudi):

- upala pluća (pneumonitis)
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- sindrom lize tumora zbog ubrzanog raspadanja stanica raka
- zatajenje jetre

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Votrient

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Votrient sadrži

- Djelatna tvar je pazopanib (u obliku pazopanibklorida).
Jedna Votrient 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg pazopaniba.
Jedna Votrient 400 mg filmom obložena tableta sadrži 400 mg pazopaniba.
- Drugi sastojci u tabletama od 200 i 400 mg su: hipromeloza, makrogol 400, magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, polisorbat 80, povidon (K30), natrijev škroboglikolat, titanijev dioksid (E171). Tablete od 200 mg također sadrže i crveni željezov oksid (E172).

Kako Votrient izgleda i sadržaj pakiranja

Votrient 200 mg filmom obložene tablete su oblika kapsule, roze s oznakom „GS JT“ na jednoj strani. Pakirane su u boce s 30 ili 90 tableta.

Votrient 400 mg filmom obložene tablete su oblika kapsule, bijele s oznakom „GS UHL“ na jednoj strani. Pakirane su u boce s 30 ili 60 tableta.

Na tržištu Vaše zemlje se ne moraju nalaziti sve jačine tableta ili veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura 3
09400 Aranda de Duero, Burgos
Španjolska

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.