

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votrient 200 mg filmtabletta

Votrient 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Votrient 200 mg filmtabletta

200 mg pazopanibot tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

Votrient 400 mg filmtabletta

400 mg pazopanibot tartalmaz filmtablettánként (hidroklorid formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Votrient 200 mg filmtabletta

Kapszula formájú, rózsaszín, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán GS JT bevéséssel.

Votrient 400 mg filmtabletta

Kapszula formájú, fehér filmbevonatú tabletták, egyik oldalán GS UHL bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vesesejtes carcinoma (RCC)

A Votrient előrehaladott vesesejtes carcinómában (RCC) szenvedő felnőttek első vonalbeli kezelésére javallt, továbbá olyan felnőttek részére, akik előrehaladott betegségük miatt korábban citokin-terápiában részesültek.

Lágyrész sarcoma (STS)

A Votrient előrehaladott lágyrész-sarcoma (STS) szelektív altípusainak kezelésére javallt olyan felnőtt betegeknél, akik metasztázisos betegség miatt előzetesen kemoterápiában részesültek, vagy akik progressziót mutattak a (neo)adjuváns terápiát követő 12 hónapon belül.

A hatásosságot és a biztonságosságot csak az STS bizonyos szövettani tumor-altípusaiban igazolták (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Votrient-kezelést csak olyan orvos kezheti el, aki gyakorlattal rendelkezik a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában.

Adagolás

Felnőttek

A pazopanib ajánlott adagja RCC, illetve STS kezelésére 800 mg naponta egyszer.

Dózismódosítás

Az adagmódosítások (csökkentése vagy növelése) 200 mg-os csökkentéssel vagy emeléssel, lépésenként történhetnek az egyéni tolerabilitás alapján, hogy a mellékhatásokat kontrollálni lehessen. A pazopanib adagja nem haladhatja meg a 800 mg-ot.

Gyermekek és serdülők

A pazopanib nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél a szervnövekedéssel és szervéréssel kapcsolatos biztonságossági aggályok miatt (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A pazopanib biztonságosságát és hatásosságát 2 - 18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Idősek

Hatvanöt éves vagy ennél idősebb betegek esetében a pazopanib alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. A pazopanibbal végzett RCC vizsgálatokban összességében nem tapasztaltak klinikailag jelentős különbséget a pazopanib biztonságossága terén a legalább 65 éves és a fiatalabb betegek között. Klinikai tapasztalatok szerint nem találtak különbséget a válaszadás terén az idősebb és a fiatalabb betegek között, de nem zárható ki egyes idősebb betegek nagyobb érzékenysége.

Veseelégtelenség

A pazopanib és metabolitjai kismértékű renális kiválasztódása miatt nem valószínű, hogy a veseelégtelenségnek klinikailag releváns hatása lenne a pazopanib farmakokinetikájára (lásd 5.2 pont). Ezért nem szükséges az adag módosítása 30 ml/perc feletti kreatinin-clearance esetén. Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance 30 ml/perc alatt van, mivel ebben a betegpopulációban nincs tapasztalat a pazopanibbal.

Májelégtelenség

Májelégtelenségben szenvedő betegek számára a dózisajánlás olyan farmakokinetikai vizsgálatok eredményein alapul, melyeket változó mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél folytattak a pazopanibbal (lásd 5.2 pont). A pazopanib-kezelés megkezdése előtt és alatt minden betegnél májfunkciós vizsgálatot kell végezni annak megállapítására, hogy fennáll-e náluk májelégtelenség (lásd 4.4 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos májelégtelenségben a pazopanib óvatosan és a tolerálhatóság szoros, rendszeres ellenőrzése mellett adható. A szérumban májfunkciós értékek enyhe eltérése esetén (definíció szerint vagy normál bilirubinszint és az glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) szintjének bármilyen mértékű emelkedése, vagy a bilirubinszint emelkedése a normálérték felső határának legfeljebb az 1,5-szeresére (> 35% direkt), tekintet nélkül a GPT-értékre) a javasolt dózis naponta egyszer 800 mg pazopanib. Közepesen súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (definíció szerint a bilirubinszint emelkedése a normálérték felső határának > 1,5-3-szorosára, tekintet nélkül a GPT-értékre) a pazopanib csökkentett, 200 mg-os adagja javasolt naponta egyszer (lásd 5.2 pont).

Súlyos májelégtelenségben (definíció szerint az összbilirubinszint normálérték felső határát > 3-szoros mértékben meghaladó emelkedése, tekintet nélkül a GPT-értékre) szenvedő betegeknél a pazopanib alkalmazása nem ajánlott.

A gyógyszer által okozott hepatotoxicitásban szenvedő betegek májműködésének rendszeres ellenőrzésére és az adagolás módosítására vonatkozó információkat lásd a 4.4 pontban.

Az alkalmazás módja

A pazopanibot szájon át kell alkalmazni. Étél nélkül kell bevenni, legalább egy órával étkezés előtt vagy két órával utána (lásd 5.2 pont). A filmtablettát egészben kell vízzel bevenni, nem szabad szétörni vagy összezúzni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májat érintő hatások

A pazopanib alkalmazása során beszámoltak májelégtelenségről (köztük néhány halálos kimenetelű esetről). Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban a pazopanib óvatosan és a beteg szoros megfigyelése mellett adható. A szérumbilirubinszint és a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) szintjének bármilyen mértékű emelkedése, vagy a bilirubinszint emelkedése a normálérték felső határának legfeljebb az 1,5-szeresére, tekintet nélkül a GPT-értékekre) a javasolt dózis naponta egyszer 800 mg pazopanib. Közepesen súlyos májkárosodásban (a bilirubinszint emelkedése a normálérték felső határának > 1,5-3-szorosára, tekintet nélkül a GPT-értékekre) szenvedő betegeknél a pazopanib csökkentett, 200 mg-os adagja javasolt naponta egyszer (lásd 4.2 és 5.2 pont). A pazopanib nem ajánlott súlyos májkárosodásban (az összbilirubinszint > 3-szoros mértékben meghaladja a normálérték felső határát, tekintet nélkül a GPT-értékekre) szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 5.2 pont). Az expozíció 200 mg dózissal jelentősen csökkent mértékű ezeknél a betegeknél (bár nagymértékű változatosságot mutat), olyan értékekkel, amelyek nem elégségesek a klinikailag releváns terápiás hatás eléréséhez.

Pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban a szérumbilirubinszint és a glutamát-oxálacetát transzamináz [GOT vagy ASAT] és a bilirubin szintjének emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Az esetek többségében csak a GPT- és a GOT-szint egyedi emelkedéséről számoltak be, amit nem kísért az alkalikus foszfatáz- vagy a bilirubinszint emelkedése. A 60 évesnél idősebb betegeknél nagyobb a kockázata az enyhétől (a normálérték felső határát > 3-szoros mértékben meghaladó) a súlyos mértékűig terjedő (a normálérték felső határát > 8-szoros mértékben meghaladó) GPT-szint emelkedésnek. Azoknál a betegeknél, akik HLA-B*57:01 allél hordozók, nagyobb a kockázata a pazopanib okozta GPT-szint emelkedésének. Az összes, pazopanibot kapó betegnél a kortól és genotípustól függetlenül ellenőrizni kell a májfunkciót (lásd 5.1 pont).

Májfunkciós vizsgálatokat kell végezni a pazopanib-kezelés előtt és a kezelés 3., 5., 7. és 9. hetében, azután a 3. és 4. hónapban, kiegészítő vizsgálatokkal, illetve ahogy az klinikailag indokolt. Az időszakos vizsgálatokat a 4. hónap után is folytatni kell.

A dózismódosítási javaslatokat azon betegekre vonatkozóan, akiknél a kiindulási bilirubinszint a normálérték felső határának legfeljebb 1,5-szerese, illetve a GOT- és GPT érték a normálérték felső határának legfeljebb 2-szerese, lásd az 1. táblázatban:

1. táblázat Dózismódosítások gyógyszer által okozott hepatotoxicitás esetén

Májfunkciós értékek	Dózismódosítás
A normálérték felső határának 3-8-szorosa közötti transzaminázszint-emelkedés	A pazopanib alkalmazását a májfunkció heti rendszerességű ellenőrzése mellett kell folytatni, amíg a transzaminázszint visszatér 1. fokozatúra vagy a kiindulási értékre.
A normálérték felső határának 8-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés	A pazopanib alkalmazását szüneteltetni kell, amíg a transzaminázszintek visszatérnek az 1. fokozatra vagy a kiindulási értékre. Ha a pazopanib-kezelés újraindításának potenciális előnye vélhetően meghaladja a hepatotoxicitás kockázatát, a pazopanibot csökkentett, 400 mg-os napi adaggal kell újraindítani, és hetente májfunkciós vizsgálatot kell végezni 8 héten keresztül. Amennyiben a pazopanib újraindítását követően a transzaminázszint-emelkedés ismételten meghaladja a normálérték felső határának 3-szorosát, a pazopanib-kezelést végleg be kell fejezni.
A normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedés, egyidejűleg a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó bilirubinszint emelkedéssel.	A pazopanib alkalmazását végleg abba kell hagyni. A betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, amíg a transzaminázszint visszatér 1. fokozatúra vagy a kiindulási értékre. A pazopanib egy UGT1A1-gátló. Enyhe, indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia fordulhat elő Gilbert-szindrómás betegeknél. A csak enyhe indirekt hyperbilirubinaemiában szenvedő és ismerten vagy gyanítottan Gilbert-szindrómás, továbbá a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GPT emelkedéssel rendelkező betegeket az izolált GPT-emelkedés esetére vázolt ajánlások szerint kell kezelni.

A pazopanib és a szimvasztatin egyidejű alkalmazása fokozza a GPT-szint emelkedésének kockázatát (lásd 4.5 pont), és csak óvatosan, valamint szoros ellenőrzés mellett végezhető.

Hypertonia

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban előfordult hypertonia, beleértve az emelkedett vérnyomás újonnan diagnosztizált, tünetekkel járó epizódjait is (hypertoniás krízis). A vérnyomást a pazopanib-kezelés előtt megfelelően be kell állítani. A hypertonia jelenlétét a kezelés megkezdését követően rövidesen (a pazopanib adásának megkezdését követő legfeljebb egy héten belül), majd ezt követően gyakran kell ellenőrizni a vérnyomáskontroll biztosítása érdekében. Emelkedett vérnyomásértékek (≥ 150 Hgmm szisztolés vérnyomás vagy ≥ 100 Hgmm diasztolés vérnyomás) a kezelés korai szakaszában fordultak elő (az esetek kb. 40%-a a 9. napig, és az esetek kb. 90%-a az első 18 hétben jelentkezett). A vérnyomást rendszeresen ellenőrizni, és ha magas, a vérnyomáscsökkentő terápia mellett a pazopanib dózis módosításával (a klinikai megítélés alapján a kezelés megszakításával, majd csökkentett dózis melletti újakezdésével) azonnal kezelni kell (lásd 4.2 és 4.8 pont). A pazopanib-kezelést fel kell függeszteni hypertoniás krízis vagy olyan súlyos hypertonia esetén, amely a magasvérnyomás elleni kezelés és a pazopanib dóziscsökkentés ellenére is fennáll.

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) / Reversibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS)

A pazopanib alkalmazásával összefüggésben PRES-t/RPLS-t jelentettek. A PRES/RPLS jelentkezhet fejfájással, magas vérnyomással, görcsrel, levertséggel, zavartsággal, vaksággal és egyéb látási és neurológiai zavarokkal, és halálos kimenetelű is lehet. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES/RPLS alakul ki, végleg be kell fejezni a pazopanib-kezelést.

Intersticiális tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

A pazopanib alkalmazása során beszámoltak ILD-ről, mely esetenként halálos kimenetelű lehet (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell az ILD-re/pneumonitisre utaló pulmonalis tüneteket, és abba kell hagyni a pazopanib alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknél ILD vagy pneumonitis alakul ki.

Cardialis diszfunkció/szívelégtelenség

Korábban fennálló cardialis diszfunkció esetén, a kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a pazopanib kockázatait és előnyeit. A pazopanib biztonságosságát és farmakokinetikáját nem vizsgálták közepesen súlyos, illetve súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, valamint olyanoknál, akiknél a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) érték a normálisnál alacsonyabb.

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban előfordultak cardialis diszfunkció esetek, pl. pangásos szívelégtelenség és csökkent LVEF értékek (lásd 4.8 pont). Egy randomizált vizsgálatban, amelyikben a pazopanibot és a szunitinibet hasonlították össze RCC-ben (VEG108844), a betegeknél mérték a kiindulási és a követési LVEF értékeket. A pazopanibot szedő vizsgálati kar betegeinek 13%-ánál (362 beteg közül 47-nél) fordult elő myocardialis dysfunctio, szemben a szunitinib kar betegeinek 11%-ával (369 beteg közül 42-nél). Pangásos szívelégtelenséget figyeltek meg a betegek 0,5%-ánál mindkét kezelési karon. Pangásos szívelégtelenséget jelentettek 240 személy közül 3 esetében (1%) a VEG110727 III. fázisú STS vizsgálatban. A kiindulási időpont utáni, valamint követési LVEF mérési adattal rendelkező személyek körében csökkent LVEF értéket jelentettek a pazopanib vizsgálati kar betegeinek 11%-ánál (15/140), szemben a placebo vizsgálati karban megfigyelt 3%-kal (1/39).

Kockázati tényezők

Az STS III. fázisú vizsgálat pazopanib karának 15 betege közül 13 egyidejűleg hypertóniás volt, amely súlyosbíthatta a fokozott kockázatú betegek cardialis diszfunkcióját az utóterhelés (afterload) emelkedése révén. Az STS III. fázisú vizsgálatba beválogatott betegek 99%-a (243/246), beleértve a 15 beteget, antraciklin kezelésben részesült. Az előzetes antraciklin-kezelés a cardialis diszfunkció kockázati tényezője lehet.

Kimenetel

A 15 személy közül 4 állapota teljes mértékben rendeződött (a kiindulási értékhez képest 5%-os eltérésen belül), míg 5 esetben részleges állapotjavulás történt (a normáltartományon belüli, de a kiindulási értékhez képest 5%-osnál nagyobb eltéréssel). Egy személynél nem következett be állapotrendeződés, és a másik 5 betegnél nem álltak rendelkezésre követési adatok.

Kezelés

A klinikai szükségletnek megfelelően a pazopanib kezelés megszakítását és/vagy dóziscsökkentést kell kombinálni a hypertonia kezelésével (ilyen esetben kérjük, olvassa a hypertóniára vonatkozó fenti figyelmeztetéseket) olyan betegeknél, akiknél jelentős mértékű LVEF-csökkenés áll fenn.

A betegeket rendszeres, gondos megfigyelés alatt kell tartani a pangásos szívelégtelenség klinikai jeleinek és tüneteinek szempontjából. A cardialis diszfunkció szempontjából fokozott kockázatú betegeknél ajánlott az LVEF értékének kiindulási időpontban és azt követően rendszeres időközönként történő kiértékelése.

QT-szakasz-megnyúlás és torsade de pointes

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban előfordult QT-szakasz-megnyúlás és torsade de pointes (lásd 4.8 pont). A pazopanibot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik anamnézisében előfordult QT-szakasz-megnyúlás, illetőleg akik antiarritmiás szereket vagy más olyan gyógyszereket szednek, melyek a QT-szakasz megnyúlását okozhatják, vagy az erre hajlamosító szívbetegségben szenvedő betegeknél. A pazopanib alkalmazása során az EKG és az elektrolitháztartás (pl. kalcium, magnézium, kálium) kezelés előtti, majd rendszeres monitorozása javasolt.

Arteriás thrombotikus események

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban myocardialis infarctust, myocardialis ischaemiát, ischaemiás stroke-ot és tranziens ischaemiás attackot figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Halálos kimenetelű eseményeket is megfigyeltek. A pazopanibot óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél nagy a thrombotikus események kockázata, vagy akiknek a kórtörténetében thrombotikus esemény fordult elő. A pazopanibot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a megelőző 6 hónapban thrombotikus esemény fordult elő. A kezeléssel az adott beteg számára várható előny/kockázat mérlegelése alapján kell dönteni.

Vénás thromboemboliás események

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban előfordultak vénás thromboemboliás események, köztük vénás thrombosis és halálos kimenetelű tüdőembolia. Bár vénás thromboemboliás eseményeket mind az RCC, mind pedig az STS vizsgálatokban megfigyeltek, az incidencia nagyobb volt az STS populációban (5%), mint az RCC populációban (2%).

Thromboticus microangiopathia (TMA)

TMA-t jelentettek pazopanibot önmagában, bevacizumabbal, illetve topotekánnal való kombinációban alkalmazó klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél TMA alakul ki, végleg be kell fejezni a pazopanib-kezelést. A kezelés abbahagyását követően a TMA tüneteinek megszűnését figyelték meg. A pazopanib alkalmazása más gyógyszerekkel kombinációban nem javallott.

Vérzéses események

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak vérzéses eseményekről (lásd 4.8 pont). Halálos kimenetelű haemorrhagiás események fordultak elő. A pazopanibot nem vizsgálták olyan betegeknél, akik anamnézisében vérköpés, cerebrális vérzés vagy klinikailag jelentős gastrointestinalis (GI) vérzés fordult elő a megelőző 6 hónapban. A pazopanibot megfelelő körültekintéssel kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél magas a vérzés kockázata.

Aneurysmák és arteria-dissectiók

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A pazopanib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysmák.

Gastrointestinalis (GI) perforációk és fisztulák

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban előfordult GI perforáció és fisztulaképződés (lásd 4.8 pont). Halálos kimenetelű perforációs események fordultak elő. A pazopanibot óvatosan kell alkalmazni GI perforáció vagy fisztula kockázata esetén.

Sebgyógyulás

Nem végeztek formális vizsgálatokat a pazopanib sebgyógyulásra kifejtett hatásával kapcsolatban. Mivel a vascularis endotheliális növekedési faktor (VEGF) inhibitorai akadályozzák a sebgyógyulást, a pazopanib-kezelést legalább 7 nappal a műtét tervezett időpontja előtt be kell fejezni. A műtétet követően a megfelelő sebgyógyulás függvényében klinikai mérlegelés alapján kell dönteni a pazopanib-kezelés folytatásáról. A pazopanib adását be kell fejezni, ha a beteg sebe felnyílik.

Hypothyreosis

A pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban előfordult a pajzsmirigyműködés csökkenése (lásd 4.8 pont). A kezelés előtt a pajzsmirigyfunkció laboratóriumi vizsgálata javasolt, és a hypothyreosisban szenvedő betegeket a pazopanib adásának megkezdése előtt az elfogadott klinikai gyakorlat szerinti kezelésben kell részesíteni. A pajzsmirigyműködés zavarainak jeleit és tüneteit szorosan figyelni kell minden pazopanib-kezelésben részesülő betegnél. A pajzsmirigyfunkció laboratóriumi vizsgálatát rendszeresen el kell végezni és az elfogadott klinikai gyakorlat szerinti kezelést kell alkalmazni.

Proteinuria

Pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatokban beszámoltak proteinuriáról. A kezelés előtt, majd rendszeres időközönként ajánlott vizeletvizsgálatot végezni, és a betegeknél figyelni kell a proteinuria súlyosbodására utaló jeleket. A pazopanib adását be kell fejezni, ha a betegnél nephrosis szindróma alakul ki.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A pazopanib alkalmazását TLS előfordulásával hozták összefüggésbe, amely akár végzetes is lehetett (lásd 4.8 pont). A TLS kockázata azoknál a betegeknél nagyobb, akiknél gyorsan növekvő daganat, nagy méretű daganat, veseműködési zavar vagy kiszáradás áll fenn. A Votrient alkalmazásának megkezdése előtt mérlegelni kell megelőző intézkedések – például a magas húgysavszint kezelése és intravénás hidráció – végrehajtását. A kockázatnak kitett betegeket szorosan monitorozni, valamint ha klinikailag szükséges, megfelelően kezelni kell.

Pneumothorax

Az előrehaladott lágyszöveti sarcomában végzett klinikai vizsgálatokban pneumothorax esetek fordultak elő (lásd 4.8 pont). A pazopanibbal kezelt betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a pneumothorax jeleire és tüneteire.

Gyermekek és serdülők

Mivel a pazopanib hatásmechanizmusa súlyos mértékben érintheti rágcsálókban a korai postnatalis fejlődési fázisban a szervnövekedést és szervéretet (lásd 5.3 pont), a pazopanib nem adható 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek.

Fertőzések

Súlyos, néhány esetben halálos kimenetelű fertőzőeseteket jelentettek (neutropeniával vagy anélkül).

Kombináció egyéb szisztémás daganatellenes terápiákkal

A pazopanibot különféle daganatellenes kezelésekkel (köztük például pemetrexeddel, lapatinibbal vagy pembrolizumabbal) kombinációban alkalmazó klinikai vizsgálatokat idő előtt felfüggesztették a fokozott toxicitással és/vagy mortalitással kapcsolatos aggályok miatt, és ezeknél a terápiás rezsimeknél nem állapították meg a biztonságos és hatásos kombinációs dózist.

Terhesség

Az állatokon végzett preklinikai vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Ha a pazopanibot terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a pazopanibbal történő kezelés során esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzati károsodás lehetséges veszélyéről. Fel kell hívni a fogamzóképes nők figyelmét arra, hogy kerüljék a teherbeesést a pazopanib-kezelés alatt (lásd 4.6 pont).

Interakciók

A pazopanib-expozíció fokozódásának veszélye miatt kerülni kell a CYP3A4, a P-glikoprotein (P-gp) vagy az emlőrák rezisztens protein (BCRP) erős inhibitoraival történő kezelést (lásd 4.5 pont). Megfontolandó egyidejű alkalmazásra olyan alternatív gyógyszerek választása, amelyeknek nincs, vagy alig van CYP3A4, P-gp vagy BCRP gátló hatása.

A pazopanib-expozíció csökkenésének veszélye miatt kerülni kell a CYP3A4 induktorokkal történő egyidejű kezelést (lásd 4.5 pont).

Ketokonazollal való egyidejű alkalmazás során hyperglykaemiás eseteket figyeltek meg.

A pazopanib óvatosan adható együtt uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz 1A1 (UGT1A1) szubsztrátokkal (pl. irinotekánnal), mivel a pazopanib az UGT1A1 gátlószere (lásd 4.5 pont).

A grépfrútlevet kerülni kell a pazopanib-kezelés ideje alatt (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

A gyógyszerkészítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a pazopanibra

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy a pazopanib oxidatív metabolizmusa az emberi máj mikroszómákban döntően a CYP3A4 közvetítésével történik, a CYP1A2 és a CYP2C8 kisebb mértékű közreműködésével. Ezért a CYP3A4 inhibitorai és induktora módosíthatják a pazopanib metabolizmusát.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-inhibitorok

A pazopanib a CYP3A4, a P-gp és a BCRP szubsztrátja.

A (naponta egyszer adott 400 mg) pazopanib 5, egymást követő napon át végzett egyidejű alkalmazása az erős CYP3A4- és P-gp-inhibitor (naponta egyszer adott 400 mg) ketokonazollal a pazopanib átlagos $AUC_{(0-24)}$ -értékének 66%-os és C_{max} -értékének 45%-os emelkedését eredményezte a pazopanib önmagában történő (7 napon át, napi egyszeri 400 mg-os adaggal végzett) alkalmazásához képest. A pazopanib C_{max} (átlagérték-tartomány: 27,5 – 58,1 $\mu\text{g/ml}$) és $AUC_{(0-24)}$ (átlagérték-tartomány: 48,7 - 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) farmakokinetikai jellemzők összehasonlítása 800 mg pazopanib önmagában történő adása után és 400 mg pazopanib + 400 mg ketokonazol adása után (C_{max} -átlagérték: 59,2 $\mu\text{g/ml}$, $AUC_{(0-24)}$ -átlagérték 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) azt jelezte, hogy egy erős CYP3A4- és P-gp-inhibitor jelenlétében a dózis napi egyszeri 400 mg pazopanibra történő csökkentése a betegek többségénél olyan szisztémás expozíciót eredményez, amely hasonló az önmagában adott napi egyszeri 800 mg pazopanib esetében megfigyelthez. Egyes betegeknél azonban nagyobb szisztémás expozíció jöhet létre annál, mint amit a napi egyszeri 800 mg pazopanib esetében észleltek.

A pazopanib és a CYP3A4 család egyéb erős gátlószerei (pl. itrakonazol, klaritromicin, atazanavir,

indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, vorikonazol) egyidejű alkalmazása megnövelheti a pazopanib koncentrációját. A grépifütlé egy CYP3A-inhibítort tartalmaz, és szintén megnövelheti a pazopanib koncentrációját.

Amikor 1500 mg lapatinibet (amely a CYP3A4 és a P-gp szubsztrátja és gyenge inhibitora, és a BCRP erős inhibitora) 800 mg pazopanibbal együtt alkalmaztak, az átlagos $AUC_{(0-24)}$ - és C_{max} -értékek kb. 50 - 60%-kal emelkedtek, az önmagában adott 800 mg pazopanibhoz képest. A P-gp és/vagy a BCRP lapatinib általi gátlása valószínűleg hozzájárult a pazopanib expozíció fokozódásához.

A pazopanib együttadása egy CYP3A4-, P-gp-, és BCRP-inhibitorral, pl. lapatinibbel, a pazopanib plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezi. Az együttadás erős P-gp- vagy BCRP-inhibitorokkal módosíthatja a pazopanib expozícióját és eloszlását, beleértve a központi idegrendszerben (CNS) történő eloszlást.

A pazopanib erős CYP3A4-inhibitorral való egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.4 pont). Amennyiben az erős CYP3A4-inhibitor alkalmazásának nincs orvosiilag elfogadható alternatívája, az egyidejű alkalmazás során a pazopanib dózisát napi 400 mg-ra kell csökkenteni. Ilyen esetekben különös figyelmet kell fordítani a mellékhatásokra, és további dóziscsökkentést kell mérlegelni, ha esetlegesen a gyógyszerrel kapcsolatos mellékhatások jelentkeznek.

Az erős P-gp- vagy BCRP-inhibitorokkal történő kombináció ezért kerülendő, vagy egyidejű alkalmazásra olyan alternatív gyógyszert javasolt választani, amelyeknek nincs vagy alig van P-gp vagy BCRP gátló hatásuk.

CYP3A4, P-gp és BCRP induktorok

A CYP3A4 induktorok, pl. a rifampin, csökkenthetik a pazopanib plazmakoncentrációját. A pazopanib együttadása erős P-gp vagy BCRP-induktorokkal, módosíthatja a pazopanib expozícióját és eloszlását, beleértve a központi idegrendszerben (CNS) történő eloszlást is. Egyidejű alkalmazásra olyan alternatív gyógyszereket ajánlott választani, amelyeknek nincs vagy alig van enzim- vagy transzporter-indukciós hatásuk.

A pazopanib hatása más gyógyszerekre

Emberi máj mikroszómákkal folytatott *in vitro* vizsgálatokban a pazopanib gátolta a CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, és 2E1 enzimeket. Egy *in vitro* humán PXR vizsgálatosorozat emberben a CYP3A4 indukció lehetőségét jelezte. Napi egyszeri 800 mg pazopanibbal folytatott klinikai farmakológiai vizsgálatokban a pazopanib nem mutatott klinikailag releváns hatást a koffein (CYP1A2 teszt szubsztrát), a warfarin (CYP2C9 teszt szubsztrát), vagy az omeprazol (CYP2C19 teszt szubsztrát) farmakokinetikájára rákbetegekben. A pazopanib közel 30%-kal növelte a midazolám (CYP3A4 teszt szubsztrát) átlagos AUC - és C_{max} -értékeit, és 33 – 64%-kal növelte meg a dextrometofán – dextrofán koncentráció arányát a vizeletben a dextrometofán (CYP2D6 teszt szubsztrát) per os alkalmazása után. Napi egyszeri 800 mg pazopanib és heti egyszeri 80 mg/m² paklitaxel (CYP3A4 és CYP2C8 szubsztrát) együttes adásakor 26%-kal emelkedett a paklitaxel AUC -értéke és 31%-kal a C_{max} -értéke.

In vitro IC_{50} - és *in vivo* plazma C_{max} -értékek alapján a pazopanib GSK1268992 és GSK1268997 metabolitjai felerősíthetik a pazopanib BCRP-re gyakorolt gátló hatását. Továbbá, nem zárható ki, hogy a pazopanib gátolja a BCRP-t és a P-gp-t a gyomor- és béltraktusban. A pazopanib csak óvatosan adható együtt más orális BCRP és P-gp szubsztrátokkal.

In vitro, a pazopanib gátolta a humán szerves anion transzporter polipeptidet (OATP1B1). Nem zárható ki, hogy pazopanib befolyásolja az OATP1B1 szubsztrátok (pl. a sztatinok) farmakokinetikáját (lásd alább: „A pazopanib és a szimvasztatin egyidejű alkalmazásának hatása”).

A pazopanib az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz 1A1 (UGT1A1) enzim inhibitora *in vitro*. Az irinotekán aktív metabolitja, az SN-38 az OATP1B1 és az UGT1A1 szubsztrátja. Naponta egyszer 400 mg pazopanib egyidejű alkalmazása 250 mg/m² cetuximabbal és 150 mg/m² irinotekánnal az

SN-38 szisztémás expozíciójának kb. 20%-os emelkedését eredményezte. A pazopanibnak nagyobb hatása lehet az SN-38 diszpozícióra az UGT1A1*28 polimorfiaival rendelkező betegeknél, a vad típusú alléllal rendelkezőkhöz képest. Azonban az UGT1A1 genotípus nem volt mindig prediktív értékű a pazopanib SN-38 diszpozícióra gyakorolt hatása szempontjából. Óvatosság szükséges, amikor a pazopanibot egyidejűleg alkalmazzák UGT1A1 szubsztrátokkal.

A pazopanib és a szimvasztatin egyidejű alkalmazásának hatása

A pazopanib és a szimvasztatin egyidejű alkalmazása fokozza a GPT-szint emelkedésének gyakoriságát. Egy, a pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatok összesített adatainak felhasználásával készült metaanalízis eredményei szerint a normálérték felső határának 3-szorosát meghaladó GPT-szint-emelkedéseket jelentettek 126/895 olyan betegnél (14%), akik nem szedtek sztatinokat, szemben a 11/41 olyan beteggel (27%), akik egyidejűleg szimvasztatint szedtek ($p = 0,038$). Ha egy olyan betegnél, aki egyidejűleg szimvasztatint szed, GPT-szint-emelkedés alakul ki, követni kell a pazopanib adagolásra vonatkozó útmutatásokat, és abba kell hagyni a szimvasztatin alkalmazását (lásd 4.4 pont). Ezen felül a pazopanib és az egyéb sztatinok egyidejű alkalmazásánál óvatosság szükséges, mivel jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat a GPT-szintre gyakorolt hatásuk értékeléséhez. Nem zárható ki, hogy a pazopanib befolyásolja egyéb sztatinok (pl. atorvasztatin, fluvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin) farmakokinetikáját.

Az étel hatása a pazopanibra

A pazopanib magas vagy alacsony zsírtartalmú étellel történő bevétele esetében közel 2-szeresére emelkedik az AUC- és a C_{max} -értéke. Ezért a pazopanibot legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után kell bevenni.

A gyomor pH-ját növelő gyógyszerek

A pazopanib ezomeprazollal történő egyidejű alkalmazása hozzávetőleg 40%-kal (AUC és C_{max}) csökkenti a pazopanib biohasznosulását, emiatt a pazopanib együttadása a gyomor pH-ját növelő gyógyszerekkel kerülendő. Ha orvosszakmailag szükséges protonpumpagátló egyidejű alkalmazása, a pazopanib adagját ajánlott éhgyomorra naponta egyszer, este bevenni, egyidejűleg a protompumpagátlóval. Ha orvosszakmailag szükséges H_2 -receptor-antagonista egyidejű alkalmazása, a pazopanibot éhgyomorra, a H_2 -receptor-antagonista adagolása előtt legalább 2 órával, vagy az után legalább 10 órával javasolt bevenni. A pazopanibot rövid hatástartamú antacidok alkalmazása előtt legalább 1 órával vagy az utána legalább 2 órával javasolt bevenni. A protonpumpagátlók és H_2 -receptor-antagonisták egyidejű alkalmazására vonatkozó ajánlások fiziológiai szempontokon alapulnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A pazopanib terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek megfelelő adatok. Az állatokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A pazopanibot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha a nőbeteg klinikai állapota szükségessé teszi a pazopanib-kezelést. Ha a pazopanibot terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg a pazopanibbal történő kezelés során esik teherbe, tájékoztatni kell a beteget a magzati károsodás lehetséges veszélyéről.

A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt és a pazopanib utolsó adagja után legalább 2 hétig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátló módszert, és kerüljék a teherbeesést a pazopanib-kezelés ideje alatt.

A férfi betegeknél (beleértve azokat is, akiknél vasectomiát végeztek) gumióvszert kell alkalmazniuk

a nemi érintkezés során, a pazopanib szedése alatt és a pazopanib utolsó dózisa után legalább 2 hétig, hogy ezzel elkerüljék az esetleges gyógyszer-expozíciót a terhes, illetve reprodukcióra alkalmas nőpartnereiknél.

Szoptatás

A pazopanib szoptatás idején történő biztonságos alkalmazhatóságát nem állapították meg. Nem ismert, hogy a pazopanib vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nincsenek állatkísérletes adatok pazopanib állatok tejébe történő kiválasztódásával kapcsolatban. A szoptatott csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki. A pazopanib-kezelés alatt a szoptatást abba kell hagyni.

Termékenység

Állatkísérletek arra utalnak, hogy a pazopanibbal történő kezelés befolyásolhatja a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Votrient nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A pazopanib farmakológiai hatásaiból nem lehet arra következtetni, hogy hátrányosan befolyásolná a fenti képességeket. Annak megítélésénél azonban, hogy a beteg képes-e a döntéshozatalt, motoros vagy kognitív funkciókat igénylő feladatok ellátására, figyelembe kell venni a beteg általános állapotát és a pazopanib mellékhatásprofilját. Ha a beteg szédül, fáradt, vagy erőtlén, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A pivotális RCC vizsgálat (VEG105192, n=290), a kibővített vizsgálat (VEG107769, n=71), a szupportív II. fázisú vizsgálat (VEG102616, n=225) és a randomizált, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos, III. fázisú non-inferioritási vizsgálat (VEG108844, n=557), ahol az összesített adatokat értékelték RCC-ben szenvedő betegeknél a pazopanib biztonságosságának és tolerálhatóságának teljes körű értékelése során (összes n=1149) (lásd 5.1 pont).

A pivotális STS vizsgálat (VEG110727, n=369) és a támogató II. fázisú vizsgálat (VEG20002, n=142) összesített adatait a pazopanib biztonságosságának és tolerabilitásának általános értékelése keretében elemezték (összesített biztonságossági populáció: n=382) az STS betegek körében (lásd 5.1 pont).

A legfontosabb súlyos, RCC, illetve STS vizsgálatban észlelt mellékhatások a következők voltak: tranziens ischaemiás attack, ischaemiás stroke, myocardialis ischaemia, myocardialis és cerebrális infarktus, cardialis diszfunkció, gastrointestinalis perforáció és fisztulaképződés, QT-szakasz-megnyúlás, *torsade de pointes*, valamint pulmonalis, gastrointestinalis és cerebrális vérzés, az összes mellékhatást a kezelt betegek <1%-ánál jelentették. Az STS vizsgálatban észlelt egyéb fontos, súlyos mellékhatások közé tartoznak a thromboemboliás események, a bal kamrai diszfunkció és a pneumothorax.

A pazopanibbal valószínűleg összefüggésbe hozható fatális események közé tartozott a gastrointestinalis vérzés, a pulmonalis vérzés/vérköpés, a kóros májfunkció, a bélperforáció és az ischaemiás stroke.

Az RCC és az STS vizsgálatban a leggyakoribb (a betegek legalább 10%-ánál előforduló), bármilyen súlyossági fokú mellékhatások a következők voltak: hasmenés, a hajszín megváltozása, bőr hypopigmentatio, exfoliatív bőrkütiés, magasvérnyomás, hányinger, fejfájás, fáradtság, anorexia, hányás, ízérzékelési zavar, stomatitis, testtömegcsökkenés, fájdalom, emelkedett glutamát-piruvát transzamináz- és emelkedett glutamát-oxalacetát transzaminázszint.

Az RCC-ben és STS-ben szenvedőknél, illetve a forgalomba hozatal utáni időszakban jelentett, bármilyen fokozatú mellékhatások az alábbi táblázatban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban, gyakoriság és súlyossági fok szerint kerültek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák egyezményes meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A kategóriákat a klinikai vizsgálati adatokból megállapított abszolút gyakoriság szerint határozták meg. A forgalomba hozatal után az összes klinikai vizsgálatban észlelt és spontán bejelentésekből származó, a biztonságossággal és tolerabilitással kapcsolatos adatokat is értékelték. Minden szervrendszeren belül az azonos gyakoriságú mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

2. táblázat A kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások az RCC vizsgálatokban (n=1149) vagy a forgalomba hozatal utáni időszakban

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság (minden fokozat)	Mellékhatás	Minden súlyossági fokozat n (%)	3. súlyossági fokozat n (%)	4. súlyossági fokozat n (%)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	Fertőzések (neutropeniával vagy anélkül) [†]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
	Nem gyakori	Ínyfertőzés	1 (<1%)	0	0
		Fertőzéses peritonitis	1 (<1%)	0	0
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	Tumor eredetű fájdalom	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leukopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Nem gyakori	Polycythaemia	6 (0,03 %)	1	0
	Ritka	Thromboticus microangiopathia (beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát és haemolyticus uraemiás szindrómát) [†]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	Hypothyreosis	83 (7%)	1 (<1%)	0

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Gyakori	Hypophosphataemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Dehydratio	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Nem gyakori	Hypomagnesaemia	10 (<1%)	0	0
	Nem ismert	Tumorlízis-szindróma*	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Álmatlanság	30 (3%)	0	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Ízérvékelési zavar ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Fejfájás	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Gyakori	Szédülés	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargia	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Paraesthesia	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Perifériás szenzoros neuropathia	17 (1%)	0	0
	Nem gyakori	Hypaesthesia	8 (<1%)	0	0
		Tranziens ischaemiás attack	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Aluszékonyság	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Cerebrovascularis történés	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ischaemiás stroke	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Ritka	Posterior reversibilis encephalopathia / reversibilis posterior leukoencephalopathia szindróma†	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Nem gyakori	A szempillák elszíneződése	4 (<1%)	0	0
		Retinaleválás†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Retinaszakadás†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Bradycardia	6 (<1%)	0	0
		Myocardialis infarctus	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Cardialis dysfunctio ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Myocardialis ischaemia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Magas vérnyomás	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Gyakori	Hőhullámok	16 (1%)	0	0
		Vénás thromboemboliás események ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Kipirulás	12 (1%)	0	0
	Nem gyakori	Hipertenzív krízis	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Haemorrhagia	1 (<1%)	0	0
	Ritka	Aneurysma és arteria-dissectio†	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Dysphonia	48 (4%)	0	0
		Dyspnoe	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Vérköpés	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Nem gyakori	Rhinorrhoea	8 (<1%)	0	0
		Tüdővérzés	2 (<1%)	0	0
		Pneumothorax	1 (<1%)	0	0
	Ritka	Intersticiális tüdőbetegség/ pneumonitis †	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Hányinger	386 (34%)	14 (1%)	0
		Hányás	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Hasi fájdalom ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Gyakori	Stomatitis	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dyspepsia	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulentia	43 (4%)	0	0
		Haspuffadás	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Szájnyálkahártya fekélyek	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Szájszárazság	27 (2%)	0	0
		Szájgyulladás	27 (2%)	0	0
	Nem gyakori	Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Rectalis vérzés	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Haematochezia	6 (<1%)	0	0
		Gastrointestinalis vérzés	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melaena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gyakori bélmozgások	3 (<1%)	0	0
		Végbélvérzés	2 (<1%)	0	0
		Vastagbél-perforáció	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Szájüregi vérzés	2 (<1%)	0	0
		A gastrointestinalis traktus felső szakaszából eredő vérzés	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Enterocutan fistula	1 (<1%)	0	0
		Haematemesis	1 (<1%)	0	0
		Aranyeres vérzés	1 (<1%)	0	0
		Ileum-perforáció	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Oesophagealis vérzés	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoneális vérzés	1 (<1%)	0	0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hyperbilirubinaemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Kóros májfunkció	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicitás	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Nem gyakori	Sárgaság	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gyógyszer okozta májkárosodás	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Májelégtelenség†	1 (<1%)	0	1 (<1%)

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Hajszínváltozás	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Bőrkiütés	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Gyakori	Bőr hipopigmentáció	52 (5%)	0	0
		Száraz bőr	50 (4%)	0	0
		Pruritus	29 (3%)	0	0
		Erythema	25 (2%)	0	0
		Bőr depigmentáció	20 (2%)	0	0
		Hyperhidrosis	17 (1%)	0	0
	Nem gyakori	Köröm rendellenességek	11 (<1%)	0	0
		Bőrhámlás	10 (<1%)	0	0
		Fényérzékenységi reakció	7 (<1%)	0	0
		Erythemás bőrkiütés	6 (<1%)	0	0
		Bőrrendellenesség	5 (<1%)	0	0
		Macularis bőrkiütés	4 (<1%)	0	0
		Viszkető bőrkiütés	3 (<1%)	0	0
		Vesicularis bőrkiütés	3 (<1%)	0	0
		Generalizált pruritus	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Generalizált bőrkiütés	2 (<1%)	0	0
		Papulás bőrkiütés	2 (<1%)	0	0
		Plantaris erythema	1 (<1%)	0	0
		Bőrfekély†	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Arthralgia	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Myalgia	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Izomgörcsök	25 (2%)	0	0
	Nem gyakori	Csont- és izomfájdalom	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Proteinuria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Nem gyakori	Húgyúti vérzés	1 (<1%)	0	0
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Menorrhagia	3 (<1%)	0	0
		Vaginális vérzés	3 (<1%)	0	0
		Metrorrhagia	1 (<1%)	0	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Gyakori	Nyálkahártya gyulladás	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asthenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Oedema ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Mellkasi fájdalom	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Nem gyakori	Hidegrázás	4 (<1%)	0	0
		Nyálkahártya rendellenesség	1 (<1%)	0	0

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát transzaminázszint	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Emelkedett glutamát-oxálacetát transzaminázszint	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Gyakori	Súlycsökkenés	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Emelkedett bilirubinszint a vérben	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Emelkedett kreatininszint a vérben	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Emelkedett lipázszint	51 (4%)	21(2%)	7 (<1%)
		Csökkent fehérvérsejtszám ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Emelkedett pajzsmirigy stimuláló hormonszint	36 (3%)	0	0
		Emelkedett amilázszint	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Emelkedett gamma-glutamiltranzszeráz-szint	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Vérnyomás-emelkedés	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Emelkedett karbamidszint a vérben	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Kóros májfunkció vizsgálati érték	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Nem gyakori	Emelkedett májenzimszintek	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Csökkent vércukorszint	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		EKG QT-megnyúlás	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Emelkedett transzamináz-szint	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Kóros pajzsmirigyfunkció vizsgálati érték	3 (<1%)	0	0
		Magas diasztolés vérnyomás	2 (<1%)	0	0
		Magas szisztolés vérnyomás	1 (<1%)	0	0

[†]A kezeléssel összefüggésben a forgalomba hozatal utáni időszakban jelentett mellékhatások (spontán esetjelentések és az összes, pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatban előforduló súlyos mellékhatások).

*A kezeléssel összefüggésben csak a forgalomba hozatal utáni időszakban jelentett mellékhatások. A rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság.

Az alábbi kifejezéseket kombinálták:

^a Hasi fájdalom, felhasi fájdalom, alhasi fájdalom

^b Oedema, perifériás oedema, szem oedema, lokalizált oedema és arc oedema

^c Dysgeusia, ageusia és hypogeusia

^d Csökkent fehérvérsejtszám, csökkent neutrophyl granulocytaszám és csökkent leukocytaszám

^e Étvágycsökkenés és anorexia

^f Cardialis dysfunctio, balkamra dysfunctio, szívelégtelenség és restriktív cardiomyopathia

^g Vénás thromboemboliás esemény, mélyvénás thrombosis, tüdőembolia és thrombosis.

Neutropeniát, thrombocytopeniát és palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindrómát gyakrabban figyeltek meg kelet-ázsiai származású betegeknél.

3. táblázat. A kezeléssel összefüggésben jelentett mellékhatások az STS vizsgálatokban (n=382) vagy a forgalomba hozatal utáni időszakban

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság (minden fokozat)	Mellékhatás	Minden súlyossági fokozat n (%)	3. súlyossági fokozat n (%)	4. súlyossági fokozat n (%)
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Gyakori	Ínyfertőzés	4 (1%)	0	0
Jóindulatú, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nagyon gyakori	Tumor eredetű fájdalom	121 (32%)	32 (8%)	0
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Leukopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Thrombocytopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Nem gyakori	Thromboticus microangiopathia (beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát és haemolyticus uraemiás szindrómát is)	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori	Hypothyreosis	18 (5%)	0	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hypalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Gyakori	Dehidráltóság	4 (1%)	2 (1%)	0
	Nem gyakori	Hypomagnesaemia	1 (<1%)	0	0
	Nem ismert	Tumorlízis-szindróma*	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Pszichiátriai betegségek és tünetek	Gyakori	Álmatlanság	5 (1%)	1 (<1%)	0
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Ízérzékelési zavar ^c	79 (21%)	0	0
		Fejfájás	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Gyakori	Perifériás szenzoros neuropathia	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Szédülés	15 (4%)	0	0
	Nem gyakori	Aluszékonyság	3 (<1%)	0	0
		Paresthesia	1 (<1%)	0	0
		Cerebrális infarktus	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás	15 (4%)	0	0

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Cardialis diszfunkció ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Bal kamrai diszfunkció	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradycardia	4 (1%)	0	0
	Nem gyakori	Myocardialis infarktus	1 (<1%)	0	0
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertonia	152 (40%)	26 (7%)	0
	Gyakori	Vénás thromboemboliás történések ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Hőhullámok	12 (3%)	0	0
		Kipirulás	4 (1%)	0	0
	Nem gyakori	Haemorrhagia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Ritka	Aneurysma és arteria-dissectio	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Dysphonia	20 (5%)	0	0
		Dyspnoea	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Köhögés	12 (3%)	0	0
		Pneumothorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Csuklás	4 (1%)	0	0
		Tüdővérzés	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Nem gyakori	Oropharyngealis fájdalom	3 (<1%)	0	0
		Hörgővérzés	2 (<1%)	0	0
		Rhinorrhoea	1 (<1%)	0	0
		Haemoptysis	1 (<1%)	0	0
	Ritka	Intersticiális tüdőbetegség/ pneumonitis [†]	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés	174 (46%)	17 (4%)	0
		Hányinger	167 (44%)	8 (2%)	0
		Hányás	96 (25%)	7 (2%)	0
		Hasi fájdalom ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatitis	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Gyakori	Haspuffadás	16 (4%)	2 (1%)	0
		Szájszárazság	14 (4%)	0	0
		Dyspepsia	12 (3%)	0	0
		Szájüregi vérzés	5 (1%)	0	0
		Flatulentia	5 (1%)	0	0
		Analís vérzés	4 (1%)	0	0
		Gastrointestinalis vérzés	2 (<1%)	0	0
	Nem gyakori	Rectalis vérzés	2 (<1%)	0	0
		Enterocutan fistula	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gyomorvérzés	1 (<1%)	0	0
		Melaena	2 (<1%)	0	0
		Nyelőcsővérzés	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoniális vérzés	1 (<1%)	0	0
		A tápcsatorna felső szakaszát érintő vérzés	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ileum-perforáció	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Kóros májfunkció	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Kóros májfunkció	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Nem ismert	Májelégtelenség*	Nem ismert	Nem ismert	Nem ismert

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Hajszínváltozás	93 (24%)	0	0
		Bőr hypopigmentatio	80 (21%)	0	0
		Exfoliatív bőrképződés	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Gyakori	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Bőrrendellenesség ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Bőrszárazság	21 (5%)	0	0
		Hyperhidrosis	18 (5%)	0	0
		Körömbetegség	13 (3%)	0	0
		Pruritus	11 (3%)	0	0
		Erythema	4 (1%)	0	0
	Nem gyakori	Bőrfekély	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Bőrképződés	1 (<1%)	0	0
		Papulák bőrképződés	1 (<1%)	0	0
		Fényérzékenységi reakció	1 (<1%)	0	0
		Palmaris-plantaris erythroderma szindróma	2 (<1%)	0	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Csont-és izomfájdalom	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Myalgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Izomgörcsök	8 (2%)	0	0
	Nem gyakori	Arthralgia	2 (<1%)	0	0
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Proteinuria	2 (<1%)	0	0
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Vaginális vérzés	3 (<1%)	0	0
		Menorrhagia	1 (<1%)	0	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Gyakori	Oedema ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Mellkasi fájdalom	12 (3%)	4 (1%)	0
		Hidegrázás	10 (3%)	0	0
	Nem gyakori	Nyálkahártya gyulladás ^e	1 (<1%)	0	0
		Asthenia	1 (<1%)	0	0

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei^h	Nagyon gyakori	Testtömegcsökkenés	86 (23%)	5 (1%)	0
	Gyakori	Fül-, orr- és torokvizsgálati eltérés ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Emelkedett glutamát-piruvát transzaminázszint	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Kóros koleszterinszint	6 (2%)	0	0
		Emelkedett glutamát-oxálacetát transzaminázszint	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Emelkedett gamma glutamil-transzferázszint	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Nem gyakori	Emelkedett bilirubinszint	2 (<1%)	0	0
		Glutamát-oxálacetát transzamináz	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Glutamát-piruvát transzamináz	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Vérlemezkeszám-csökkenés	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		EKG QT-megnyúlás	2 (<1%)	1 (< %)	0

†Kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentettek a forgalomba hozatalt követően (spontán jelentett esetek és súlyos mellékhatások minden pazopanibbal végzett klinikai vizsgálatból).

*Kezeléssel összefüggő mellékhatásokat jelentettek kizárólag a forgalomba hozatalt követően. A rendelkezésekre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság.

Az alábbi kifejezéseket kombinálták:

^a Hasi fájdalom, felső hasi fájdalom, gastrointestinalis fájdalom

^b Oedema, perifériás oedema és szemhéjoedema

^c Ezen esetek többsége palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindróma volt

^d Vénás thromboemboliás események – köztük mélyvénás thrombosis, tüdőembolia és thrombosis

^e Ezen esetek többsége mucosistist ír le

^f A gyakoriság a VEG110727 (n=240) vizsgálatból származó laboratóriumi érték táblázatokból származik. Ezeket a vizsgálatot végző orvosok kisebb gyakorisággal jelentették mellékhatásként, mint ahogyan a laboratóriumi érték táblázatok mutatják.

^g Cardialis diszfunkció események – köztük balkamra diszfunkció. Szívelégtelenség és restriktív cardiomyopathia.

^h A gyakoriság a vizsgálatot végző orvosok által jelentett mellékhatásokon alapul. A laboratóriumi rendellenességeket a vizsgálatot végző orvosok kisebb gyakorisággal jelentették mellékhatásként, mint ahogyan a laboratóriumi érték táblázatok mutatják.

Neutropeniát, thrombocytopeniát és palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindrómát gyakrabban figyeltek meg kelet-ázsiai származású betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A pazopanib gyermekek és serdülők esetében észlelt biztonságossági profilja hasonló volt ahhoz a biztonságossági profilhoz, amelyet felnőtteknél jelentettek a pazopanib engedélyezett indikációkban történő alkalmazásakor. Ez 44 olyan gyermekgyógyászati beteg adatain alapszik, akik az ADVL0815 számú I. fázisú vizsgálatban vettek részt, valamint 57 olyan gyermekgyógyászati beteg adatain, akik a PZP034X2203 számú II. fázisú vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 2000 mg-os pazopanib adagokat értékelték. Minden harmadik betegnél 3. fokozatú fáradtságot (dózislimitáló toxicitás) figyeltek meg napi 2000 mg, és 3. fokozatú hypertoniát napi 1000 mg szedése esetén.

A pazopanib túlادagolásának nincs specifikus antidotuma, és túlادagoláskor általános szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, egyéb protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01EX03

Hatásmechanizmus

A pazopanib szájon át alkalmazható, hatékony multi-target tirozin-kináz inhibitor (TKI), gátolja a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGFR)-1, -2, és -3 receptorokat, a vérlemezke eredetű növekedési faktor (PDGFR)- α és - β receptorokat, valamint az összejt faktor receptort (c-KIT), 10, 30, 47, 71, 84 és 74 nM IC₅₀ értékek mellett, ebben a sorrendben. Preklinikai vizsgálatokban a pazopanib dózisfüggően gátolta a VEGFR-2, c-Kit és PDGFR- β receptorok ligandum-indukált autofoszforilációját a sejtekben. *In vivo*, a pazopanib gátolta a VEGF-indukált VEGFR-2 foszforilációt egér tüdőben, az angiogenezist több állatmodellben, és számos humán tumor xenograf növekedését egérben.

Farmakogenomika

Egy farmakogenetikai meta-analízisben, ami 31, olyan klinikai vizsgálat alapján készült, amelyekben a betegeknek monoterápiaként vagy más szerekkel együtt pazopanibot adagoltak, a HLA-B*57:01 allélt hordozó betegek 19%-ánál, az allélt nem hordozó betegek 10%-ánál volt megfigyelhető a normálérték felső határának ötszörösét meghaladó GPT-szint (NCI CTC szerinti 3. fokozat). Ebben az adatbázisban 2235-ből 133 (6%) beteg volt HLA-B*57:01 allél hordozó (lásd 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatok

Vesesejtes carcinoma (RCC)

A pazopanib biztonságosságát és hatásosságát RCC-ben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték. Lokálisan előrehaladott és/vagy metasztatizáló RCC-ben szenvedő betegeket (N=435) randomizáltak napi egyszeri 800 mg pazopanibot vagy placebót kapó csoportba. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) értékelése és összehasonlítása volt a két kezelési kar között, a fő másodlagos végpont pedig a teljes túlélés (overall survival, OS). További cél volt a teljes válaszadási arány és a válaszadás időtartamának meghatározása.

A vizsgálatban részt vevő összesen 435 beteg közül 233 korábban nem kapott kezelést, míg 202 második vonalbeli beteg volt, akik korábban IL-2 vagy INF α alapú kezelést kaptak. A teljesítmény státusz (ECOG) hasonló volt a pazopanib és a placebo csoportban (ECOG 0: 42% vs. 41%, ECOG 1:

58% vs. 59%). A betegek többségénél jó (39%) vagy közepes (54%) volt az MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer prognosztikai faktor. Minden betegnek szövettanilag világossejtes vagy túlnyomórészt világossejtes daganata volt. A betegek közel felének 3 vagy több szervét érintette a betegség, és legtöbbjüknek a tüdő (74%), és/vagy a nyirokcsomó (54%) volt az áttét helye a vizsgálatba lépéskor.

Mindkét karon hasonló arányban voltak korábban nem kezelt, illetve korábban citokinnel kezelt betegek (53% és 47% a pazopanib karon, 54% és 46% a placebo karon). A citokinnel előkezelt alcsoportban a többség (75%) interferon alapú kezelést kapott.

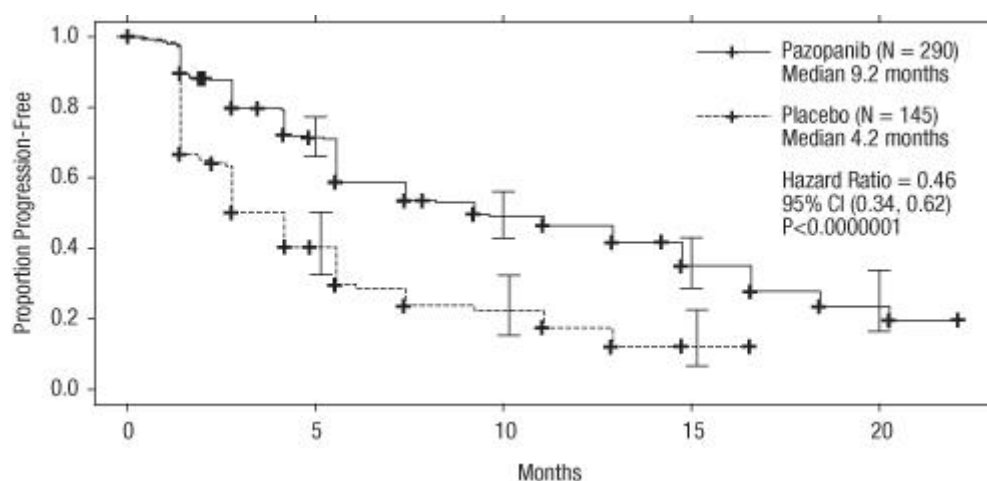
Mindkét karon hasonló arányban voltak korábban veseeltávolításon átesett (89% a pazopanib és 88% a placebo karon) és/vagy korábban sugárkezelést kapó betegek (22% a pazopanib és 15% a placebo karon).

Az elsődleges végpont, a PFS első értékelését egy független radiológusokból álló csoport végezte a teljes vizsgálati populáció tekintetében (korábban nem kezelt és korábban citokinnel kezelt betegek).

4. táblázat. Független értékeléssel kapott teljes hatásossági eredmények RCC-ben (VEG105192)

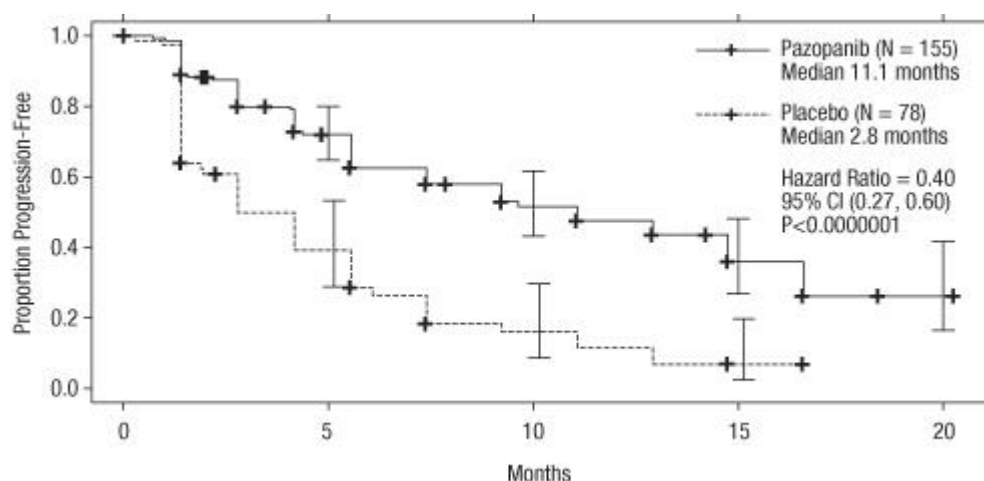
Végpontok/vizsgálati populáció	Pazopanib	Placebo	HR (95%-os CI)	P-érték (egyoldalú)
PFS				
Teljes* ITT	N=290	N=145		
Medián (hónapok)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Válaszadási arány	N=290	N=145		
% (95%-os CI)	30 (25,1, 35,6)	3 (0,5, 6,4)	—	<0,001
HR = hazard ratio, relatív hazárd; ITT = intent to treat, kezelésbe bevont populáció; PFS = progression-free survival, progressziómentes túlélés. *Korábban nem kezelt és korábban citokinnel kezelt populáció.				

1. ábra. Kaplan-Meier görbe a teljes populáció (korábban nem kezelt és korábban citokinnel kezelt betegek) progressziómentes túlélésének ábrázolására, független értékelés alapján (VEG105192)



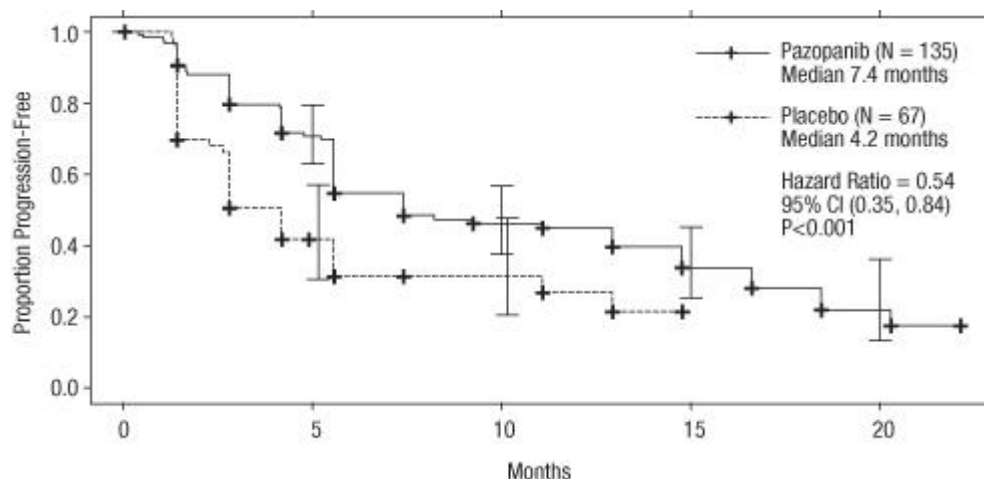
x tengely: Hónapok, y tengely: Progressziómentes arány, Pazopanib (N=290) medián: 9,2 hónap; Placebo (N=145) medián: 4,2 hónap; Relatív hazárd=0,46, 95%-os CI (0,34, 0,62), P < 0,0000001

2. ábra. Kaplan-Meier görbe a korábban nem kezelt betegek progressziómentes túlélésének ábrázolására, független értékelés alapján (VEG105192)



x tengely: Hónapok, y tengely: Progressziómentes arány, Pazopanib (N=155) medián: 11,1 hónap; Placebo (N=78) medián: 2,8 hónap; Relatív hazárd=0,40, 95%-os CI (0,27, 0,60), P<0,0000001

3. ábra. Kaplan-Meier görbe a korábban citokinnel kezelt betegek progressziómentes túlélésének ábrázolására, független értékelés alapján (VEG105192)



x tengely: Hónapok, y tengely: Progressziómentes arány, Pazopanib (N=135) medián: 7,4 hónap; Placebo (N=67) medián: 4,2 hónap; Relatív hazárd=0,54, 95%-os CI (0,35, 0,84), P<0,001

Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a kezelésre, a válaszadásig eltelt medián idő 11,9 hét volt és a válasz medián időtartama 58,7 hét volt a független értékelés szerint (VEG105192).

A teljes túlélés (overall survival, OS) medián értéke a vizsgálati terv által meghatározott túlélési analízisben 22,9 hónap volt a pazopanib-karra, és 20,5 hónap a placebokra randomizált betegeknél [HR = 0,91 (95%-os CI: 0,71, 1,16; p = 0,224)]. Az OS eredmények potenciális torzító hatásnak vannak kitéve, mivel a betegség progresszióját követően a placeboka betegeknek 54%-a ennek a vizsgálatnak a kiterjesztési szakaszában pazopanibot is kapott. A placeboka betegeknek 66%-a részesült a vizsgálatot követő kezelésben, szemben a pazopanib-kar betegeknek 30%-ával.

Az EORTC QLQ-C30 és az EuroQoL EQ-5D alapján statisztikai eltérés nem volt látható a kezelési csoportok között a globális életminőség (Global Quality of Life) tekintetében.

Egy II. fázisú vizsgálatban, melyben 225 lokálisan kiújult vagy áttétes világossejtes vesesejtes

carcinomában szenvedő beteg vett részt, az objektív válaszadási arány 35%, aválasz medián időtartama 68 hét volt a független értékelés szerint. A medián PFS 11,9 hónap volt.

A pazopanib szunitinibbel szembeni biztonságosságát, hatásosságát és életminőségre gyakorolt hatását egy randomizált, nyílt elrendezésű, párhuzamos csoportos, III. fázisú, non-inferioritási vizsgálatban (VEG108844) értékelték.

A VEG108844-ben olyan, lokálisan előrehaladott és/vagy metasztázisos RCC-ben szenvedő betegek (N=1110) vettek részt, akik korábban nem részesültek szisztémás kezelésben, és akiket vagy folyamatosan napi egyszer 800 mg pazopanibot vagy 6 hetes ciklusokban (4 hét kezelés és 2 hét kezelésmentes időszak) napi egyszer 50 mg szunitinibet kapó csoportba randomizáltak.

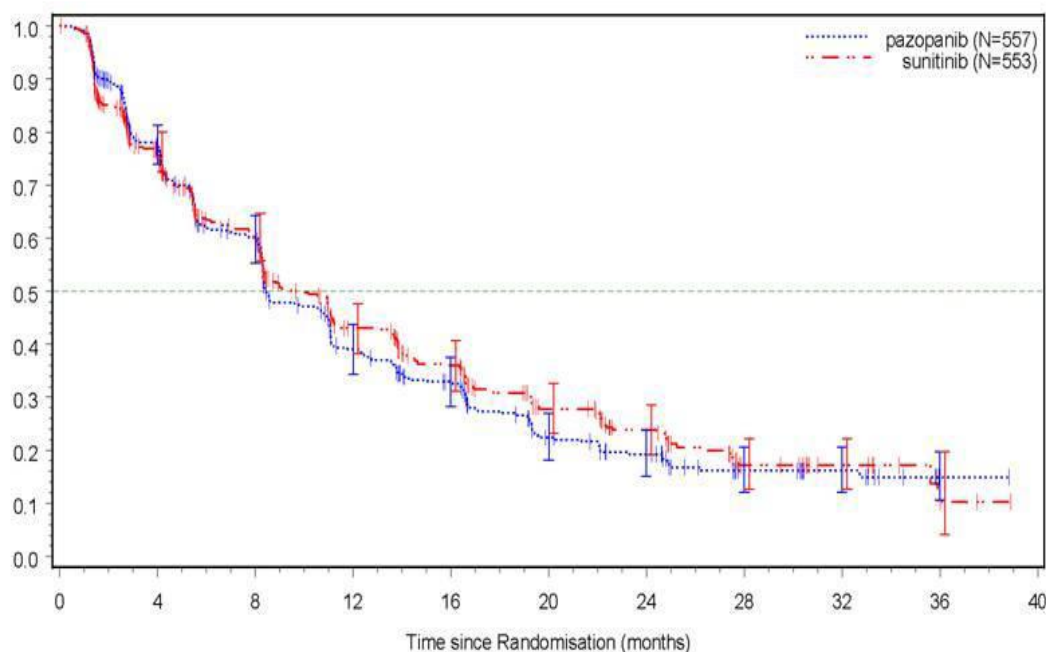
A vizsgálat elsődleges célkitűzése a PFS értékelése és összehasonlítása volt a pazopanibbal, illetve a szunitinibbel kezelt betegeknek. A demográfiai jellemzők hasonlóak voltak a két vizsgálati karon. A betegség jellemzői a kiindulási diagnózis idején és a beválogatáskor kiegyensúlyozottak voltak a vizsgálati karok között. A betegek többségénél egyértelmű szövettani eredmények álltak rendelkezésre, és betegségük IV. stádiumú volt.

A VEG108844 elsődleges végpontja teljesült a PFS tekintetében, és igazolta a pazopanib non-inferioritását a szunitinibbel szemben, mivel a relatív házárd 95%-os CI-ának felső értéke kisebb volt, mint a protokollban rögzített 1,25-ös non-inferioritási határérték. A teljes hatásossági értékeket a 5. táblázat összegzi.

5. táblázat: Teljes hatásossági eredmények (VEG108844)

Végpont	Pazopanib N = 557	Szunitinib N = 553	HR (95%-os CI)
PFS			
Teljes			
Medián (hónap) (95%-os CI)	8,4 (8,3, 10,9)	9,5 (8,3, 11,0)	1,047 (0,898, 1,220)
Teljes túlélés			
Medián (hónap) (95%-os CI)	28,3 (26,0, 35,5)	29,1 (25,4, 33,1)	0,915 ^a (0,786, 1,065)
HR = Relatív házárd; PFS = Progressziómentes túlélés ^a ; P-érték = 0,245 (2 oldalas)			

4. ábra. A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier görbéje a teljes populáció (VEG108844) független értékelése alapján



PFS alcsoport analízist végeztek 20 demográfiai és prognosztikai tényezőre. A 95%-os konfidencia intervallum minden alcsoportra 1-es értékű relatív hazárdot foglalt magában. E 20 alcsoport közül a három legkisebben a relatív hazárd becsült pontértéke meghaladta az 1,25-öt, azaz előzetes nephrectomia nélküli betegeknél ($n=186$, $HR=1,403$, 95%-os CI (0,955, 2,061)) a kiindulási LDH nagyobb, mint a normálérték felső határának 1,5-szerese ($n=68$, $HR=1,72$, 95%-os CI (0,943, 3,139)) és MSKCC szerinti rossz prognózis esetén ($n=119$, $HR=1,472$, 95%-os CI (0,937, 2,313)).

Lágyrész sarcoma (STS)

A pazopanib hatásosságát és biztonságosságát STS-ben egy pivotális, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrumos vizsgálatban értékelték (VEG110727). Összesen 369 előrehaladott STS-ben szenvedő beteget randomizáltak egy napi egyszeri 800 mg pazopanibet, illetve placebót szedő csoportba. Fontos, hogy csak az STS bizonyos szövettani altípusaiban szenvedő betegeknél engedték meg a vizsgálatban való részvételt, ezért a pazopanib hatásossága és biztonságossága csak az STS ezen alcsoportjaiban tekinthető megalapozottnak és a pazopanib-kezelést ezekre az STS-altípusokra kell korlátozni.

Az alábbi tumortípusokban szenvedők voltak beválogathatók:

Fibroblasztos (felőttkori fibrosarcoma, myxofibrosarcoma, szklerotizáló epithelioid fibrosarcoma, malignus soliter fibrosus tumor), úgynevezett fibrohistiocytás (pleomorf, malignus, fibrosus hystiocytoma [MFH], óriássejtes MFH, gyulladásos MFH), leiomyosarcoma, malignus glomus tumorok, vázizmok (pleomorf és alveolaris rhabdomyosarcoma), vascularis (epithelioid hemangioendothelioma, angiosarcoma), bizonytalan differenciáltságú (synovialis, epithelioid, alveolaris lágyrész, világossejtes, desmoplasztikus, kis kereksejtes, extrarenalis rhabdoid, malignus mesenchymoma. PEComa, intimalis indulású sarcoma), malignus perifériás ideghüvely tumorok, másként nem specifikált (NOS) differenciálatlan lágyrész sarcomák és egyéb sarcoma típusok (amelyek nem szerepelnek a nem beválogatható esetek listájában).

Az alábbi tumortípusok voltak nem beválogathatók:

Adipocytoma sarcoma (összes altípus), összes rhabdomyosarcoma, amely nem alveolaris vagy pleomorf, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing tumorok/primitív neuroectodermalis tumorok (PNET), GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, gyulladásos myofibroblasztos sarcoma, malignus mesothelioma és kevert mesodermalis méhtumorok.

Megjegyzendő, hogy az adipocytá sarcomás betegek azért kerültek kizárásra a pivotális III. fázisú vizsgálatból, mert az előzetes II. fázisú vizsgálatban (VEG20002) a pazopanibbal az adipocytá sarcomában megfigyelt aktivitás (PFS a 12. héten) nem érte el azt az előfeltételként megjelölt szintet amely lehetővé tette volna a további klinikai tesztelést.

A VEG110727 vizsgálat egyéb beválogatási kritériumai közé tartozott a magas, illetve közepes differenciáltságú malignus STS szövettani bizonyítéka és a metasztázisos betegség kezelése esetén 6 hónapon belül jelentkező progresszió, illetve a (neo)-/adjuváns kezelés esetén 12 hónapon belül jelentkező kiújulás.

A résztvevők 98%-a kapott előzetesen doxorubicint, 70%-a előzetesen ifoszfamidot és 65%-uk legalább három vagy több kemoterápiás szert kapott a vizsgálatba való beválogatást megelőzően.

A betegeket a WHO performance státusz (WHO PS) kiindulási időpontbeli tényezői (0 vagy 1) és az előrehaladott betegség előzetes szisztémás kezelésének száma (0 vagy 1, illetve 2+) alapján csoportosították. Mindegyik kezelési csoportban kissé nagyobb arányban fordultak elő az előrehaladott betegség előzetes szisztémás kezelésének 2+ számával rendelkezők (58% a placebo, illetve 55% a pazopanib kezelési karban), szemben az előzetes szisztémás kezelés 0, illetve 1 sorszámmal rendelkezőkkel (42% a placebo, illetve 45% a pazopanib kezelési karban). A betegek utánkövetési időtartamának medián értéke (definíciója szerint a randomizálás időpontja és az utolsó kapcsolat, illetve az elhalálozás időpontja között eltelt időtartam) mindkét kezelési karban hasonló volt (9,36 hónap a placebo karban [tartomány: 0,69 - 23,0 hónap], illetve 10,04 hónap a pazopanib kezelési karban [tartomány: 0,2 - 24,3 hónap]).

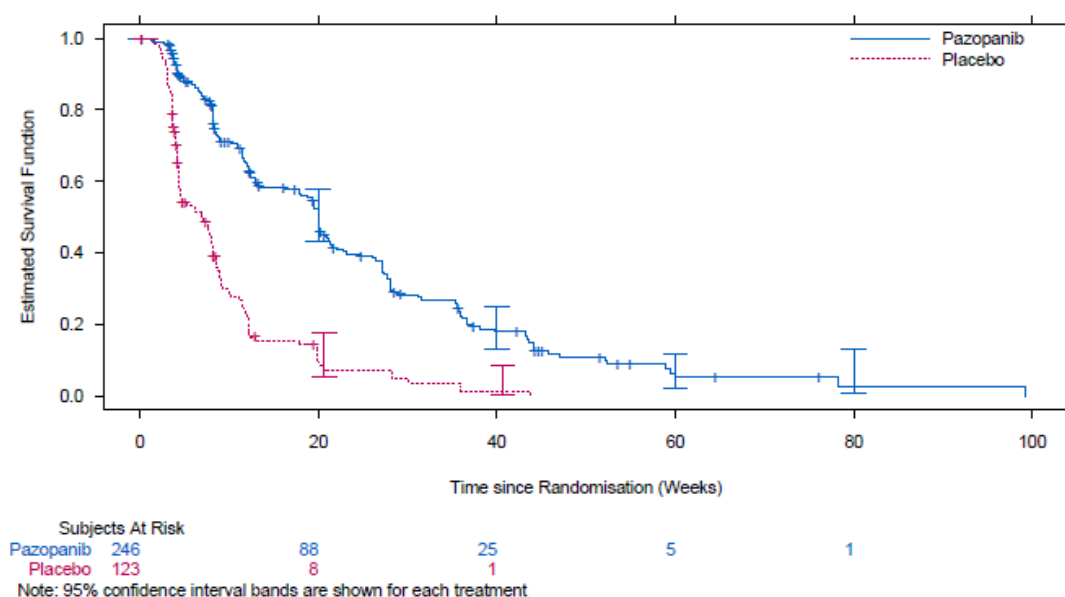
A vizsgálat elsődleges célkitűzése a progressziómentes túlélési időtartam (független radiológiai értékeléssel meghatározott PFS /= progression-free survival/) meghatározása volt: a másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (OS /= overall survival/), a teljes terápiás válaszarány és a terápiás válasz időtartama.

6. táblázat. Független értékeléssel kapott teljes hatásossági eredmények STS-ben (VEG110727)

Végpontok/vizsgálati populáció	Pazopanib	Placebo	HR (95%-os CI)	P-érték (kétoldalú)
PFS				
Teljes* ITT Medián (hetek)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomyosarcoma Medián (hetek)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synovialis sarcoma alcsoportok Medián (hetek)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
„Egyéb STS” alcsoportok Medián (hetek)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Teljes ITT Medián (hónap)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Leiomyosarcoma* Medián (hónap)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Synovialis sarcoma alcsoportok* Medián (hónap)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
„Egyéb STS” alcsoportok* Medián (hónap)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Terápiás válaszarány (CR+PR) % (95%-os CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Terápiás válasz időtartama Medián (hét) (95%-os CI)	38,9 (16,7, 40,0)			
HR = hazard ratio, relatív kockázat; ITT=Intent to treat, kezelésbe bevont populáció; PFS=Progression-free Survival, progressziómentes túlélés; CR=complete response, teljes terápiás válasz; PR= partial response, részleges terápiás válasz; OS=overall survival, teljes túlélés * Az adott STS szövettani alcsoportokban (leiomyosarcoma, synovialis sarcoma és “egyéb” sarcoma) megfigyelt teljes túlélést csak óvatosan szabad értelmezni a betegek kis száma és a tág konfidencia intervallumok miatt				

A PFS vizsgálatot végző orvosok értékelésén alapuló hasonló javulását figyelték meg a pazopanib karban a placebo karral összehasonlítva (a teljes ITT populációban a HR: 0,39; 95%-os CI, 0,30 to 0,52, p < 0,001).

5. ábra. Kaplan-Meier görbe a teljes populáció progressziómentes túlélésének ábrázolására STS-ben, független értékelés alapján (VEG110727)



A teljes túlélésben nem figyeltek meg szignifikáns különbséget a két kezelési kar között a teljes túlélés végső elemzése során, amelyet azután végeztek el, hogy az események 76%-a (280/369) bekövetkezett (HR: 0,87, 95%-os CI: 0,67; 1,12 p=0,256).

Gyermekek és serdülők

A pazopanib egy I. fázisú vizsgálatát (ADVL0815) 44 gyermekgyógyászati betegen végezték, akik különféle visszatérő vagy refrakter szolid daganatban szenvedtek. Az elsődleges cél a pazopanib maximális tolerált dózisának (MTD), biztonságossági profiljának és farmakokinetikai tulajdonságainak tanulmányozása volt gyermekeknél. Ebben a vizsgálatban az expozíció medián időtartama 3 hónap (1–23 hónap) volt.

A pazopanib egy II. fázisú vizsgálatát (PZP034X2203) 57 gyermekgyógyászati betegen végezték, akik refrakter szolid daganatban szenvedtek: rhabdomyosarcoma (N=12), non-rhabdomyosarcoma lágyrész sarcoma (N=11), Ewing-sarcoma/pPNET (N=10), osteosarcoma (N=10), neuroblastoma (N=8) és hepatoblastoma (N=6). A vizsgálat egyetlen hatóanyaggal végzett, kontrollcsoport nélküli, nyílt elrendezésű vizsgálat volt a pazopanib terápiás aktivitásának megállapítására 1–<18 éves gyermekeknél és serdülőknél. A pazopanibot naponta alkalmazták tabletta formájában, 450 mg/m² dózisban, vagy belsőleges szuszpenzió formájában, 225 mg/m² dózisban. A megengedett maximális napi adag 800 mg volt a tabletta, valamint 400 mg a belsőleges szuszpenzió esetében. Az expozíció medián időtartama 1,8 hónap volt (1 naptól 29 hónapig).

E vizsgálat eredményei nem mutattak érdemi daganatellenes aktivitást a tanulmányozott gyermekgyógyászati populációban. Következésképpen a pazopanib nem javallott ezen daganatok kezelésére gyermekeknél és serdülőknél (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Votrient vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől vese- és vesemedence carcinoma kezelésében (kivéve a nephroblastomát, a nephroblastomatosist, a világossejtes sarcomát, a mesoblastos nephromát, a medullaris carcinomát és a vese rhabdoid tumorát) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Szolid tumoros betegeknél egyetlen 800 mg-os pazopanib dózis per os alkalmazása után átlagosan 3,5 órával (1,0-11,9 óra között) körülbelül 19 ± 13 µg/ml maximális plazmakoncentrációt ($C_{\max}$), és körülbelül 650 ± 500 µg·óra/ml $AUC_{0-\infty}$ -értéket mértek. Napenkénti adagolás során az AUC_{0-T} -érték 1,23 – 4-szeresére nő.

800 mg feletti pazopanib dózisoknál az AUC illetve a $C_{\max}$ növekedése nem volt következetes.

Táplálékkal bevéve növekszik a pazopanib szisztémás expozíciója. A pazopanib magas vagy alacsony zsírtartalmú étellel történő bevétele esetében közel 2-szeresére emelkedik az AUC- és a $C_{\max}$ -értéke. Ezért a pazopanibot legalább egy órával étkezés előtt vagy két órával étkezés után kell bevenni (lásd 4.2 pont).

Összetört tablettá formájában alkalmazva 400 mg pazopanibot, az $AUC_{(0-72)}$ 46%-kal emelkedett, a $C_{\max}$ közel kétszeresére nőtt, a $t_{\max}$ pedig körülbelül 2 órával csökkent az egész tablettá beviteléhez képest. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a pazopanib biohasznosulása és orális felszívódási sebessége megnő, ha a tablettát összetörve veszik be, az egészben bevett tablettához képest (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A pazopanib humán plazmafehérjékhez való kötődése *in vivo* nagyobb, mint 99%, és 10-100 µg/ml fölött nem függ a koncentrációtól. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a pazopanib a P-gp és a BCRP szubsztrátja.

Biotranszformáció

In vitro vizsgálati eredmények azt mutatták, hogy a pazopanib elsősorban a CYP3A4 izoenzimen keresztül metabolizálódik, a CYP1A2 és a CYP2C8 kismértékű közreműködésével. A négy fő pazopanib metabolit csupán a plazma expozíció 6%-áért felelős. Ezen metabolitok egyike a pazopanibhoz hasonló hatékonysággal gátolja a VEGF-stimulált humán köldökvéna endothelialis sejteinek proliferációját, a többiek 10-20-szor kevésbé aktívak. Ezért a pazopanib aktivitása döntően a pazopanib anyavegyület expozíciójától függ.

Elimináció

A pazopanib lassan ürül, az átlagos felezési idő 30,9 óra a javasolt 800 mg-os adag bevétele után. Az elimináció elsősorban a széklettel történik, míg a vesén keresztül a beadott adag <4%-a ürül.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Az orálisan alkalmazott pazopanib adag kevesebb, mint 4%-a ürül a vizelettel pazopanib és metabolitok formájában. Populációs farmakokinetikai modell elemzések (30,8 ml/perc - 150 ml/perc kiindulási CLCR-értékekkel rendelkező betegek adataiból) arra utalnak, hogy a veseelégtelenségnek valószínűleg nincs klinikailag releváns hatása a pazopanib farmakokinetikájára. Nincs szükség adagmódosításra 30 ml/perc feletti kreatinin-clearance esetén. Óvatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance 30 ml/perc alatt van, mivel nincs tapasztalat a pazopanibbal ebben a betegpopulációban (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodás

A medián dinamikus egyensúlyi $C_{\max}$ - és $AUC_{(0-24)}$ -értékek a májfunkciós értékek enyhe eltérése esetén (definíció szerint vagy normál bilirubinszint és a GPT szintjének bármilyen mértékű emelkedése, vagy a bilirubinszint emelkedése a normálérték felső határának legfeljebb az 1,5-szeresére, tekintet nélkül a GPT-értékre) napi egyszeri 800 mg pazopanib adása után hasonlóak a normális májfunkciójú betegek medián értékeihez (lásd 7. táblázat). A szérumban májfunkciós értékek enyhe eltérései esetén a javasolt dózis naponta egyszer 800 mg pazopanib (lásd 4.2 pont).

Közepesen súlyos májkárosodás

A pazopanib legnagyobb tolerált dózisa közepesen súlyos májkárosodás (definíció szerint a bilirubinszint emelkedése a normálérték felső határának $> 1,5$ -3-szorosára, tekintet nélkül a GPT-értékekre) esetén naponta egyszer 200 mg volt. Közepesen súlyos májkárosodás esetén, napi egyszeri 200 mg pazopanib alkalmazása után a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért $C_{\max}$ medián értéke kb. 44%-át, az $AUC_{(0-24)}$ medián értéke pedig kb. 39%-át érte el a normális májfunkciójú betegeknek történő napi egyszeri 800 mg alkalmazását követően megfigyelt medián értékeknek (lásd 7. táblázat).

Biztonságossági és tolerabilitási adatok alapján a pazopanib adagját közepesen súlyos májkárosodásban naponta egyszer 200 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.2 pont).

Súlyos májkárosodás

Súlyos májkárosodás esetén, napi egyszeri 200 mg pazopanib alkalmazása után a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért $C_{\max}$ medián értéke kb. 18%-át, az $AUC_{(0-24)}$ medián értéke pedig kb. 15%-át érte el a normális májfunkciójú betegeknek történő napi egyszeri 800 mg alkalmazást követően megfigyelt medián értékeknek. A csökkent mértékű expozíció és a máj korlátozott rezervkapacitása alapján a pazopanib alkalmazása nem ajánlott súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (definíció szerint az összbilirubinszint normálérték felső határát >3 -szoros mértékben meghaladó emelkedése, tekintet nélkül a GPT-értékekre) (lásd 4.2 pont).

7. táblázat. A pazopanib dinamikus egyensúlyi állapotban mért farmakokinetikai paramétereinek medián értéke májkárosodásban szenvedő betegeknek

Csoport	Vizsgálat dózis	$C_{\max}$ (µg/ml)	$AUC_{(0-24)}$ (µg x óra/ml)	Ajánlott dózis
Normális májfunkció	800 mg naponta egyszer.	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg naponta egyszer.
Enyhe májkárosodás	800 mg naponta egyszer.	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg naponta egyszer.
Közepesen súlyos májkárosodás	200 mg naponta egyszer.	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg naponta egyszer.
Súlyos májkárosodás	200 mg naponta egyszer.	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nem javasolt

Gyermekek és serdülők

A pazopanib 225 mg/m^2 -es, belsőleg szuszpenzióban adott dózisának gyermekeknek és serdülőknek történő alkalmazásakor a farmakokinetikai paraméterek ($C_{\max}$, $t_{\max}$ és AUC) hasonlóak voltak a 800 mg pazopanibbal kezelt felnőtt betegeknek korábban dokumentált farmakokinetikai paraméterekhez. Az eredmények nem utaltak arra, hogy a gyermekek és felnőttek között jelentősen eltérne a pazopanib testfelület alapján normalizált clearance-e.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A pazopanib preklinikai biztonságossági profilját egerekben, patkányokban, nyulakban és majmokban vizsgálták. A rácsálókban végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a különböző szöveteket (csont, fog, körömágy, reprodukciós szervek, hematológiai szövetek, vese és hasnyálmirigy) érintő hatások a VEGFR gátlás és/vagy a VEGF jelátvitelző utak megszakadásának farmakológiájához

kapcsolódtak, a legtöbb hatás a klinikai expozíciós szintek alatti plazma expozíciós szinteknél volt megfigyelhető. Más megfigyelt hatások a következők voltak: testsúlycsökkenés, hasmenés és/vagy olyan kóros állapotok, amelyek vagy az erős, helyi, a nyálkahártyát érintő gyógyszerexpozíció kiváltotta gastrointestialis hatások (majmok), vagy farmakológiai hatások (rágcsálók) következtében alakultak ki. Nőstény egérben proliferatív májelváltozásokat (eozinofil gócot és adenomát) figyeltek meg az AUC-érték alapján mért humán expozíció 2,5-szörösénél.

A fiatal állatokban végzett toxikológiai vizsgálatokban, amikor elválasztás előtti patkányoknak adták a pazopanibot a születés utáni 9. naptól a 14. napig, a pazopanib elhulást okozott és kóros szervnövekedést/-érést idézett elő a vesében, a tüdőben, a májban és a szívben, olyan dózisonál, amely kb. 0,1-szerese volt a klinikai expozíciónak a felnőtt emberben mért AUC alapján. Amikor elválasztott patkányoknak a születést követő 21. naptól adagolták a hatóanyagot a születést követő 62. napig, összevethető expozíciók mellett a toxikológiai eredmények hasonlóak voltak azokhoz, mint amiket a felnőtt patkányoknál figyeltek meg. Humán vonatkozásban a gyermekbetegek a felnőttekhez képest a csontokra és fogakra gyakorolt hatások fokozott kockázatának vannak kitéve, mert e változások, köztük a növekedés gátlása (rövid végtagok), a törékeny csontok és a fogak remodeling-je fiatal patkányoknál ≥ 10 mg/kg/nap dózisoknál (a klinikai expozíció kb. 0,1 - 0,2-szerese a felnőtt emberben mért AUC alapján) következett be.

Reprodukciós, fertilitási és teratogén hatások

A pazopanib embriotoxikusnak és teratogénnek bizonyult patkányok és nyulak esetében a humán expozíciónál több mint 300-szor alacsonyabb expozícióknál (az AUC-érték alapján). A hatások az alábbiak voltak: csökkent nőstény fertilitás, megnövekedett pre- és poszt-implantációs veszteség, korai magzatszívódás, embrió letalitás, magzati testsúlycsökkenés és cardiovascularis malformációk. Rágcsálókban a sárgatestek számának csökkenését, a ciszták számának növekedését és petefészek atrophitát is megfigyeltek. Egy hím patkány fertilitás vizsgálatban nem volt párosodásra vagy fertilitásra gyakorolt hatás, de az AUC-érték alapján a humán expozíció 0,3-szorosánál here és mellékhere súlycsökkentést, lassúbb spermaképződést és sperma motilitást, valamint a mellékherékben és a herékben spermakonzentrációt észleltek.

Genotoxicitás

Genotoxicitási vizsgálatokban (Ames teszt, humán perifériás lymphocyták kromoszóma aberráció teszt és *in vivo* patkány micronucleus teszt) a pazopanib nem volt genotoxikus. A pazopanib gyártási folyamat egyik szintetikus intermediere, amely a gyógyszer hatóanyagában kis mennyiségben szintén jelen van, nem volt mutagén az Ames tesztben, de genotoxikus volt egér lymphoma tesztben és *in vivo* egér micronucleus tesztben.

Karcinogenitás

A pazopanibbal végzett kétéves karcinogenitási vizsgálatokban egereknél megnövekedett számú máj adenomát, patkányoknál pedig megnövekedett számú duodenalis adenocarcinomát figyeltek meg. A rágcsálókra jellemző patogenezis és a talált elváltozások mechanizmusa alapján úgy tartják, hogy a pazopanibot szedő betegeknél ezek nem képviselnek fokozott karcinogenitási kockázatot.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Votrient 200 mg filmtabletta

Tabletta mag

Magnézium-sztearát

Mikrokristályos cellulóz

Povidon (K30)

Karboximetil-keményítő-nátrium

Tabletta bevonat

Hipromellóz

Vörös vas-oxid (E172)

Makrogol 400

Poliszorbát 80

Titán-dioxid (E171)

Votrient 400 mg filmtabletta

Tabletta mag

Magnézium-sztearát

Mikrokristályos cellulóz

Povidon (K30)

Karboximetil-keményítő-nátrium

Tabletta bevonat

Hipromellóz

Makrogol 400

Poliszorbát 80

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Votrient 200 mg filmtabletta

30 vagy 90 tablettát tartalmazó HDPE tartály polipropilén gyermekbiztonsági lezárással.

Votrient 400 mg filmtabletta

30 vagy 60 tablettát tartalmazó HDPE tartály polipropilén gyermekbiztonsági lezárással.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Votrient 200 mg filmdoboz

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

Votrient 400 mg filmdoboz

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. június 14.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÜLSŐ DOBOZ – 200 mg filmtabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Votrient 200 mg filmtabletta
pazopanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg pazopanib filmtablettánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta

90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

30 filmdoboz
90 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

voient 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosító 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE – 200 mg filmtabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Votrient 200 mg filmtabletta
pazopanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg pazopanib filmtablettánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta
90 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/628/001

30 filmtabletta

EU/1/10/628/002

90 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ – 400 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER NEVE

Votrient 400 mg filmtabletta
pazopanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg pazopanib filmtablettánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

30 filmdoboz
60 filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI Tétel SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

votrient 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE – 400 mg filmtabletta****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Votrient 400 mg filmtabletta
pazopanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg pazopanib filmtablettánként (hidroklorid formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta
60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/628/003

30 film-coated tablets

EU/1/10/628/004

60 film-coated tablets

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Votrient 200 mg filmtabletta

Votrient 400 mg filmtabletta

pazopanib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Votrient és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Votrient szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Votrient-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Votrient-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Votrient és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Votrient úgynevezett *protein-kináz gátló* gyógyszer. Gátolja a rákos sejtek növekedésében és a terjedésében szerepet játszó fehérjék aktivitását.

A Votrient-et az alábbi betegségek kezelésére alkalmazzák felnőtteknél:

- előrehaladott, vagy más szervekre áttétet adó veserák.
- a légycső szarkóma bizonyos formái, amely egy olyan rosszindulatú daganattípus, amely a test támasztószövetét érinti. Előfordulhat izmokban, vérerekben, zsírszövetben vagy egyéb olyan szövetekben, amelyek támasztják, körbeveszik és védik a szerveket.

2. Tudnivalók a Votrient szedése előtt

Ne szedje a Votrient-et

- ha **allergiás** a pazopanibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ez érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Votrient szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha **szívbetegsége** van;
- ha **májbetegsége** van;
- ha **szívelégtelensége vagy szívrohama** volt;
- ha korábban **tüdőösszeesése** (tüdőkollapszusa) volt;
- ha **vérzéssel, vérrögképződéssel vagy érszűkülettel** kapcsolatos problémái voltak;
- ha **gyomor- vagy bélpanaszai** voltak, pl. *perforáció* (kilyukadás) vagy *fisztula* (kóros összeköttetés a belek különböző részei között);
- ha **pajzsmirigyproblémái** vannak;

- ha problémái vannak a **veseműködésével**;
 - ha **aneurizmája** (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.
- Mondja el kezelőorvosának**, ha ezek bármelyike érvényes Önre. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmas-e a Votrient az Ön számára. Lehet, hogy **további vizsgálatokra** van szüksége a vese-, a szív- és a májműködés ellenőrzése céljából.

Magas vérnyomás és a Votrient

A Votrient megemelheti a vérnyomást. Vérnyomását a Votrient alkalmazása előtt és alatt rendszeresen ellenőrizni fogják. Ha magas a vérnyomása, gyógyszereket fog kapni annak csökkentésére.

- **Mondja el kezelőorvosának**, ha magas a vérnyomása.

Ha Ön sebészeti beavatkozás előtt áll

Kezelőorvosa a műtét előtt legalább 7 nappal le fogja állítani a Votrient szedését, mivel az befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ha a seb megfelelően gyógyult, újraindítják a kezelést.

Állapotok, melyekre oda kell figyelnie

A Votrient bizonyos állapotokat súlyosbíthat, illetve súlyos mellékhatásokat okozhat. A Votrient szedése alatt figyelnie kell bizonyos tünetekre, hogy csökkentse e problémák kialakulásának kockázatát. Lásd a **4. pontot**.

Gyermekek és serdülők

A Votrient alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabbak számára. Hatása ennél a korosztálynál még nem ismert. Ezen felül nem alkalmazható 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél biztonságossági megfontolások miatt.

Egyéb gyógyszerek és a Votrient

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik a gyógynövény-készítményekre és az egyéb, vény nélkül kapható gyógyszerekre is.

Egyes gyógyszerek módosíthatják a Votrient hatását, vagy fokozhatják a mellékhatások kialakulásának kockázatát. A Votrient szintén módosíthatja más gyógyszerek hatását. Ezek közé tartoznak:

- klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin, telitromicin, vorikonazol (**fertőzések kezelésére** alkalmazzák);
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, szakvinavir (**HIV kezelésére** alkalmazzák);
- nefazodon (**depresszió kezelésére** alkalmazzák);
- a szimvasztatin és esetlegesen más sztatinek (a **magas koleszterinszint kezelésére** alkalmazzák);
- **gyomorsavcsökkentő** gyógyszerek. A gyomorsavcsökkentő gyógyszer típusa (pl. protonpumpagátló, H₂-receptor-gátló vagy savlekötő (*antacid*)) befolyásolhatja, hogy hogyan kell bevenni a Votrient-et. Kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy a szakszemélyzettől.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha ezek közül valamelyiket szedi.

A Votrient egyidejű bevétele étellel és itallal

Ne vegye be a Votrient-et étkezés közben, mivel az étel befolyásolja a gyógyszer felszívódását. Legalább két órával étkezés után vagy egy órával étkezés előtt vegye be a gyógyszert (lásd 3. pont). **Ne fogyasszon grépfrútlét**, amíg a Votrient-et szedi, mivel ez fokozhatja a mellékhatások kialakulásának esélyét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Votrient szedése terhesség alatt nem ajánlott. A Votrient terhesség alatti hatása nem ismert.

- **Mondja el kezelőorvosának**, ha **Ön terhes** vagy terhességet tervez;
- **Használjon megbízható fogamzásgátló módszert**, mialatt a Votrient-et szedi, és utána még legalább 2 hétig, hogy elkerülje a teherbeesést;
- **Ha Ön teherbe esik a Votrient-kezelés ideje alatt**, közölje kezelőorvosával.

Ne szoptasson, mialatt a Votrient-et szedi. Nem ismert, hogy a Votrient összetevői kiválasztódnak-e az anyatejbe. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Azoknak a férfi betegeknek (beleértve azokat is, akiknél vazektómiát végeztek), akiknek partnere terhes vagy fennáll a teherbe esés lehetősége (beleértve azokat is, akik más fogamzásgátló módszert használnak) gumióvszert kell alkalmazniuk nemi érintkezés során, a Votrient szedése alatt és az utolsó adag bevétele után még legalább 2 hétig.

A Votrient **befolyásolhatja a termékenységet.** Beszéljen erről kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Votrient-nek lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

- Ha szédül, fáradt vagy erőtlen, vagy ha kevés az energiája, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

A Votrient nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Votrient-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A szokásos adag 800 mg, naponta egyszer bevéve. Az adag bevehető 2 db 400 mg-os tabletta vagy 4 db 200 mg-os tabletta formájában. A napi egyszeri 800 mg a maximális dózis naponta. Ha Ön mellékhatásokat tapasztal, orvosa csökkentheti az adagot.

Mikor kell bevenni

Ne vegye be a Votrient-et étkezés közben. Legalább két órával étkezés után vagy egy órával étkezés előtt vegye be.

Például beveheti két órával reggeli után vagy egy órával ebéd előtt. A Votrient-et szedje minden nap körülbelül ugyanabban az időben.

A tablettákat vízzel, egészben kell lenyelni, egyiket a másik után. Ne törje szét vagy zúzza össze a tablettát, mivel ez befolyásolja a gyógyszer felszívódását, és növelheti a mellékhatások kialakulásának kockázatát.

Ha az előírtnál több Votrient-et vett be

Ha túl sok tablettát vett be, **kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.** Lehetőség szerint mutassa meg nekik a dobozt vagy ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Votrient-et

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Csak vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.

Ne hagyja abba a Votrient szedését anélkül, hogy azt kezelőorvosa ne tanácsolná

Addig szedje a Votrient-et, ameddig kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba, hacsak kezelőorvosa nem tanácsolja.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások

Az agy vizenyője (reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindróma)

A Votrient ritkán az agy vizenyőjét okozhatja, amely életveszélyes lehet. A tünetek közé tartoznak az alábbiak:

- a beszédképesség elvesztése,
- a látás megváltozása (látászavar),
- görcsök (görcsrohamok),
- zavartság,
- magas vérnyomás.

Hagyja abba a Votrient szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli, vagy ha fejfájása van, amelyet a fenti tünetek bármelyike kísér.

Hipertóniás krízis (hirtelen és súlyos vérnyomás emelkedés)

A Votrient bizonyos esetekben a vérnyomás hirtelen és súlyos megemelkedését okozhatja. Ez hipertóniás krízisként ismert. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását, amíg a Votrient-et szedi. A hipertóniás krízis tünetei és jelei közé az alábbiak tartozhatnak:

- súlyos mellkasi fájdalom,
- súlyos fejfájás,
- homályos látás,
- zavartság,
- hányinger,
- hányás,
- súlyos szorongás,
- légszomj,
- görcsrohamok,
- eszméletvesztés.

Hagyja abba a Votrient szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha Önnél hipertóniás krízis alakul ki.

Szívproblémák

Ezen problémák kockázata magasabb lehet azoknál a betegeknél, akiknek szívproblémája van, vagy akik más gyógyszereket is szednek. Amíg a Votrient-et szedi, rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy nincsenek-e szívproblémái.

Kardiális diszfunkció/szívelégtelenség, szívroham

A Votrient befolyásolhatja a szív pumpálási képességét vagy növelheti a szívroham valószínűségét.

A jelek és tünetek közé az alábbiak tartoznak:

- rendszertelen vagy gyors szívverés,
- gyors szívdobogás,
- eszméletvesztés,
- mellkasi fájdalom vagy nyomásérzés,
- a karok, hát, nyak vagy állkapocs fájdalma,
- légszomj,
- lábduzzadás.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

A szívritmus változásai (QT-szakasz megnyúlása)

A Votrient módosíthatja a szívritmust, ami egyes embereknél a *torsade de pointes* néven ismert, esetlegesen súlyos szívprobléma kialakulásához vezethet. Ez nagyon gyors szívösszehúzóódásokat eredményezhet, ami hirtelen eszméletvesztést okoz.

Mondja el kezelőorvosának, ha **szívverésében szokatlan változást** tapasztal, például túl gyorsan vagy túl lassan ver a szíve.

Sztrók

A Votrient növelheti a sztrók valószínűségét. A sztrók jelei és tünetei közé az alábbiak tartozhatnak:

- zsibbadás vagy gyengeség a test egyik oldalán,
- beszédzavar,
- fejfájás,
- szédülés.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Vérzés

A Votrient súlyos vérzést okozhat az emésztőrendszerben (a gyomorban, a nyelőcsőben, a végbélben illetve a belekben), vagy a tüdőben, a vesében, a szájban, a hüvelyben és az agyban, bár ez nem gyakori. A tünetek közé tartoznak:

- véres széklet vagy fekete széklet ürítése,
- véres vizelet,
- gyomorfájdalom,
- vérköpés vagy vérhányás.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Perforáció és fisztula

A Votrient okozhatja a gyomorfal vagy a bélfal kilyukadását (perforáció), vagy kóros összeköttetés kialakulását az emésztőrendszer két része között (fisztula). A jelek és tünetek közé az alábbiak tartozhatnak:

- súlyos hasi fájdalom,
- hányinger és/vagy hányás,
- láz,
- a gyomorfal, a vékonybél vagy a vastagbél átlukadása (perforáció), ami véres vagy bűzös genny keletkezésével jár.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Májproblémák

A Votrient májproblémákat okozhat, amelyek súlyos állapothoz vezethetnek, mint például májműködési zavar és májelégtelenség, amelyek akár halálosak is lehetnek. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja májenzimszintjeit, amíg a Votrient-et szedi. A tünetek közé, melyek arra utalnak, hogy mája nem megfelelően működik, az alábbiak tartozhatnak:

- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság),
- sötét vizelet,
- fáradtság,
- hányinger,
- hányás,
- étvágytalanság,
- fájdalom a gyomor területének jobb oldalán (has),
- véraláfutás.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Vérrögök keletkezése

Mélyvénás trombózis (DVT) és tüdőembólia

A Votrient hatására a vénákban, különösen a lábban (mélyvénás trombózis vagy DVT) vérrögök képződhetnek. Ezek akár a tüdőig is eljuthatnak (tüdőembólia). A jelek és tünetek közé az alábbiak tartozhatnak:

- éles mellkasi fájdalom,
- légszomj,
- szapora légzés,
- lábfájdalom,
- a kar és kéz vagy a láb és lábfej duzzanata.

Trombotikus mikroangiopátia (TMA)

A Votrient vérrögöket okozhat a vese és az agy kis vérereiben, amit a vörösvérsejtek és a véralvadásban résztvevő sejtek (trombotikus mikroangiopátia, TMA) csökkenése kísér. A jelek és tünetek közé az alábbiak tartozhatnak:

- véraláfutás,
- magas vérnyomás,
- láz,
- zavartság,
- álmoság,
- görcsroham,
- csökkent vizeletürítés.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Tumorlízis-szindróma

A Votrient a daganatos sejtek gyors szétesését idézheti elő, ez pedig tumorlízis-szindrómához vezethet, amely egyeseknél végzetes kimenetelűvé válhat. A tünetek közé tartozhat a szabálytalan szívverés, görcsrohamok, zavartság, izomgörcsök, illetve csökkent vizeletürítés. **Azonnal forduljon orvoshoz,** ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Fertőzések

A Votrient szedése alatt előforduló fertőzések súlyosbodhatnak. A fertőzések tüneteire az alábbiak tartozhatnak:

- láz,
- influenzaszerű tünetek, mint például köhögés, fáradtság és izomfájdalmak, amelyek nem múlnak,
- légszomj és/vagy zihálás,
- fájdalmas vizelet,
- vágások, horzsolások vagy vörös, meleg, duzzadt és fájdalmas sebek.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Tüdőgyulladás

A Votrient ritkán tüdőgyulladást (intersticiális tüdőbetegség, pneumonitisz) okozhat, amely esetenként halálos kimenetelű is lehet. A tünetek közé tartozik a légszomj vagy a köhögés, amelyek nem múlnak el. A Votrient szedése alatt ellenőrizni fogják Önt, hogy van-e bármilyen probléma a tüdejével.

Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

Pajzsmirigyproblémák

A Votrient csökkentheti a szervezetében termelődött pajzsmirigyhormon mennyiségét. Ez súlygyarapodást és fáradtságot okozhat. A pajzsmirigyhormonszinteket a Votrient szedése során ellenőrizni fogják.

Mondja el kezelőorvosának, ha jelentős súlygyarapodást vagy fáradtságot észlel.

Homályos látás vagy látáskárosodás

A Votrient a szemfenék borításának (recehártya avagy retina) leválását, illetve szakadását okozhatja (retinaleválás, illetve retinaszakadás). Ez homályos látáshoz vagy látáskárosodáshoz vezethet.

Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen változást észlel a látásában.

Lehetséges mellékhatások (beleértve az adott gyakorisági kategóriába tartozó lehetséges súlyos mellékhatásokat is).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 -ből több mint 1 beteget érinthet):

- magas vérnyomás,
- hasmenés,
- hányinger vagy hányás,
- hasi fájdalom,
- étvágytalanság,
- testtömegcsökkenés,
- ízérzési zavarok vagy az ízérzés elvesztése,
- szájüregi fájdalom,
- fejfájás,
- daganatos eredetű fájdalom,
- erőtlenység, gyengeség- vagy fáradtságérzet,
- hajszínváltozás,
- szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása,
- a bőrfesték mennyiségének csökkenése,
- bőrkiütés, amely bőrhámlással együtt járhat,
- a tenyerek és a talpak pirossága és duzzanata.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a fenti mellékhatások közül valamelyik problémát okoz.

Vérvizsgálattal vagy vizeletvizsgálattal kimutatható, nagyon gyakori mellékhatások:

- a májenzimek szintjének emelkedése,
- a vér albuminszintjének csökkenése,
- fehérje jelenléte a vizeletben,
- a vérelemezkek (a véralvadást elősegítő sejtek) számának csökkenése,
- a fehérvérsejtek számának csökkenése.

Gyakori mellékhatások (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- emésztési zavar, puffadás, szélszorulás,
- orrvérzés,
- szájszárazság vagy fekélyek a szájüregben,
- fertőzések,
- kóros álmoság,
- alvászavar,
- mellkasi fájdalom, légszomj, lábfájdalom és láb- vagy lábfejduzzanat. Ezek a vérrögzépződés (tromboembólia) jelei lehetnek. Ha a vérrög elszakad a keletkezési helyétől, eljuthat a tüdőbe, amely életveszélyes, sőt, halálos kimenetelű lehet,
- a szív kevésbé képes a vért a szervezet távolabbi pontjaira pumpálni (kardiális diszfunkció),
- lassú szívverés,
- vérzés a szájüregben, a végbélben vagy tüdőben,
- szédülés,
- homályos látás,
- hőhullámok,
- az arc, a kéz, a boka, a láb vagy a szemhéj folyadék okozta megduzzadása,
- a kéz, a kar, a lábszár vagy a lábfej bizsergése, gyengesége vagy zsibbadása,
- bőr rendellenességek, bőrpír, viszketés, száraz bőr,
- köröm rendellenességek,
- égő, szúró, viszkető vagy bizsergő érzés a bőrön,
- hidegérzet, hidegrázással,
- erős izzadás,
- kiszáradás,
- izom-, ízület-, ín- vagy mellkasi fájdalom, izomgörcsök,
- rekedtség,

- légszomj,
- köhögés,
- véres köpet köhögés során,
- csuklás,
- a tüdő összeesik és levegő kerül a tüdő és a mellkas közötti térbe, ami gyakran okoz légszomjat (légmell vagy pneumotorax).

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a fenti mellékhatások közül valamelyik problémát okoz.

Vér- vagy vizeletvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- csökkent pajzsmirigyműködés,
- kóros májfunkció,
- a bilirubin (egy májban termelődő anyag) szintjének emelkedése,
- a lipáz (egy az emésztésben részt vevő enzim) szintjének emelkedése,
- a kreatinin (egy izmokban termelődő anyag) szintjének emelkedése,
- egyéb különféle vegyi anyagok/enzimek vérszintjének megváltozása. Orvosa tájékoztatni fogja Önt a vérvizsgálatok eredményéről.

Nem gyakori mellékhatások (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szélütés,
- az agy vérellátásának átmeneti csökkenése (átmeneti iszkémiás roham),
- a szív egy részében a vérellátás megszűnése vagy szívroham (szívinfarktus),
- a szív egy részében a vérellátás részleges megszűnése (iszkémiás szívbetegség),
- vérrögképződés, melyet a vörösvértestszám és a véralvadásban szerepet játszó alakos elemek számának csökkenése kísér (trombotikus mikroangiopátia, TMA). Ez szervkárosodást okozhat, pl. az agyban vagy a vesékben.
- a vörösvértestszám megnövekedése,
- hirtelen légszomj, különösen, amikor éles mellkasi fájdalommal és/vagy gyors légzéssel jár együtt (tüdőembólia),
- súlyos emésztőrendszeri vérzés (pl. gyomor-, nyelőcső- vagy bélvérzés), vagy vese-, hüvelyi és agyvérzés,
- szívritmuszavar (a QT-szakasz megnyúlása),
- a gyomorfal vagy a bélfal kilyukadása (perforáció),
- kóros összeköttetés a belek különböző részei között (fisztula),
- erős vagy szabálytalan menstruációs ciklusok,
- hirtelen, nagyfokú vérnyomásemelkedés (hipertóniás krízis),
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz),
- májgyulladás, kóros májműködés vagy májkárosodás,
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság),
- hashártyagyulladás (peritonitisz),
- orrfolyás,
- viszkető vagy gyulladt kiütések (lapos vagy kiemelkedő foltok vagy hólyagok),
- gyakori bélmozgások,
- a bőr fokozott érzékenysége a napfényre,
- csökkent érzékelés, illetve érzékenység, főleg a bőrben,
- nem gyógyuló seb a bőrön (bőrfekély).

Ritka mellékhatások (1000 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tüdőgyulladás (pneumonitisz),
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a daganatsejtek gyors széteséséből eredő tumorlízis-szindróma,
- elégtelen májműködés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, **tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található **elérhetőségeken** keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Votrient-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Votrient?

- A készítmény hatóanyaga a pazopanib (hidroklorid formájában). A Votrient tabletták különböző erősségűek.
Minden Votrient 200 mg filmtabletta 200 mg pazopanibot tartalmaz.
Minden Votrient 400 mg filmtabletta 400 mg pazopanibot tartalmaz.
- A 200 mg-os és 400 mg-os tabletták egyéb összetevői: hipromellóz, makrogol 400, magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, poliszorbát 80, povidon (K30), nátrium-keményítő-glikolát, titán-dioxid (E171). A 200 mg-os tabletták vörös vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Votrient külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Votrient 200 mg filmtabletta kapszula formájú, rózsaszínű, egyik oldalán "GS JT" bevéséssel. 30 vagy 90 tablettát tartalmazó tartályban van forgalomban.

A Votrient 400 mg filmtabletta kapszula formájú, fehér, egyik oldalán "GS UHL" bevéséssel. 30 vagy 60 tablettát tartalmazó tartályban van forgalomban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés vagy hatáserősség kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Szlovénia

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.