

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Votrient 200 mg pilloli miksijin b'rita

Votrient 400 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Votrient 200 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg pazopanib (b'hala hydrochloride).

Votrient 400 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg pazopanib (b'hala hydrochloride).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Votrient 200 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, forma ta' kapsula, roża, b' GS JT imnaqqxa fuq naħa waħda.

Votrient 400 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, forma ta' kapsula, bajda, b'GS UHL imnaqqxa fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma taċ-Ċelluli Renali (RCC)

Votrient huwa indikat fl-adulti b'hala l-ewwel trattament ta' karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC) u għall-pazjenti li rċievew trattament minn qabel b'ċitokini għal mard avanzat.

Sarkoma tat-tessut l-artab (STS)

Votrient huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'sottotipi selettivi ta' sarkoma tat-tessut l-artab (STS) avanzata li rċievew kimoterapija minn qabel għall-marda metastatika jew li kellhom progressjoni fi żmien 12-il xahar wara terapija (neo) awżiljarja.

L-effikaċja u s-sigurtà ġew stabbiliti biss f'ċertu sottotipi istoloġiċi ta' tumuri STS (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Trattament b'Votrient għandu jinbeda biss minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' prodotti mediċinali kontra l-kancer.

Požoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' pazopanib għall-kura ta' RCC jew STS hija ta' 800 mg darba kuljum.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Modifikazzjonijiet (tnaqqis jew zieda) fid-doża għandhom ikunu bi tnaqqis jew b'zidiet ta' 200 mg b'mod gradwali fuq bażi ta' tolerabbiltà individwali sabiex ikunu jistghu jiġu immaniġġjati reazzjonijiet avversi. Id-doża ta' pazopanib m'għandhiex teċċedi t-800 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazopanib m'għandux jintuża fi tfal iżgħar minn sentejn minhabba tħassib dwar is-sigurtà fir-rigward tat-tkabbir u l-maturazzjoni tal-organi (ara sezzjoni 4.4 u 5.3).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pazopanib fit-tfal minn età minn sentejn sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar požoloġija.

Anzjani

Hemm tagħrif limitat dwar l-użu ta' pazopanib f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar. Fl-istudji RCC ta' pazopanib, in ġenerali ma kienu osservati l-ebda differenzi kliniċi sinifikattivi fis-sigurtà ta' pazopanib bejn suġġetti li kellhom tal-anqas 65 sena u suġġetti iżgħar. L-esperjenza klinika għadha ma identifikatx differenzi fir-reazzjoni bejn pazjenti anzjani u oħrajn iżgħar, imma ma tistax tiġi eskluża sensitività akbar f' xi pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

Indeboliment renali mhux probabbli li jkollu effett kliniku rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' pazopanib minhabba l-eliminazzjoni renali baxxa ta' pazopanib u metaboliti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ f'pazjenti bit-tneħħija ta' creatinine oġhla minn 30 ml/min. Kawtela hija rakkomandata f'pazjenti bi tneħħija ta' creatinine anqas minn 30 ml/min għax m'hemmx esperjenza ta' pazopanib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment epatiku

Rakkomandazzjonijiet għad-dożi f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied huma bbażati fuq studji farmakokinetiċi ta' pazopanib f'pazjenti bi gradi differenti ta' disfunzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti kollha għandhom isirulhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied sabiex jiġi stabbilit jekk għandhomx indeboliment epatiku qabel u matul it-terapija b'pazopanib (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat pazopanib għandu jinghata b'kawtela u b'monitoraġġ mill-qrib tat-tollerabilità. 800 mg pazopanib darba kuljum hija d-doża rakkomandata f'pazjenti b'anormalitajiet ħfief fit-testijiet tas-serum tal-fwied (definiti jew bħala bilirubin normali u kwalunkwe grad ta' zieda fil-livell ta' alanine aminotransferase (ALT) jew inkella bħala zieda fil-livell ta' bilirubin (dirett >35%) sa 1.5 x l-oġhla limitu tan-normal (ULN) ikun xi jkun il-valur tal-ALT). Doża mnaqqsa ta' pazopanib ta' 200 mg darba kuljum hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (ddefinit bħala zieda ta' >1.5 x sa 3 x l-ULN fil-livell ta' bilirubin kienu x'kienu l-valur tal-ALT) (ara sezzjoni 5.2).

Pazopanib mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (definit bħala bilirubin totali >3 x ULN indipendenti mill-valur ta' ALT).

Ara sezzjoni 4.4 dwar il-monitoraġġ tal-fwied u l-modifika tad-doża għall-pazjenti li jkollhom effett tossiku fuq il-fwied ikkawżat mill-medicina.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pazopanib huwa għal użu orali. Huwa m'għandux jittiehed mal-ikel, iżda tal-anqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla (ara sezzjoni 5.2). Il-pilloli miksijin b'rita għandhom jittiehdu shaħ bl-ilma u mhux miksura jew mfarrka (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effetti epatiċi

Każijiet ta' falliment epatiku (inkluż imwiet) ġew irrapurtati waqt l-użu ta' pazopanib. F'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat pazopanib għandu jingħata b'kawtela u b' monitoraġġ mill-qrib. 800 mg pazopanib darba kuljum hija d-doża rrakkomandata f'pazjenti b'anormalitajiet hfief fit-testijiet tas-serum tal-fwied (bilirubin normali u kull grad ta' elevazzjoni ta' ALT jew elevazzjoni ta' bilirubin sa 1.5 x ULN indipendenti mill-valur tal-ALT). Doża mnaqqa ta' pazopanib ta' 200 mg darba kuljum hija rrakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (elevazzjoni ta' bilirubin >1.5 sa 3 x ULN indipendenti mill-valur tal-ALT) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Pazopanib mhux irakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (bilirubin totali >3 x ULN indipendenti mill-valur tal-ALT) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). F'dawn il-pazjenti, b'valuri kkunsidrat insuffiċjenti biex jinkiseb effett klinikament rilevanti, esponiment għal doża ta' 200 mg huwa mnaqqas ferm, għalkemm varjabbli hafna.

Fi studji kliniċi b'pazopanib, ġew osservati żidiet fis-serum transaminases (ALT, aspartate aminotransferase [AST]) u bilirubin (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-każijiet, żidiet iżolati fl-ALT and AST ġew irrapurtati, mingħajr elevazzjonijiet konkomitanti ta' alkaline phosphatase jew bilirubin. Pazjenti li għandhom aktar minn 60 sena jistgħu jkunu f'riskju akbar għal riskju hafif (>3 x ULN) sa riskju sever (>8 x ULN) elevazzjoni ta' ALT. Pazjenti li jgħorru l-allele HLA-B*57:01 għandhom ukoll riskju akbar ta' elevazzjonijiet tal-ALT assoċjati ma' pazopanib. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi sorveljata fis-sugġetti kollha li jingħataw pazopanib, ikunu xi jkunu l-ġenotip jew l-età tagħhom (ara sezzjoni 5.1).

It-testijiet tas-serum tal-fwied għandhom jitwettquqabel jinbeda t-trattament b'pazopanib, fit-tielet, il-ħames, is-seba' u d-disa' ġimgħa, imbagħad fit-tielet u r-raba' xahar, b'testijiet addizzjonali kif hu indikat klinikament. Ittestjar perijodiku għandu mbagħad jitkompla wara r-raba' xahar.

Ara Tabella 1 għal gwida dwar il-modifika tad-doża għal pazjenti li jkollhom valuri ta' bilirubina totali fil-linja bażi ta' $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ u AST u ALT ta' $\leq 2 \times \text{ULN}$:

Tabella 1 Modifiki fid-doża għal effett tossiku fuq il-fwied ikkawżat mill-mediċina

Valuri tat-testijiet tal-fwied	Modifika fid-doża
Żieda fit-transaminases ta' bejn 3 u $8 \times \text{ULN}$	Kompli hu pazopanib b'monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied kull ġimgħa sakemm it-transaminases jergħu lura għal Grad 1 jew fil-linja bażi.
Żieda fit-transaminases ta' $>8 \times \text{ULN}$	Waqqaf temporanjament pazopanib sakemm it-transaminases jergħu lura għal Grad 1 jew fil-linja bażi. Jekk il-benefiċċju potenzjali tal-bidu mill-ġdid tal-kura b'pazopanib ikun meqjus bħala akbar mir-riskju ta' effett tossiku fuq il-fwied, f'dak il-każ erga' ibda pazopanib b'doża mnaqqsa ta' 400 mg kuljum u wettaq it-testijiet tas-serum tal-fwied kull ġimgħa għal 8 ġimgħat. Wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' pazopanib, jekk jerga' jkun hemm żidiet fit-transaminases ta' $>3 \times \text{ULN}$, pazopanib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
Żidiet fit-transaminases ta' $>3 \times \text{ULN}$ fl-istess ħin ma' żidiet fil-bilirubina ta' $>2 \times \text{ULN}$	Waqqaf pazopanib b'mod permanenti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sakemm jergħu lura għal Grad 1 jew fil-linja bażi. Pazopanib huwa inibitur ta' UGT1A1. Iperbilirubinemija ħafifa u indiretta (mhux konjugata) tista' ssehh f'pazjenti li jkollhom is-sindrome ta' Gilbert. Il-pazjenti li jkollhom biss iperbilirubinemija indiretta ħafifa, sindrome ta' Gilbert magħruf jew issuspettat, u żieda fl-ALT ta' $>3 \times \text{ULN}$ għandhom jiġu ġestiti skont ir-rakkomandazzjonijiet indikati għal żidiet iżolati fl-ALT.

Użu ta' pazopanib flimkien ma' simvastatin iżid ir-riskju ta' elevazzjonijiet f'ALT (ara sezzjoni 4.5) u għandu jsir b'attenzjoni u monitoraġġ mill-viċin.

Pressjoni għolja

Fi studji kliniċi b'pazopanib, sehhew każijiet ta' pressjoni għolja li jinkludu episodji ta' pressjoni għolja bis-sintomi ddijanostikata għall-ewwel darba (kriżi ta' pressjoni għolja). Il-pressjoni għandha tkun ikkontrollata sew qabel ma jinbeda l-pazopanib. Pazjenti għandhom ikunu osservati għal pressjoni għolja hekk kif tinbeda l-kura (mhux aktar tard minn ġimgħa wara li jinbeda pazopanib) u b'mod frekwenti minn hemm 'l quddiem biex jiġi żgurat kontroll tal-pressjoni. Livelli ta' pressjoni għolja (pressjoni sistolika $\geq 150 \text{ mm Hg}$ jew pressjoni diastolika $\geq 100 \text{ mm Hg}$) sehhew kmieni matul it-trattament (madwar 40% tal-każijiet sehhew mad-9 jum u madwar 90% sehhew fl-ewwel 18-il ġimgħa). Il-pressjoni għandha tiġi ssorveljata u immaniġġata minnufih permezz ta' tahlita ta' terapija kontra l-pressjoni għolja u modifika fid-doża ta' pazopanib (interruzzjoni u bidu mill-ġdid b'doża mnaqqsa ibbażat fuq ġudizzju kliniku) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Pazopanib għandu jitwaqqaf jekk ikun hemm evidenza ta' kriżi ta' pressjoni għolja jew jekk il-pressjoni għolja tkun severa u tippersisti minkejja t-terapija kontra l-pressjoni għolja u t-naqqis fid-doża ta' pazopanib.

Sindrome ta' Enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - Posterior reversible encephalopathy syndrome)/Sindrome ta' Lewkoenċefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS - Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

PRES/RPLS kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' pazopanib. PRES/RPLS jistgħu jipprezentaw b'uġiġh ta' ras, pressjoni għolja, aċċessjoni, letargija, konfużjoni, telf tal-vista u disturbi fil-vista u newroloġiċi oħra, u jistgħu jkunu fatali. Pazjenti li qed jiżviluppaw PRES/RPLS għandhom iwaqqfu il-kura b'pazopanib għal kollox.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pnewmonite

ILD, li jista' jkun fatali, kien irrapportat f'assoċjazzjoni ma' pazopanib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal sintomi pulmonari li jindikaw ILD/pnewmonite u pazopanib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw ILD jew pnewmonite.

Disfunzjoni tal-qalb/Insuffiċjenza tal-qalb

Ir-riskji u l-benefiċċji ta' pazopanib għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tindeba terapija f'pazjenti li għandhom disfunzjoni tal-qalb eżistenti minn qabel. Is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' pazopanib f'pazjenti b'insuffiċjenza moderata sa severa tal-qalb jew dawk b'porzjoni imbuttat 'l barra mill-ventriklu tax-xellug (*left ventricular ejection fraction* LVEF) taħt in-normali ma ġewx studjati.

Fi studji kliniċi b'pazopanib, sehhew avvenimenti ta' disfunzjoni tal-qalb bħal insuffiċjenza tal-qalb kongestiva u LVEF imnaqqas (ara sezzjoni 4.8). Fi studju randomizzat li jqabbel pazopanib u sunitinib f'RCC (VEG108844), l-individwi kellhom kejl fil-linja bażi u LVEF ta' segwitu. Disfunzjoni mijokardjaka sehhiet fi 13% (47/362) tal-individwi fil-fergħa ta' pazopanib meta mqabbel ma' 11% (42/369) tal-individwi fil-fergħa ta' sunitinib. Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva kienet irrapportata f'3 minn 240 individwu (0.1%) fl-istudju VEG110727 tal-Fażi III. Kien osservat tnaqqis f'LVEF f'individwi li kellhom kejl wara l-linja bażi u LVEF ta' segwitu fi 11% (15/140) fil-grupp ta' pazopanib meta mqabbel ma' 3% (1/39) fil-grupp tal-placebo.

Fatturi ta' riskju

Tlettax minn 15-il individwu fil-grupp ta' pazopanib fl-istudju ta' Fażi III dwar STS kellhom pressjoni għolja fl-istess waqt li setgħet aggravat id-disfunzjoni tal-qalb f'pazjenti f'riskju billi żiedet l-*after-load* tal-qalb. 99% tal-pazjenti (243/246) irregistrati fl-istudju ta' Fażi III dwar STS, inkluż il-15-il individwu, irċewew anthracycline. Terapija minn qabel b'anthracycline tista' tkun fattur ta' riskju għal disfunzjoni tal-qalb.

Riżultat

Erbgħa mill-15-il individwu kellhom irkupru komplet (fi hdan 5% tal-linja bażi) u 5 kellhom irkupru parzjali (fil-firxa normali, iżda >5% taħt il-linja bażi). Individwu wieħed ma rkuprax u dejta minn visti ta' wara ma kienetx disponibbli għall-5 individwi l-oħra.

Immaniġġar

Interruzzjoni ta' pazopanib u/jew tnaqqis fid-doża għandhom ikunu kkombinati ma' kura ta' pressjoni għolja (jekk preżenti, irreferi għas-sezzjoni ta' twissija dwar pressjoni għolja fuq) f'pazjenti bi tnaqqis sinifikanti f'LVEF, kif indikat klinikament.

Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sinjali jew sintomi kliniċi ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb. Valutazzjoni fil-linja bażi u perjodika ta' LVEF hija rrakkomandata f'pazjenti b'riskju ta' disfunzjoni tal-qalb.

Titwil tal-intervall QT u torsade de pointes

Fi studji kliniċi b'pazopanib, sehhew każijiet ta' titwil tal-intervall QT u torsade de pointes (ara sezzjoni 4.8). Pazopanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' titwil tal-intervall QT u f'pazjenti li qegħdin jiehdu mediċini antiarritmiċi jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jtaqlu l-intervall QT u f'pazjenti b'mard kardjaku diġa eżistenti. Waqt l-użu tal-pazopanib, linja bażi u monitoraġġ perjodiku ta' elettrokardjogrammi u ż-żamma ta' elettroliti eż. kalċjum, maneżju, potassjum) f'livelli normali huwa rakkomandat.

Avvenimenti ta' trombożi arterjali

Fi studji kliniċi b'pazopanib, infart mijokardjali, iskemija mijokardjali, puplesija iskemika u attaki iskemici li jgħaddu, kienu osservati (ara sezzjoni 4.8). Kienu osservati avvenimenti fatali. Pazopanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' avvenimenti trombotici jew li

kellhom storja ta' avvenimenti trombotiċi. Pazopanib ma ġiex studjat f'pazjenti li kellhom avveniment fis-6 xhur ta' qabel. Deċiżjoni ta' trattament għandha tittiehed fuq bażi ta' evalwazzjoni tal-ġid/riskju ta' kull pazjent individwali.

Avvenimenti tromboemboliċi venużi

Fi studji kliniċi b'pazopanib, sehhew avvenimenti tromboemboliċi venużi inkluż trombożi fil-vini u embolu fatali fil-pulmun. Filwaqt li osservati kemm fi studji dwar RCC kif ukoll dwar STS, l-inkidenza kienet oġġla fil-popolazzjoni b'STS (5%) milli fil-popolazzjoni b'RCC (2%).

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

TMA *Thrombotic microangiopathy* kienet irrappurtata fi studji kliniċi ta' pazopanib bħala monoterapija, flimkien ma' bevacizumab, u flimkien ma' topotecan (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jiżviluppaw TMA għandhom iwaqqfu l-kura b'pazopanib għal kollox. Fejqan tal-effetti ta' TMA kien osservat wara li l-kura twaqqfet. Pazopanib mhux indikat għall-użu flimkien ma' sustanzi oħra.

Avvenimenti ta' Emorraġija

Fi studji kliniċi b'pazopanib, kienu rrapportati avvenimenti ta' emorraġija (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm każi fejn sehhew avvenimenti ta' emorraġija fatali. Pazopanib ma ġiex studjat f'pazjenti li kellhom storja ta' emotezi, emorraġija tal-moħħ jew emorraġiji gastro-intestinali (GI) ta' sinifikat kliniku fl-aħħar sitt xhur. Pazopanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'riskju sinifikanti ta' emorraġija.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata pazopanib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmi.

Perforazzjoni gastro-intestinali (GI) u fistula

Fi studji kliniċi b'pazopanib, kienu sehhew avvenimenti ta' perforazzjoni GI jew fistula (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm każi fejn sehhew avvenimenti ta' perforazzjoni fatali. Pazopanib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju għal perforazzjoni GI jew fistula.

Fejqan ta' feriti

Ma sarux studji formali tal-effett ta' pazopanib fuq il-fejqan ta' feriti. Minhabba li inibituri tal-fattur tal-iżvilupp tal-endotelju vaskulari (*vascular endothelial growth factor* - VEGF) jistgħu jxekklu l-fejqan ta' feriti, trattament b'pazopanib għandu jitwaqqaf ta' lanqas sebat ijiem qabel il-kirurġija skedata. Id-deċiżjoni biex jerga' jittiehed il-pazopanib wara l-kirurġija għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti. Il-Pazopanib m'għandux jitkompla jittiehed f'pazjenti b'feriti miftuħa.

Ipotirojdiżmu

Fi studji kliniċi b'pazopanib, sehhew avvenimenti ta' ipotirojdiżmu (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li l-linja bażi tal-funzjoni tat-tirojde tiġi mkejla fil-laboratorju, u pazjenti b'ipotirojdiżmu għandhom ikunu trattati skond il-prattika medika standard qabel ma jinbeda t-trattament b'pazopanib. Il-pazjenti kollha għandhom ikunu osservati sew għal sinjali u sintomi ta' disfunzjoni tat-tirojde waqt it-trattament b'pazopanib. Monitoraġġ mil-laboratorju tal-funzjoni tat-tirojde għandu jsir perjodikament u mmanigġjat skont il-prattika medika standard.

Proteinurja

Fi studji kliniċi b'pazopanib, kienet irrappurtata il-proteinurja. Hija rakkomandata l-analiżi tal-awrina fil-linja bażi u kull tant żmien il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal xi rigress fil-kundizzjoni tal-proteinurja. Il-Pazopanib m'għandux jittkompla jittiehed jekk il-pazjent jiżviluppa s-sindrome nefrotiku.

Sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS - Tumour lysis syndrome)

L-okkorrenza ta' TLS, inkluż TLS fatali, kienet assoċjata mal-użu ta' pazopanib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti f'riskju akbar ta' TLS huma dawk b'tumuri li jikbru b'mod rapidu, daqs kbir tat-tumur, disfunzjoni renali, jew deidratazzjoni. Għandhom jiġu kkunsidrati miżuri preventivi, bħat-trattament ta' livelli għoljin ta' aċidu uriku u l-idratazzjoni fil-vini, qabel ma jinbeda Votrient. Il-pazjenti f'riskju għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati kif indikat klinikament.

Pnewmotorax

Fi studji kliniċi b'pazopanib dwar sarkoma avanzata tat-tessut l-artab, sehhew avvenimenti ta' pnewmotorax (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti fuq kura b'pazopanib għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' pnewmotorax.

Popolazzjoni pedjatrika

Peress li l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' pazopanib jista' jaffettwa b'mod sever it-tkabbir u l-maturazzjoni tal-organi waqt l-iżvilupp bikri ta' wara t-twelid f'annimali gerriema (ara sezzjoni 5.3), pazopanib m'għandux jingħata lill-pazjenti pedjatriċi b'età iżgħar minn sentejn.

Infezzjonijiet

Kienet rappurtata każijiet ta' infezzjonijiet serji (bi jew mingħajr newtropenija), f'xi każijiet b'riżultat fatali.

Flimkien ma' terapiji sistemici oħra kontra l-kanċer

Studji kliniċi ta' pazopanib flimkien ma' numru ta' terapiji oħra kontra l-kanċer (li jinkludu pereżempju pemetrexed, lapatinib jew pembrolizumab) ġew mitmuma kmieni minhabba tħassib dwar żjieda fit-tossicità u/jew fil-mortalità, u doża mħallta sikura u effettiva ma ġietx stabbilita b'dawn il-korsijiet.

Tqala

Studji fl-annimali qabel il-fażi klinika wrew tossicità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Jekk pazopanib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tiegħu l-pazopanib, il-pazjenta għandha tiġi avżata dwar il-potenzjal ta' periklu għall-fetu. Nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu avżati biex jevitaw li joħroġu tqal waqt li jkun qiegħda jingħataw trattament b'pazopanib (ara sezzjoni 4.6).

Affarijiet li ma jaqblux ma' dan il-prodott

Trattament flimkien ma' inibituri potenti ta' CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) jew protejini ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP) għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' esponiment oġġla għall-pazopanib (ara sezzjoni 4.5). L-għażla ta' prodotti mediċinali oħra li jingħataw flimkien bla ebda effett, jew bi potenzjal minimu li jimpedixxu CYP3A4, P-gp jew BCRP għandhom jiġu kkunsidrati.

Trattament flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' esponiment anqas għal pazopanib (ara sezzjoni 4.5).

Każijiet ta' iperglicemija kienu osservati waqt kura flimkien ma' ketoconazole.

L-ghoti ta' pazopanib flimkien ma' sustanzi li fuqhom jaġixxu uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) (eż. irinotecan) għandu jsir b'kawtela minhabba li l-pazopanib huwa inibitur ta' UGT1A1 (ara sezzjoni 4.5).

Meraq tal-grejpfrut m'għandux jittiehed waqt it-trattament b'pazopanib (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali u forom ohra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq pazopanib

Studji in vitro ssuġġerew li l-metaboliżmu ossidattiv ta' pazopanib fil-mikrożomi tal-fwied fil-bniedem isehh primarjament bl-għajnuna ta' CYP3A4, u b'kontribuzzjoni anqas minn CYP1A2 u CYP2C8. Għalhekk, inibituri u indutturi ta' CYP3A4 jistgħu jbiddu l-metaboliżmu tal-pazopanib.

Inibituri ta' CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib hija sustanza li fuqha jaġixxu l-CYP3A4, P-gp u l-BCRP.

L-ghoti ta' pazopanib (400 mg darba kuljum) flimkien mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp ketoconazole (400 mg darba kuljum) għal 5 ijiem konsekuttivi wasslet għal żjieda ta' 66 % u 45 % fl-AUC₍₀₋₂₄₎ u C_{max} medji ta' pazopanib, rispettivament, meta mqabbel mal-ghoti ta' pazopanib wahdu (400 mg darba kuljum għal 7 tjiem). Paragun tal-parametri farmakokinetiċi ta' C_{max} (firxa ta' medji minn 27.5 sa 58.1 µg/ml) u AUC₍₀₋₂₄₎ (firxa ta' medji minn 48.7 sa 1040 µg*h/ml) ta' pazopanib wara għoti ta' pazopanib 800 mg wahdu u wara għoti ta' pazopanib 400 mg flimkien ma' ketoconazole 400 mg (C_{max} medja 59.2 µg/ml, AUC₍₀₋₂₄₎ medja 1300 µg*h/ml) indikaw li, fil-preżenza ta' inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp tnaqqis fid-doża ta' pazopanib 400 mg darba kuljum, fil-maġġoranza tal-pazjenti, twassal għal esponiment sistemiku simili għal dak osservat wara għoti ta' 800 mg pazopanib darba kuljum wahdu. Madankollu whud mill-pazjenti jista' jkollhom esponiment sistemiku għal pazopanib akbar minn dak li kien osservat wara għoti ta' 800 mg pazopanib wahdu.

L-ghoti ta' pazopanib flimkien ma' inibituri potenti ohra tal-familja tal-CYP3A4 (eż. itraconazole, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin, voriconazole) jista' jwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-pazopanib. Il-meraq tal-grejpfrut għandu inibitur tal-CYP3A4 u jista' wkoll iżid il-konċentrazzjoni tal-pazopanib fil-plażma.

L-ghoti ta' 1500 mg lapatinib (li jaġixxi fuq CYP3A4 u inibitur dgħajjed ta' CYP3A4 u P-gp u inibitur potenti ta' BCRP) ma' 800 mg pazopanib irriżulta f'żieda ta' madwar 50% sa 60% fil-konċentrazzjoni medja tal-AUC₍₀₋₂₄₎ u l-C_{max} ta' pazopanib meta mqabbla ma' l-ghoti ta' 800 mg pazopanib wahdu. Inibizzjoni tal-P-gp u/jew BCRP mil-lapatinib aktarx ikkontribwixxa għall-esponiment oghla lejn pazopanib.

L-ghoti ta' pazopanib flimkien ma' inibitur ta' CYP3A4, P-gp, u BCRP, bħal lapatinib, jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjoni tal-pazopanib fil-plażma. L-ghoti flimkien ma' inibituri potenti P-gp jew BCRP jistgħu wkoll ibiddel l-esponiment lejn, u d-distribuzzjoni ta' pazopanib, inkluż id-distribuzzjoni fis-sistema nervuża ċentrali (CNS).

Użu ta' pazopanib flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4). Jekk ma tkun disponibbli l-ebda alternattiva medikament aċċettabbli għall-inibitur qawwi ta' CYP3A4, id-doża ta' pazopanib għandha titnaqqas għal 400 mg kuljum waqt l-ghoti fl-istess hin. F'każijiet bħal dawn għandu jkun hemm attenzjoni mill-qrib għal reazzjoni avversa għall-mediċina, u jekk jiġi osservati avvenimenti avversari relatati mal-mediċina jista' jiġi kkunsidrat aktar tnaqqis fid-doża.

Tahlit ma'inibituri potenti ta' P-gp jew BCRP għandu jiġi evitat, jew għandha tiġi rrakkomandata l-għażla ta' prodott mediċinali ieħor li jingħata flimkien bla ebda effett jew bi potenzjal minimu li jimpedixxi l-P-gp jew l-BCRP.

Indutturi ta' CYP3A4, P-gp, u BCRP

Indutturi ta' CYP3A4 bħal rifampin jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni tal-pazopanib fil-plażma. L-għoti ta' pazopanib flimkien ma' indutturi potenti ta' P-gp jew BCRP jista' jfixxkel l-espożizzjoni u d-distribuzzjoni ta' pazopanib, inkluż id-distribuzzjoni fis-CNS. L-għażla ta' medikazzjoni oħra li tingħata flimkien bla ebda effett jew bi potenzjal minimu ta' induzzjoni enżimatiċa jew ta' transport hija rrakkomandata.

Effetti ta' pazopanib fuq prodotti mediċinali oħra

Studji in vitro b'mikrożomi tal-fwied tal-bniedem urew li pazopanib inibita enzimi CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, u 2E1. L-induzzjoni potenzjali ta' CYP3A4 uman kien muri f'assaggi in vitro ta' PXR uman. Studji kliniċi farmakoloġiċi, b'800 mg pazopanib darba kuljum, urew li l-pazopanib m'għandux effett kliniku rilevanti fuq il-farmakokinetiċi tal-kaffeina (sustanza sonda li fuqha taġixxi l-CYP1A2), tal-warfarin (sustanza sonda li fuqha taġixxi l-CYP2C9), jew tal-omeprazole (sustanza sonda li fuqha taġixxi l-CYP2C19) f'pazjenti tal-kanċer. Il-pazopanib rriżulta f'żieda ta' madwar 30% fil-medja tal-AUC u l- C_{max} ta' midazolam (sustanza sonda li fuqha taġixxi l-CYP3A4) u židiet ta' 33% sa 64% fil-proporzjon tal-konċentrazzjoni bejn dextrometorphane u dextrophan fl-awrina wara l-użu orali ta' dextromethorphan (sustanza sonda li fuqha taġixxi l-CYP2D6). L-għoti ta' 800 mg pazopanib darba kuljum flimkien ma' 80 mg/m² paclitaxel (sustanza li fuqha jaġixxu CYP3A4 u CYP2C8) darba fil-gimgha rriżultaw f'żieda medja ta' 26% u 31% fl-AUC u l- C_{max} , ta' paclitaxel, rispettivament.

Fuq il-bażi ta' valuri in vitro tal- IC_{50} u dawk in vivo tal- C_{max} fil-plażma, il-metaboliti ta' pazopanib GSK1268992 u GSK1268997 jistgħu jikkontribwixxu għall-effett nett inibitorju ta' pazopanib fuq l-BCRP. Aktar minn hekk, l-inibizzjoni ta' BCRP u l-P-gp minn pazopanib għol-passaġġ gastro-intestinali ma jistax jiġi eskluż. Attenzjoni għandha titiehed meta pazopanib jingħata flimkien ma' sustanzi orali li fuqhom jaġixxu l-BCRP u l-P-gp.

In vitro, pazopanib inibita l-organic anion transporting polypeptide (OATP1B1) uman. Ma jistax jiġi eskluż li l-pazopanib jaffettwa l-farmakokinetiċi ta' sustanzi li fuqhom jaġixxu l-OATP1B1 (eż. statins, ara "Effett tal-użu ta' pazopanib flimkien ma' simvastatin" taħt).

Pazopanib huwa inibitur tal-enzima uridine diphosphoglucuronosyl-transferase 1A1 (UGT1A1) *in vitro*. Il-metabolit attiv ta' irinotecan, SN-38, huwa sustrat għal OATP1B1 u UGT1A1. L-għoti ta' pazopanib 400 mg darba kuljum flimkien ma' cetuximab 250 mg/m² u irinotecan 150 mg/m² wassal għal żieda ta' madwar 20% fl-esponiment sistemiku għal SN-38. Pazopanib jista' jkollu impatt akbar fuq id-dispożizzjoni ta' SN-38 f'individwi b'polimorfizmu ta' UGT1A1*28 meta mqabbel mal-individwi bl-*allele* li hija aktar komuni. Madankollu, il-ġenotip UGT1A1 mhux dejjem wera minn qabel l-effett li pazopanib kellu fuq id-dispożizzjoni ta' SN-38. Għandu jkun hemm attenzjoni meta pazopanib jingħata flimkien ma' sustrati ta' UGT1A1.

Effett tal-użu ta' pazopanib flimkien ma' simvastatin

Użu ta' pazopanib flimkien ma' simvastatin iżid l-inċidenza ta' elevazzjonijiet f'ALT. Riżultati minn meta-analiżi bl-użu ta' dejta miġbura minn studji kliniċi b'pazopanib juru li ALT >3x ULN kien irrappurtat f'126/895 (14%) tal-pazjenti li ma użawx statins, meta mqabbel ma' 11/41 (27%) tal-pazjenti li użaw simvastatin fl-istess waqt (p = 0.038). Jekk pazjent li qed jirċievi simvastatin fl-istess waqt jiżviluppa elevazzjonijiet f'ALT, segwi l-linji gwida għall-pożoloġija ta' pazopanib u waqqaf simvastatin (ara sezzjoni 4.4). Barra dan, l-użu ta' pazopanib flimkien ma' statins oħra għandu jsir b'attenzjoni għax m'hemmx dejta adegwata disponibbli biex jiġi evalwat l-impatt tagħhom fuq il-livelli ta' ALT. Ma jistax jiġi eskluż li pazopanib jaffettwa l-farmakokinetika ta' statins oħra (eż. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Effett ta' l-ikel fuq pazopanib

L-ghoti ta' pazopanib ma' ikla li għandha hafna jew ftit xaham jirrizulta f' zieda ta' madwar darbtejn fil-AUC u l-C_{max}. Għalhekk, pazopanib għandu jingħata tal-anqas siegħa jew sagħtejn wara ikla.

Prodotti mediċinali li jgħollu l-pH tal-istonku

L-ghoti ta' pazopanib flimkien ma'esomeprazole inaqas il-bijodisponibbiltà ta' pazopanib b' madwar 40% (AUC u C_{max}), u għandu jiġi evitat l-ghoti ta' pazopanib flimkien ma' mediċini li jżidu l-pH tal-istonku. Jekk l-użu flimkien ma' impeditur tal-pompa tal-proton (*proton-pump inhibitor* - PPI) ikun meħtieġ b' mod mediku, huwa rrakkomandat li d-doża ta' pazopanib tittiehed mingħajr ikel darba kuljum filgħaxija flimkien mal-PPI. Jekk l-ghoti flimkien ma' antagonist tar-riċettur H2 ikun meħtieġ b' mod mediku, pazopanib għandu jittiehed mingħajr ikel mill-inqas sagħtejn qabel jew mill-inqas 10 sigħat wara doża ta' antagonist tar-riċettur H2. Pazopanib għandu jingħata mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ghoti ta' antaċidi li jahdmu għal żmien qasir. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar kif il-PPIs u l-antagonisti tar-riċettur H2 għandhom jingħataw flimkien huma bbażati fuq fatturi fiżjoloġiċi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Mhemmx tagħrif adegwat dwar l-użu ta' pazopanib f' nisa tqal. Studji fl-annimali urew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhuwiex magħruf.

Pazopanib m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-kundizzjoni klinika tal-mara ma jkollhiex bżonn trattament bil-pazopanib. Jekk pazopanib jintuża fit-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qiegħda tingħata l-pazopanib, il-pazjenta għandha tiġi avżata dwar il-potenzjal ta' periklu għall-fetu.

Nisa b'potenzjal li jkollhom it-tfal għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċezzjoni adegwata matul it-trattament u għal mill-inqas ġimghatejn wara l-aħħar doża ta' pazopanib u biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jingħataw trattament b'pazopanib.

Pazjenti rġiel (inkluż dawk li għamlu vażektomija) għandhom jużaw kondoms waqt li jkollhom x'jaqsmu sesswalment huma u jiehdu pazopanib u għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża ta' pazopanib sabiex jevitaw li nisa tqal u nisa li jistgħu joħorġu tqal ikunu potenzjalment esposti għall-prodott mediċinali.

Treddigh

L-użu sigur ta' pazopanib waqt it-treddigh ma ġiex stabillit. Mhuwiex magħruf jekk il-pazopanib jiġix eliminat fil-halib uman. Mhemmx data mill-annimali li turi l-eliminazzjoni ta' pazopanib jew il-metaboliti tiegħu fil-halib tal-annimali. Riskju lit-trabi li jkunu qed jitreddgħu ma jistax jiġi eskluż. It-treddigh m'għandux jitkompla waqt trattament b'pazopanib.

Fertilità

Studji fl-annimali jindikaw li l-fertilità fl-irġiel u fin-nisa tista' tkun affettwata bit-trattament b'pazopanib (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Votrient m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Effett detrimental fuq dawn l-attivitàjiet ma jistax jiġi mbassar minn qabel mill-farmakoloġija ta' pazopanib. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil ta' effetti avversi ta' pazopanib għandhom ikunu kkunsidrati dejjem meta tiġi evalwata l-kapaċità tal-pazjent biex jagħmel xi affarijiet li jkollhom

bżonn ġudizzju, ko-ordinazzjoni jew fehma. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jsuqu jew jużaw magni jekk iħossuhom sturduti, għajjenin, jew mitluqin.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Informazzjoni miġbura mill-istudju importanti RCC (VEG105192, n = 290), l-istudju ta' estenzjoni (VEG107769, n = 71), l-istudju ta' appoġġ Fażi II (VEG102616, n = 225) u l-istudju ta' nuqqas ta' inferjorità, randomised, open-label u bi grupp parallel ta' Fażi III (VEG108844, n = 557) kienet mistharrġa fl-evalwazzjoni ġenerali tas-sigurtà u t-tolerabbiltà ta' pazopanib (total n = 1149) f'suġġetti b'RCC (ara sezzjoni 5.1).

Dejta miġbura mill-istudju piviali dwar STS (VEG110727, n = 369) u l-istudju ta' appoġġ ta' Fażi II (VEG20002, n = 142) kienet evalwata fil-valutazzjoni globali ta' sigurtà u tollerabilità ta' pazopanib (popolazzjoni ta' sigurtà totali n = 382) f'individwi b'STS (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi importanti identifikati fl-istudji dwar RCC jew STS kienu attakk iskemiku li jgħaddi, puplesija iskemika, iskemija mijokardjali, infart mijokardjaku u ċerebrali, disfunzjoni tal-qalb, perforazzjoni gastrointestinali u fistula, titwil tal-intervall QT, Torsade de Pointes u emorraġija respiratorji, gastrointestinali u tal-moħħ, bir-reazzjonijiet avversi kollha rrapportati f'<1% ta' pazjenti fuq kura. Reazzjonijiet avversi serji importanti oħra identifikati fl-istudji dwar STS jinkludu avvenimenti tromboemboliċi venużi, disfunzjoni tal-ventriklju tax-xellug u pnemotorax.

Avvenimenti fatali li possibilmint setghu jkunu relatati ma' pazopanib inkludew emorraġija gastro-intestinali, emorraġija respiratorji/emopteżi, funzjoni epatika abnormali, perforazzjoni intestinali u puplesija iskemika.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (li nħassu minn mhux anqas min 10% tal-pazjenti) f'kull grad fil-provi dwar RCC u STS inkludew: dijarrea, tibdil fil-kulur tax-xagħar, ipopigmentazzjoni tal-ġilda, raxx bil-qxur, pressjoni għolja, tqalligh, uġigh ta' ras, gheja, anoressja, rimettar, disgewżja, stomatite, tnaqqis fil-piż, uġigh u livelli oġhla ta' alanine aminotransferase u aspartate aminotransferase.

Reazzjonijiet avversi ta' kull grad għall-medicina, li kienu rrapportati f'individwi b'RCC u STS jew waqt il-perijodu ta' wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati hawn taht skond is-sistema ta' klassifika tal-organi MedDRA, il-frekwenza u l-grad ta' severità. Il-frekwenzi huma mfissra bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Kull kategorija giet mwaqqfa fuq bażi ta' frekwenzi assoluti mill-informazzjoni tal-provi kliniċi. Kienet evalwata wkoll dejta ta' wara t-tqeghid fis-suq dwar is-sigurtà u t-tolleranza tul l-istudji kliniċi kollha b'pazopanib u minn rapporti spontanji. F'kull klassifika tas-sistema ta' klassifika tal-organi, reazzjonijiet avversi li għandhom l-istess frekwenza huma mnizżla f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi relatati mal-kura rrappurtati fl-istudji dwar RCC (n = 1149) jew waqt il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Frekwenza (gradi kollha)	Reazzjonijiet avversi	Gradi kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjonijiet (bi jew minghajr newtrogenija)†	mhux magħrufa	mhux magħrufa	mhux magħrufa
	Mhux komuni	Infezzjoni fil-ħanek	1 (<1%)	0	0
		Peritonite b' infezzjoni	1 (<1%)	0	0
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Ugħigh tat-tumur	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenija	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Newtrogenija	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Lewkopenija	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Mhux komuni	Poliċitemija	6 (0.03%)	1	0
	Rari	Mikroangjopatija trombotika (fosthom purpura tromboċitopenika trombotika u s-sindrome uremiku emolitiku) †	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni	Ipotirojdiżmu	83 (7%)	1 (<1%)	0
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Komuni	Ipfosfatemija	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deidratazzjoni	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Mhux komuni	Ipomagnesimja	10 (<1%)	0	0
	Mhux magħruf	Sindrome ta' lisi tat-tumur*	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Insomnja	30 (3%)	0	0

Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Disgewzja ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Ugħigh ta' ras	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Komuni	Sturdament	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargija	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestezija	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Newropatija tas-sensi periferali	17 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Ipoesteżija	8 (<1%)	0	0
		Attakk iskemiku temporanju	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Ngħas	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Inċident ċerebrovaskulari	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Puplesija iskemika	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Rari	Enċefalopatija posterjuri riversibbli/sindrome tal-lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli [†]	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Vista mċajpra	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Mhux komuni	Stakkament retinali [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Tiċrita retinali [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Bidla fil-kulur tax-xagħhar tal-ghajnejn	4 (<1%)	0	0
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Bradikardija	6 (<1%)	0	0
		Infart mijokardijaku	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfunzjoni tal-qalb ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Iskemija mijokardijaka	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Disturbi vaskulari	Komuni hafna	Pressjoni għolja	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Komuni	Fwawar ta' shana	16 (1%)	0	0
		Avveniment tromboemboliku fil-vini ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Fwawar	12 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Križi ipertensiva	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Emorraġija	1 (<1%)	0	0
	Rari	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji [†]	mhux magħrufa	mhux magħrufa	mhux magħrufa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni	Epistassi	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Disfonija	48 (4%)	0	0
		Qtugh ta' nifs	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Emoptisi	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Mhux komuni	Rinorreja	8 (<1%)	0	0
		Emorraġija fil-pulmun	2 (<1%)	0	0
		Pneumotoraci	1 (<1%)	0	0
	Rari	Mard interstizjali tal-pulmun /pnewmonite [†]	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf

Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dijarea	614 (53%_)	65 (6%)	2 (<1%)
		Tqalligh	386 (34%)	14 (1%)	0
		Rimettar	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Ugigh addominali ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Komuni	Stomatite	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Ħruq ta' stonku	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Gass	43 (4%)	0	0
		Nefha addominali	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Ulċeri fil-ħalq	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Ħalq xott	27 (2%)	0	0
	Mhux komuni	Pankreatite	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Emorraġija fir-rektum	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Ematokeżja	6 (<1%)	0	0
		Emorraġija gastro-intestinali	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Ippurgar iswed qisu qatran	4 (<1%)	1(<1%)	0
		Ippurgar frekwenti	3 (<1%)	0	0
		Emorraġija mill-anus	2 (<1%)	0	0
		Perforazzjoni tal-musrana l-kbira	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Emorraġija fil-ħalq	2 (<1%)	0	0
		Emorraġija fil-parti gastro-intestinali ta' fuq	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fistula enterokutanja	1 (<1%)	0	0
		Ematemesi	1 (<1%)	0	0
		Emorraġija mill-murliti	1 (<1%)	0	0
		Perforazzjoni tal-ilju	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Emorraġija fl-esofagu	1 (<1%)	0	0
		Emorraġija retroperitonali	1 (<1%)	0	0
Disturbi fil- fwied u fil-marrara	Komuni	Iperbilirubinemija	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Funzjoni tal-fwied mhux normali	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Epatotossicità	18 (2%)	11(<1%)	2 (<1%)
	Mhux komuni	Suffeġra	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Korriment tal-fwied indott mill-medicina	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insufficjenza tal-fwied†	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Disturbi fil-ġilda u fit- tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Bidla fil-kulur tax-xagħar	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopeċja	130 (11%)	0	0
		Raxx	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Komuni	Ipopigmentazzjoni tal-ġilda	52 (5%)	0	0
		Ġilda xotta	50 (4%)	0	0
		Ħakk	29 (3%)	0	0
		Eritema	25 (2%)	0	0
		Depigmentazzjoni tal-ġilda	20 (2%)	0	0
		Għaraq eċċessiv	17 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Disturbi fid-dwiefer	11 (<1%)	0	0
		Ġilda titqaxxar	10 (<1%)	0	0
		Reazzjoni ta' fotosensittività	7 (<1%)	0	0
		Raxx b'eritema	6 (<1%)	0	0
		Disturb fil-ġilda	5 (<1%)	0	0
		Raxx makulari	4 (<1%)	0	0
		Raxx bil-ħakk	3 (<1%)	0	0
		Raxx bl-infafet	3 (<1%)	0	0
		Ħakk ġeneralizzat	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Raxx ġeneralizzat	2 (<1%)	0	0
		Raxx bil-ponot	2 (<1%)	0	0
		Eritema plantari	1 (<1%)	0	0
		Ulċera fil-ġilda†	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Artralġja	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mijaġġja	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Spazmi fil-muskoli	25 (2%)	0	0
	Mhux komuni	Ugħiħ muskolu-skelettriku	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni hafna	Proteina fl-awrina	135 (12%)	32 (3%)	0
	Mhux komuni	Emorragija fl-apparat tal-awrina	1 (<1%)	0	0
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Mestrwazzjoni esagerata	3 (<1%)	0	0
		Emorragija fil-vaġina	3 (<1%)	0	0
		Fsada mhux normali mill-ġuf	1 (<1%)	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna	Gheja	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Komuni	Infjammazzjoni tal-mukuża	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenja	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edima ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Ugħiħ fis-sider	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Mhux komuni	Tertir	4 (<1%)	0	0
		Disturb fil-membrana tal-mukuża	1 (<1%)	0	0

Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda f'alanine aminotransferase	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Żieda f'aspartate aminotransferase	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	Komuni	Tnaqqis fil-piż	96 (8%)	7 (<1%)	0	
		Żieda tal-bilirubin fid-demmm	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Żieda tal-kreјatinina fid-demmm	55 (5%)	3 (<1%)	0	
		Żieda fil-lipase	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)	
		Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bodјod tad-demmm ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		Żieda fl-ormon li jstimola t-tiroјde fid-demmm	36 (3%)	0	0	
		Żieda fl-amylase	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		Żieda ta' gamma-glutamyltransferase	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		Żieda fil-pressјoni	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		Żieda tal-urea fid-demmm	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		Test tal-funzјoni tal-fwied mhux normali	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Mhux komuni	Żieda fl-enżima tal-fwied	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			Tnaqqis tal-glucose fid-demmm	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	QT tal-elettrokardјogramma mtawwal		7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Żieda fit-transaminase		7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Test tal-funzјoni tat-tiroјde mhux normali		3 (<1%)	0	0	
	Żieda tal-pressјoni diјastolika		2 (<1%)	0	0	
	Żieda tal-pressјoni sistolika		1 (<1%)	0	0	

†Reazzјoni avversa relatata mal-kura rrapportata waqt il-perјodu ta' wara t-tqegħid fis-suq (rapporti ta' każijiet spontanji u reazzјonijiet avversi serji mill-istudji kliniċi kollha ta' pazopanib).

*Reazzјoni avversa relatata mal-kura rrapportata biss waqt il-perјodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli.

It-termini li ġeјjin ġew ikkombinati:

a Uġiġħ addominali, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome u uġiġħ fil-parti t'isfel tal-addome

b Edima, edima periferali, edima fl-ghajnejn, edima lokalizzata u edima fil-wiċċ

ċ Disġewżja, agewżja u ipogewżja

d Tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod, tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili, u tnaqqis fl-ghadd ta' lewkoċiti

e Tnaqqis fl-aptit u anoreksja

f Disfunzјoni tal-qalb, disfunzјoni tal-ventrikolu tax-xellug, insuffiċjenza tal-qalb, kardјomijopatija ristrettiva

g Avveniment tromboemboliku fil-vini. trombożi fil-vini l-fondi. emboliżmu pulmonari u trombożi

Newtropsenja, tromboċitopenja u sindromu ta' palmar-plantar erythrodysesthesia ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ta' dixxedenza tal-Asja tal-Lvant.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi relatati mal-kura rrappurtati fi studji dwar STS (n = 382) jew waqt il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-sug

Klassi tas-sistemi u tal-Organ	Frekwenza (gradi kollha)	Reazzjonijiet avversi	Gradi kollha n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjoni fil-ħanek	4 (1%)	0	0
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni ħafna	Ugħigh tat-tumur	121 (32%)	32 (8%)	0
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika^f	Komuni ħafna	Lewkopenija	106 (44%)	3 (1%)	0
		Tromboċitopenija	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Newtopenija	79 (33%)	10 (4%)	0
	Mhux komuni	Mikroangjopatija trombotika (inkluż purpura tromboċitopenika trombotika u sindrome uremiku emolitiku) †	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Komuni	Ipotirojdiżmu	18 (5%)	0	0
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit	108 (28%)	12 (3%)	0
		Ipoalbuminemija ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Komuni	Deidratazzjoni	4 (1%)	2 (1%)	0
	Mhux komuni	Ipomagnesimja	1 (<1%)	0	0
	Mhux magħruf	Sindrome ta' lisi tat-tumur*	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Insomnija	5 (1%)	1 (<1%)	0
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Disġewżja ^c	79 (21%)	0	0
		Ugħigh ta' ras	54 (14%)	2 (<1%)	0
		Newropatija periferali sensorjali	30 (8%)	1 (<1%)	0
	Komuni	Sturdament	15 (4%)	0	0
		Nghas	3 (<1%)	0	0
		Parasteżija	1 (<1%)	0	0
		Infart ċerebrali	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Vista mċajpra	15 (4%)	0	0
Disturbi fil-qalb	Komuni	Disfunzjoni tal-qalb ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradikardija	4 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Infart mijokardijaku	1 (<1%)	0	0

Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni għolja	152 (40%)	26 (7%)	0
	Komuni	Avveniment tromboemboliku venuż ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Fwawar ta' sħana	12 (3%)	0	0
		Fwawar	4 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Emorraġija	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Rari	Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	mhux magħrufa	mhux magħrufa	mhux magħrufa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni	Epistassi	22 (6%)	0	0
		Disfonija	20 (5%)	0	0
		Qtugħ ta' nifs	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Sogħla	12 (3%)	0	0
		Pnewmotorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Sulluzzu	4 (1%)	0	0
		Emorraġija pulmonari	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Mhux komuni	Ugħigh fil-ħalq u l-faringi	3 (<1%)	0	0
		Emorraġija fil-bronki	2 (<1%)	0	0
		Rinorreja	1 (<1%)	0	0
		Emoptisi	1 (<1%)	0	0
	Rari	Mard interstizjali tal-pulmun /pnewmonite†	mhux magħruf	mhux magħruf	mhux magħruf
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea	174 (46%)	17 (4%)	0
		Tqalligh	167 (44%)	8 (2%)	0
		Rimettar	96 (25%)	7 (2%)	0
		Ugħigh addominali ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatite	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Komuni	Nefħa addominali	16 (4%)	2 (1%)	0
		Ħalq xott	14 (4%)	0	0
		Dispepsja	12 (3%)	0	0
		Emorraġija mill-ħalq	5 (1%)	0	0
		Gass	5 (1%)	0	0
		Emorraġija mill-anus	4 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Emorraġija gastro-intestinali	2 (<1%)	0	0
		Emorraġija mir-rektum	2 (<1%)	0	0
		Fistula enterokutanja	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Emorraġija gastrika	1 (<1%)	0	0
		Melina	2 (<1%)	0	0
		Emorraġija esofagali	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonite	1 (<1%)	0	0

		Emorraġija retroperitoneali	1 (<1%)	0	0
		Emorraġija mill-parti ta' fuq tal-apparat gastro-intestinali	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Perforazzjoni tal-ilju	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Funzjoni tal-fwied mhux normali	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Mhux magħrufa	Insuffiċjenza tal-fwied*	mhux magħrufa	mhux magħrufa	mhux magħrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Bidla fil-kulur tax-xagħhar	93 (24%)	0	0
		Ipopigmentazzjoni tal-ġilda	80 (21%)	0	0
		Raxx bil-qxur	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Komuni	Alopeċja	30 (8%)	0	0
		Disturb fil-ġilda ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Ġilda xotta	21 (5%)	0	0
		Għaraq eċċessiv	18 (5%)	0	0
		Distrub fid-dwiefer	13 (3%)	0	0
		Ħakk	11 (3%)	0	0
		Eritema	4 (1%)	0	0
	Mhux komuni	Ulċera fil-ġilda	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Raxx	1 (<1%)	0	0
		Raxx papulari	1 (<1%)	0	0
		Reazzjoni ta' fotosensittività	1 (<1%)	0	0
		Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari	2 (<1%)	0	0
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Ugħigh muskolu-skelettrali	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Ugħigh fil-muskoli	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Spazmi fil-muskoli	8 (2%)	0	0
	Mhux komuni	Artralġja	2 (<1%)	0	0
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Proteina fl-awrina	2 (<1%)	0	0
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Emorraġija mill-vaġina	3 (<1%)	0	0
		Mestrwazzjoni esagerata	1 (<1%)	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	Gheja	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Komuni	Edima ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Ugħigh fis-sider	12 (3%)	4 (1%)	0
		Sirdat	10 (3%)	0	0
	Mhux komuni	Infjammazzjoni tal-mukuża ^e	1 (<1%)	0	0
		Astenja	1 (<1%)	0	0

Investigazzjonijiet^h	Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż	86 (23%)	5 (1%)	0
	Komuni	Eżaminazzjoni tal-widna, imnieher u grizmejn mhux normali ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Żieda f'alanine aminotransferase	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Kolesterol fid-demm mhux normali	6 (2%)	0	0
		Żieda f'aspartate aminotransferase	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Żieda f'gamma glutamyltransferase	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Mhux komuni	Żieda fil-bilirubin fid-demm	2 (<1%)	0	0
		Aspartate aminotransferase	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanine aminotransferase	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Tnaqqis fl-ghadd-tal-plejtlits	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		QT tal-elettrokardjogramm imtawwal	2 (<1%)	1 (<1%)	0

†Reazzjoni avversa relatata mal-kura rrapportata waqt il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq (rapporti ta' każijiet spontani u reazzjonijiet avversi serji mill-istudji kliniċi kollha ta' pazopanib).

*Reazzjoni avversa relatata mal-kura rrapportata biss waqt il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli.

It-termini li ġejjin kienu kkombinati:

^a Uġiġħ addominali, uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome u uġiġħ gastro-intestinali

^b Edima, edima periferali u edima tal-kappell tal-ghajn

^c Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu sindrome ta' eritrodisasteziya palmari-plantari

^d Avvenimenti tromboemboliċi venuzi - jinkludu termini ta' Trombozi tal-vini l-fondi, Emboliżmu pulmonari u Trombozi

^e Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet jiddeskrivu mukożite

^f Il-Frekwenza hija bbażata fuq tabelli ta' valur tal-laboratorju minn VEG110727 (N = 240). Dawn kienu rrapportati bħala avvenimenti avversi inqas frekwenti mill-investigaturi milli kif indikat minn tabelli tal-valur tal-laboratorju.

^g Avvenimenti ta' disfunzjoni tal-qalb - jinkludu Disfunzjoni tal-ventriklu tax-xellug, Insuffiċjenza tal-qalb u Kardjomijopatija restrittiva

^h Frekwenza hija bbażata fuq avvenimenti avversi rrapportati mill-investigaturi. Anormalitajiet tal-laboratorju kienu rrapportati bħala avvenimenti avversi inqas frekwenti mill-investigaturi milli kif indikat minn tabelli tal-valur tal-laboratorju.

Newtropsenja, trombocitopenja u sindromu ta' palmar-plantar erythrodysaesthesia ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti ta' dixxedenza tal-Asja tal-Lvant.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-profil ta' sigurtà f'pazjenti pedjatriċi kien jixbah lil dak irrappurtat b'pazopanib f'adulti fl-indikazzjonijiet approvati skont data minn 44 pazjent pedjatriċi waqt Fażi I tal-istudju ADVL0815 u minn 57 pazjent pedjatriċi waqt Fażi II tal-istudju PZD034X2203 (ara sezzjoni 5.1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Doži ta' pazopanib sal-2000 mg ġew evalwati fi studji kliniċi. Gheja ta' Grad 3 (effett tossiku li jillimita d-doża) u pressjoni għolja ta' Grad 3 kienu t-tnejn osservati f'1 minn 3 pazjenti li ngħataw doża ta' 2000 mg u 1000 mg kuljum, rispettivament.

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'pazopanib u t-trattament għal doża eċċessiva għandu jikkonsisti minn miżuri t'appoġġ ġenerali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi anti-neoplastiċi, impedituri ta' protein kinase, inpedituri ta' protein kinase ohra, Kodiċi ATC: LO1EX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Pazopanib huwa impeditur potenti ta' riċetturi multipli ta' tyrosine kinase (TKI) tal-fattur tal-iżvilupp tal-endotilju vaskulari (VEGFR)-1,-2, u -3, fattur ta' żvilupp li ġej mill-plejtlits (PDGFR) - α u - β , u riċettur tal-fattur taċ-ċelloli tal-għerq (c-KIT), meħud b'mod orali, b'valuri ta' IC_{50} ta' 10, 30, 47, 71, 84 u 74 nM, rispettivament. F'esperimenti qabel il-fażi klinika, pazopanib stimula, skont id-doża, il-ligand-induced auto-phosphorylation ta' riċetturi VEGFR-2, c-Kit u PDGFR- β fiċ-ċelloli. In vivo, pazopanib inibita l-VEGF-induced VEGFR-2 phosphorylation ġol-pulmuni tal-ġrieden, anġjoġenesi f'diversi mudelli t'annimali, u t-tkattir ta' *xenografts* multipli ta' tumuri umani fil-ġrieden.

Farmakoġenomika

F'meta-analiżi ta' farmakoġenetika ta' data minn 31 studji kliniċi fuq pazopanib mogħti jew bħala monoterapija jew flimkien ma' aġenti ohra, żviluppat ALT>5 x ULN (NCI CTC Grad 3) f'19% tat-trasportaturi tal-allel HLA-B*57:01 u f'10% tan-non-trasportaturi. F'dan is-sett ta' dejta, 133/2235 (6%) tal-pazjenti ġarrew l-allel HLA-B* 7:01 (ara sezzjoni 4.4).

Studji kliniċi

Karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' pazopanib f'RCC ġew evalwati fi studju randomizzat, double-blind, f'ċentri multipli u b'kontrolli bi placebo. Pazjenti (N = 435) b'RCC lokali avanzat u/jew metastatiku ġew randomizzati sabiex jirċievu jew 800 mg pazopanib darba kuljum jew placebo. L-għan ewlieni tal-istudju kien biex jevalwa u jitqabblu ż-żewġ dirgħajn ta' trattament għal sopravvivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) u l-punt ta' tmiem sekondarju ewlieni kien is-sopravvivenza in ġenerali (OS). L-għanijiet l-oħra kienu sabiex tiġi evalwata r-rata ta' rispons in ġenerali u t-tul taż-żmien tar-rispons.

Mit-total ta' 435 pazjent f'dan l-istudju, 233 pazjent kienu ingenwi għat-trattament u 202 kienu t-tieni linja ta' pazjenti li kienu rċeww terapija fuq bażi IL-2 jew INF α għal darba qabel. Il-livell ta' effiċċjenza (ECOG) bejn il-pazopanib u l-gruppi placebo kien jixxiebah (ECOG 0: 42% vs. 41%, ECOG 1: 58% vs. 59%). Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fatturi pronjostiċi MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) /Motzer jew favorevoli (39%) jew intermedji (54%). Il-pazjenti kollha kellhom istoloġija ċara ta' -ċelloli jew il-maġġoranza tal-istoloġija ċara ta' -ċelloli. Madwar nofs il-

pazjenti, kellhom 3 organi jew iżjed mittiefsa mill-marda tagħhom u hafna mill-pazjenti kellhom il-pulmun (74%), u/jew in-nodi limfatiċi bħala l-post metastatiku fil-linja bażi tal-marda.

Proporzjon simili ta' pazjenti f'kull driegħ tat-trattament kienu inġenwu għat-trattament u trattati minn qabel b'ċitokini (53% u 47% fid-driegħ tal-pazopanib, 54% u 46% fid-driegħ tal-placebo). Fil-grupp ttrattat minn qabel biċ-ċitokini, il-maġġoranza (75%) kienu rċevew trattament ibbażat fuq interferon.

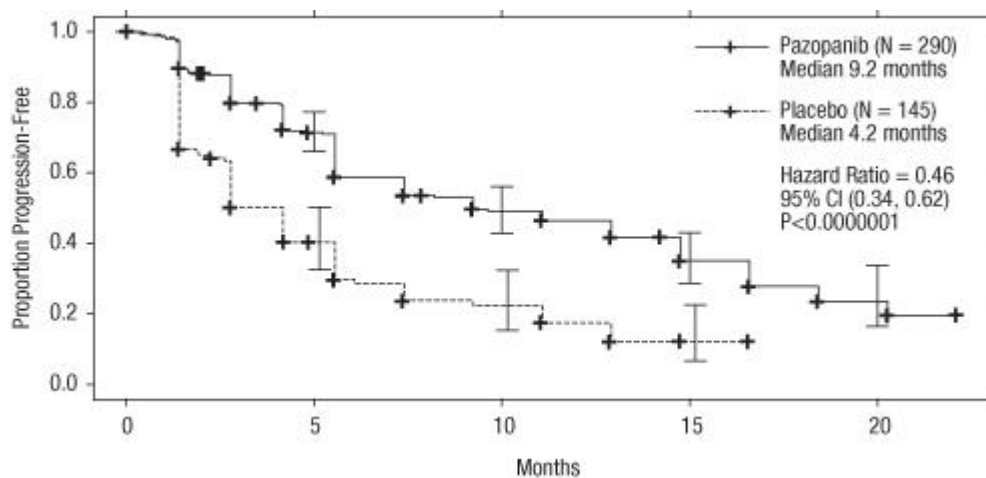
Proporzjonijiet simili ta' pazjenti f'kull driegħ kellhom nefrektomija minn qabel (89% u 88% fid-dirgħajn tal-pazopanib u placebo, rispettivament) u/jew radjuterapija (22% u 15% fid-dirgħajn tal-pazopanib u l-placebo, rispettivament).

L-analiżi primarja tal-punt ta' tmiem ewlieni PFS huwa bbażat fuq evalwazzjoni ta' mard minn eżami radjoloġiku indipendenti fuq il-popolazzjoni totali fl-istudju (ittrattati inġenwa u trattati minn qabel b'ċitokini).

Tabella 4 Riżultati ta'effikaċja ġenerali f'RCC minn evalwazzjoni indipendenti (VEG105192)

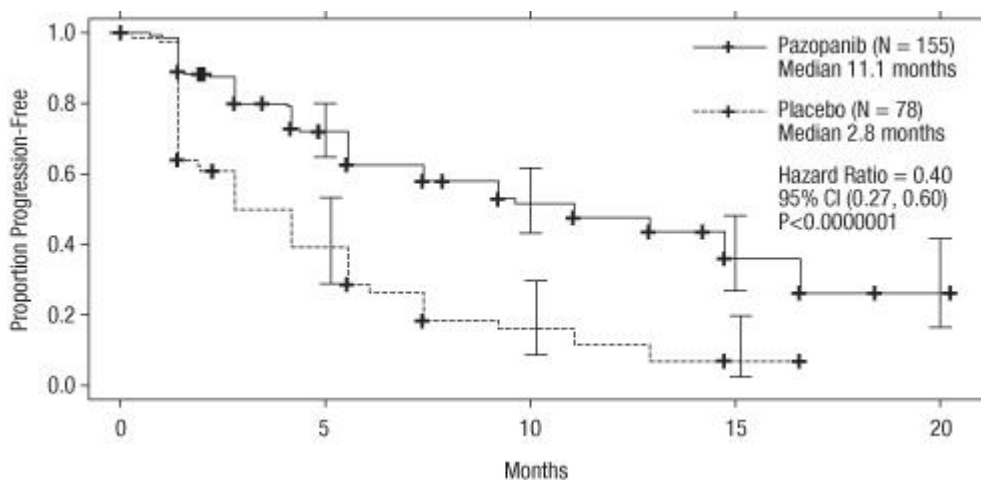
Punti ta' tmiem/popolazzjoni ta' l-istudju	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Valur P (ta'naħa waħda)
PFS				
ITT Ġenerali*	N = 290	N = 145		
Medjan (xhur)	9.2	4.2	0.46 (0.34, 0.62)	<0.0000001
Rata ta' rispons	N = 290	N = 145		
% (95% CI)	30 (25.1,35.6)	3 (0.5, 6.4)	—	<0.001
HR = proporzjon ta'periklu; ITT = intenzjoni li tittratta; PFS = sopravvivenza hielsa mill-progressjoni *-popolazzjonijiet li ma ħadu ebda trattament minn qabel u dawk li ħadu trattament minn qabel b'ċitokini.				

Figura 1 Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni b'assesjar indipendenti għall-populazzjoni ġenerali (populazzjonijiet li ma kinux ebda trattament minn qabel u dawk li kinux trattament minn qabel b'ċitokini) (VEG105192)



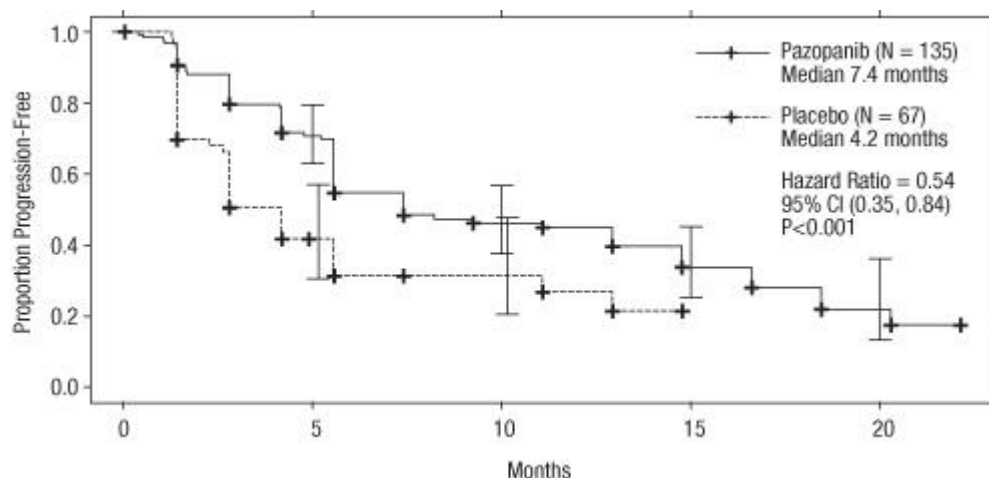
x axis; Xhur, y axis; Proporzjon Hielsa mill-Progressjoni, Pazopanib — (N = 290) Medja 9.2 xhur; Placebo - - - - - (N = 145) Medjan 4.2 xhur; Proporzjon ta' Periklu = 0.46, 95% CI (0.34, 0.62), $P < 0.0000001$

Figura 2 Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni b'assesjar indipendenti għall- populazzjoni li ma kinux ebda trattament minn qabel (VEG105192)



x axis; Xhur, y axis; Proporzjon Hielsa mill-Progressjoni, Pazopanib — (N = 155) Medja 11.1-il xahar; Placebo - - - - - (N = 78) Medjan 2.8 xhur; Proporzjon ta' Periklu = 0.40, 95% CI (0.27, 0.60), $P < 0.0000001$

Figura 3 Kurva Kaplan-Meier ghas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni b'assesjar indipendenti għall-populazzjoni li hadu trattament minn qabel b'ċitokini (VEG105192)



x axis; Xhur, y axis; Proporzjon Hielsa mill-Progressjoni, Pazopanib — (N = 135) Medja 7.4 xhur; Placebo - - - - - (N = 67) Medjan 4.2 xhur; Proporzjon ta' Periklu = 0.54, 95% CI (0.35, 0.84), P < 0.001

Għall-pazjenti li rrispondew għat-trattament, iż-żmien medju għal rispons kien 11.9-il ġimgha u t-tul taż-żmien medju tar-rispons kien 58.7 ġimghat skont eżami indipendenti (VEG105192).

Id-dejta ta' sopravivenza globali (OS) medjana fl-analiżi tas-sopravivenza finali speċifikata mill-protokoll kienet ta' 22.9 xhur u 20.5 xhur [HR = 0.91 (95% CI: 0.71, 1.16; p = 0.224)] għall-pazjenti randomized għall-gruppi ta' pazopanib u placebo, rispettivament. Ir-riżultati ta' OS huma suġġetti għal mejla potenzjali peress li 54% tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo rċewew ukoll pazopanib fil-parti ta' estensjoni ta' dan l-istudju wara progressjoni tal-marda. Sitta u sittin fil-mija tal-pazjenti fuq placebo rċewew terapija wara l-istudju mqabbla ma' 30% tal-pazjenti fuq pazopanib.

Ma kienu osservati ebda differenzi bejn il-gruppi tat-trattament għal Global Quality of Life bl-użu ta' EORTC QLQ-C30 u EuroQoL EQ-5D.

Fi studju Fażi II ta' 225 pazjent b'karċinoma lokali rikurrenti jew metastatika taċ-celloli ċari taċ-celloli tal-kliewi, ir-rata oġġettiva tar-rispons kien 35% u t-tul taż-żmien medju tar-rispons kien 68 ġimgha, skont eżami indipendenti. PFS medjan kien 11.9 xhur.

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-kwalità tal-hajja ta' pazopanib kontra sunitinib kienu evalwati fi studju ta' nuqqas ta' inferjorità, randomised, open-label u bi grupp parallel ta' Fażi III (VEG108844).

F'VEG108844, pazjenti (N = 1110) b'RCC avvanzata lokalment u/jew metastatika li ma kinux irċewew terapija sistemika qabel, kienu randomized biex jirċievu pazopanib 800 mg darba kuljum kontinwament jew sunitinib 50 mg darba kuljum f'ċikli ta' dożaġġ ta' 6 ġimghat b'4 ġimghat fuq kura segwit b'ġimagħtejn mingħajr kura.

L-għan ewlieni ta' dan l-istudju kien li jevalwa u jqabbel PFS f'pazjenti kkurati b'pazopanib ma' daww ikkurati b'sunitinib. Il-karatteristiċi demografici kienu simili bejn il-gruppi ta' kura. Il-karatteristiċi tal-marda fid-dijanji inizzjali u fl-iskrining kienu b'bilanċjati bejn il-gruppi ta' kura bil-maġġoranza tal-pazjenti b'istoloġija taċ-cellula ċara u marda ta' Stadju IV.

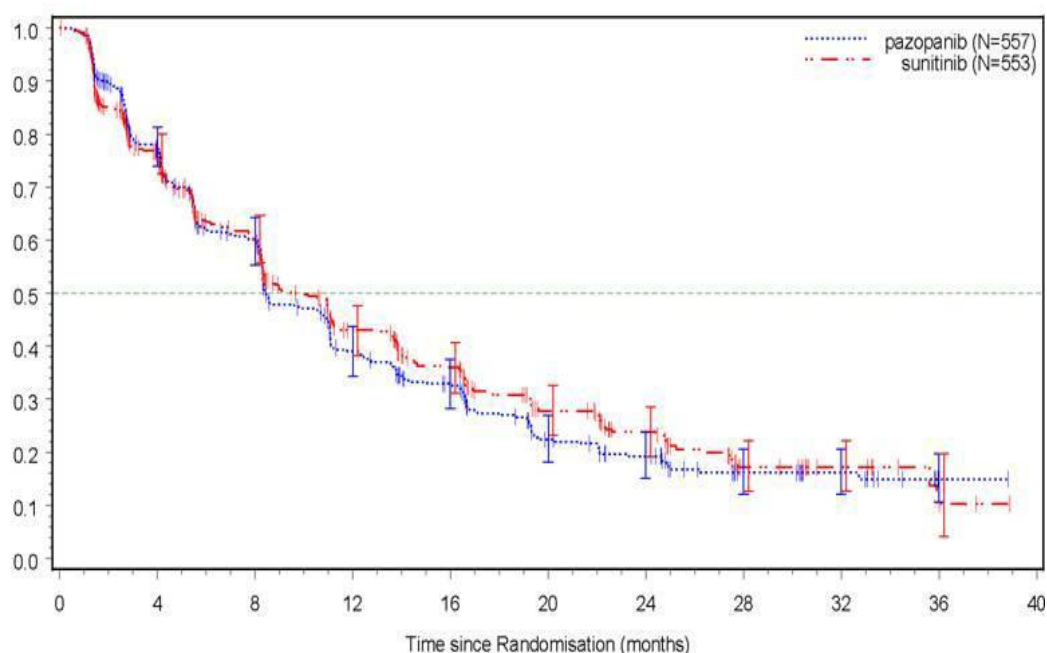
VEG108844 lahaq il-punt finali primarju tiegħu ta' PFS u wera li pazopanib ma kienx inferjuri għal sunitinib, peress li l-oġġla limitu ta' 95% CI għall-proporzjon ta' periklu kien inqas mill-marġini ta' nuqqas ta' inferjorità speċifikat fil-protokoll ta' 1.25. Riżultati globali tal-effikaċja huma miġbura fil-

qosor f' Tabella 5.

Tabella 5 Risultati globali tal-effikaċja (VEG108844)

Endpoint	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Globali			
Medjan (xhur) (95% CI)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8.3, 11.0)	1.047 (0.898, 1.220)
Sopravivenza Globali			
Medjan (xhur) (95% CI)	28.3 (26.0, 35.5)	29.1 (25.4, 33.1)	0.915 ^a (0.786, 1.065)
HR = proporzjon ta' periklu; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; ^a Valur $P = 0.245$ (2 naħat)			

Figura 4 Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni minn valutazzjoni indipendenti tal-popolazzjoni globali (VEG108844)



Twettqet analiżi tas-sottogrupp ta' PFS għal 20 fattur demografiku u ta' pronjożi. L-intervalli ta' kunfidenza ta' 95% għal kull sottogrupp jinkludu proporzjon ta' periklu ta' 1. Fl-iżgħar tlieta ta' dawn l-20 sottogrupp, l-istima tal-punt tal-proporzjon ta' periklu qabżet 1.25; jiġifieri, f'individwi li ma kellhomx nefrektomija minn qabel ($n = 186$, HR=1.403, 95% CI (0.955, 2.061)), LDH fil-linja bażi $>1.5 \times \text{ULN}$ ($n = 68$, HR=1.72, 95% CI (0.943, 3.139)), u MSKCC: riskju fqir ($n = 119$, HR=1.472, 95% CI (0.937, 2.313)).

Sarkoma tat-tessut l-artab (STS)

L-effikaċja u s-sigurtà u ta' pazopanib f' STS kienu evalwati fi studju piviali ta' Fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollat bil-placebo u b'aktar minn ċentru wieħed (VEG110727). Total ta' 369 pazjent b' STS avanzata kienu randomised biex jirċievu pazopanib 800 mg darba kuljum jew placebo. B'mod importanti, pazjenti b'sottotipi istoloġikament selettivi ta' STS biss thallew jipparteċipaw fl-istudju, għalhekk l-effikaċja u s-sigurtà ta' pazopanib jistgħu jiġu kkunsidrati biss bħala stabbiliti għal dawk is-sottogruppi ta' STS u kura b' pazopanib għandha tiġi ristretta għal sottogruppi ta' STS bħal dawn.

It-tipi ta' tumuri li ġejjin kienu eliġibbli:

Tumuri fibroblastiċi (fibrosarkoma fl-adulti, mixofibrosarkoma, fibrosarkoma sklerotizzanti tal-epitilju, tumuri malinni fibrużi solitarji), l-hekk imsejha fibroistoċitiċi (istoċitoma fibruża plejormorfika malinna [MFH], MFH taċ-ċellula ġiganta, MFH infjammatorja), lejomijosarkoma, tumuri glomus malinni, muskolu skelettriċi (rabdomijosarkoma pleomorfika u alveolari), vaskulari (emangjoendoteljoma tal-epitilju, anġjosarkoma), divrenzjar mhux ċert (sinovjali, tal-epitilju, alveolari tal-parti r-ratba, ċelluli ċari, taċ-ċelluli desmoplastiċi żgħar tondi, rabdojd ekstra renali, mesenkinoma malinna, PEComa, sarkoma intima), tumuri malinni tal-kisja tan-nervituri periferali, sarkomi tat-tessut l-artab mhux diffrenzjati u mhux speċifikati mod ieħor (NOS) u tipi oħra ta' sarkoma (mhux elenkat bħala mhux eliġibbli).

It-tipi tat-tumuri li ġejjin ma kienux eliġibbli:

Sarkoma adipoċitika (sottotipi kollha), kull rabdomijosarkoma li ma kinux alveolari jew plejormorfiċi, kondrosarkoma, osteosarkoma, tumuri ta' Ewing/tumuri primittivi newroektodermali (PNET), GIST, sarkoma dermofibromatosi protuberans, sarkoma infjammatorja mijofibroblastika, mesoteljoma malinna u tumuri mesodermali mħallta tal-utru.

Ta' min jinnota li pazjenti b' sarkoma adipoċitika kienu esklużi mill-istudju piviali ta' Fażi III peress li fi studju preliminari ta' fażi II (VEG20002), l-attività (PFS f' ġimgħa 12) osservata b' pazopanib f' sarkoma adipoċitika ma ssodisfatx ir-rata meħtieġa minn qabel biex tippermetti aktar ittestjar kliniku.

Kriterji prinċipali ta' eliġibilità oħra kienu: evidenza istoloġika ta' STS malinna ta' grad għolja jew intermedja u progressjoni tal-marda fi żmien 6 xhur wara terapija għall-marda metastatika, jew rikorrenza fi żmien 12-il xahar wara terapija (neo)-/awżiljarja.

Tmienja u disgħin fil-mija (98%) tal-individwi kienu rċevew doxorubicin qabel, 70% ifosfamide qabel, u 65% tal-individwi kienu rċevew mill-inqas tliet sustanzi kimoterapewtiċi jew aktar qabel ma ddahhlu fl-istudju.

Pazjenti kienu stratifikati skont il-fatturi tal-istat ta' prestazzjoni WHO (WHO PS) (0 jew 1) fil-linja bażi u n-numru ta' linji ta' terapija sistemika minn qabel għall-marda avanzata (0 jew 1 kontra 2+). F'kull grupp ta' kura, kien hemm perċentwal kemmxejn oghla ta' individwi fit-2+ linji ta' terapija sistemika minn qabel għall-marda avanzata (58% u 55%, rispettivament, għall-gruppi ta' kura bi placebo u b' pazopanib) meta mqabbel ma 0 jew 1 linji ta' terapija sistemika minn qabel (42% u 45% rispettivament għall-gruppi ta' kura bi placebo u pazopanib). It-tul medjan ta' visti ta' wara tal-individwi (definit bħala d-data ta' meta kienu randomised sad-data tal-aħħar kuntatt jew mewt) kien simili għaž-żewġ gruppi ta' kura (9.36 xahar għall-placebo [firxa 0.69 sa 23.0 xahar] u 10.04 xhur għal pazopanib [firxa 0.2 sa 24.3 xahar]).

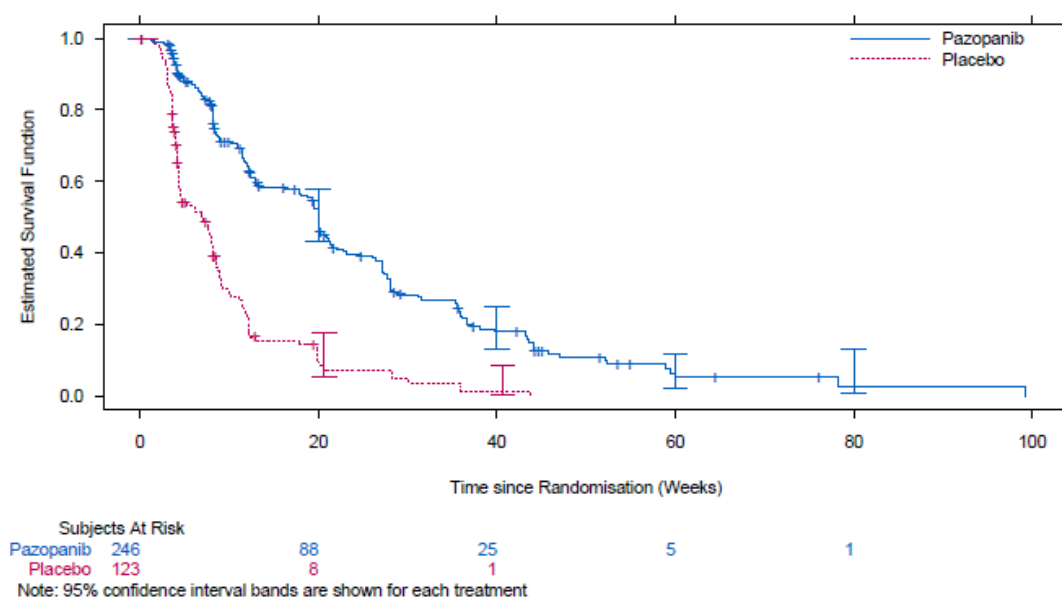
L-għan primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS evalwata minn analiżi radjoloġika indipendenti); il-miri sekondarji kienu jinkludu sopravivenza globali (OS), rata ta' rispons globali u tul ta' rispons.

Tabella 6 Riżultati tal-effikaċja globali f’STS permess ta’ valutazzjoni indipendenti (VEG110727)

Miri/popolazzjoni taht studju	Pazopanib	Plaċebo	HR (95% CI)	Valur p (b’żewġ naħat)
PFS				
ITT globali	N = 246	N = 123		
Medjan (ġimghat)	20.0	7.0	0.35 (0.26, 0.48)	<0.001
Lejomajosarkoma	N = 109	N = 49		
Medjan (ġimghat)	20.1	8.1	0.37 (0.23, 0.60)	<0.001
Sottogruppi ta’ sarkoma sinovjali	N = 25	N = 13		
Medjan (ġimghat)	17.9	4.1	0.43 (0.19, 0.98)	0.005
Sottogruppi oħra ta’ ‘STS’	N = 112	N = 61		
Medjan (ġimghat)	20.1	4.3	0.39 (0.25, 0.60)	<0.001
OS				
ITT globali	N = 246	N = 123		
Medjan (xhur)	12.6	10.7	0.87 (0.67, 1.12)	0.256
Lejomajosarkoma*	N = 109	N = 49		
Medjan (xhur)	16.7	14.1	0.84 (0.56, 1.26)	0.363
Sottogruppi ta’ sarkoma sinovjali*	N = 25	N = 13		
Medjan (xhur)	8.7	21.6	1.62 (0.79, 3.33)	0.115
Sottogruppi ta’ “STS oħra”*	N = 112	N = 61		
Medjan (xhur)	10.3	9.5	0.84 (0.59, 1.21)	0.325
Rata ta’ rispons (CR+PR)				
% (95% CI)	4 (2.3, 7.9)	0 (0.0, 3.0)		
Tul ta’ rispons				
Medjan (ġimghat) (95% CI)	38.9 (16.7, 40.0)			
HR = proporzjon ta’ periklu; ITT = intenzjoni li tikkura; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni; CR = rispons komplut; PR = rispons parzjali. OS = sopravivenza totali * Sopravivenza totali għas-sottogruppi istoloġiċi rispettivi ta’ STS (lejomajosarkoma, sarkoma sinovjali u STS “Oħra”) għandha tiġi interpretata b’attenzjoni minhabba n-numru żgħir ta’ individwi u intervalli to kunfidenza wiesgħa.				

Kien osservat titjib simili f’PFS ibbażat fuq valutazzjonijiet tal-investigatur fil-grupp ta’ pazopanib meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (fil-popolazzjoni globali ITT HR: 0.39; 95% CI, 0.30 sa 0.52, p <0.001).

Figura 5 Kurva Kaplan-Meier ghal Sopravivenza Minghajr Progressjoni f'STS minn Valutazzjoni Indipendenti għall-Popolazzjoni Globali (VEG110727)



Ma kienet osservata l-ebda differenza sinifikanti f'OS bejn iż-żewġ gruppi ta' kura fl-analiżi finali ta' OS li saret wara li sehew 76% (280/369) tal-avvenimenti (HR 0.87, 95% CI 0.67, 1.12 p=0.256).

Popolazzjoni pedjatrika

Twettaq studju f'Fazi I (ADVL0815) dwar pazopanib fost 44 pazjent pedjatriki b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattorji. L-għan ewlieni kien li jistharreg id-doża massima ttollerata (MTD), il-profil ta' sigurtà u l-proprietajiet farmakokinetiċi ta' pazopanib fit-tfal. Id-dewmien medju ta' espożizzjoni f'dan l-istudju kien ta' 3 xhur (1-23 xhur).

Twettaq studju f'Fazi III (PXP034X2203) dwar pazopanib fost 57 pazjent pedjatriki b'tumuri solidi refrattorji li jinkludu rabdomiosarkoma (N=12), sarkoma tat-tessut artab mhux rabdomiosarkoma (N=11), sarkoma Ewing/pPNET (N=10), osteosarkoma (N=10), newroblastoma (N=8) u epatoblastoma (N=6). L-istudju kien studju b'agent waħdieni, mhux ikkontrollat, open-label biex jiddetermina l-attività terapewtika ta' pazopanib fit-tfal u l-adolesxenti minn sena sa <18-il sena. Pazopanib ingħata kuljum b'hala pillola bid-doża ta' 450 mg/m²/doża jew b'hala sospensjoni orali ta' 225 mg/m²/doża. Id-doża massima kuljum permessa kienet ta' 800 mg għall-pillola u ta' 400 mg għas-suspensjoni orali. Id-dewmien medjan ta' espożizzjoni kien ta' 1.8 xhur (minn jum sa 29 xahar).

Ir-risultati għal dan l-istudju ma wrewx xi attività antitumurali qawwija fil-popolazzjoni pedjatrika rispettiva. Pazopanib għaldaqstant mhuwiex irrakkomandat għat-trattament ta' dawn it-tumuri fil-popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'Votrient f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' karċinoma tal-kilwa u tal-pelvi tal-kilwa (minbarra nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarkoma taċ-ċellula ċara, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kilwa u tumor rabdojd tal-kilwa) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti mill-halq ta' doża waħda ta' 800 mg pazopanib lil pazjenti b'tumuri solidi, ntlehqu konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (C_{max}) ta' madwar 19 ± 13 µg/ml wara medjan ta' 3.5 sigħat

(jvarjaw bejn 1.0-11.9 sigħat) u $AUC_{0-\infty}$ ta' madwar $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. L-ghoti ripetut ta' doži kuljum irriżulta f'żieda ta' bejn 1.23- għal 4-darbiet fl- AUC_{0-T} . Ma kien hemm l-ebda żieda konsistenti fil- AUC jew C_{max} b'doži ta' pazopanib 'il fuq minn 800 mg.

L-esponiment sistemiku lejn pazopanib jiżdied meta jingħata mal-ikel. L-ghoti ta' pazopanib ma' ikla b'hafna jew ftit xaham jirriżulta f'żieda ta' madwar 2-tejn fl- AUC u C_{max} . Għalhekk, pazopanib għandu jingħata tal-anqas sagħtejn wara l-ikel jew tal-anqas siegħa qabel l-ikel (ara sezzjoni 4.2).

L-ghotja ta' 400 mg Pazopanib b'hala pillola mfarrka żied l- $AUC_{(0-72)}$ b'46% u $c-C_{\text{max}}$ b' madwar 2-tejn iżjed u naqqas $t-t_{\text{max}}$ b' madwar sagħtejn meta mqabbel mal-ghoti ta' pillola shiħa. Dawn ir-riżultati jindikaw illi l-bijodisponibilità u r-rata ta' assorbiment mill-ħalq jiżdiedu wara l-ghoti tal-pillola mfarrka meta mqabbla mal-ghoti tal-pillola shiħa (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

L-irbit ta' pazopanib ma' proteina fil-plażma umana in vivo kien aktar minn 99% mingħajr l-ebda dipendenza tal-koncentrazzjoni 'il barra mill-firxa ta' bejn 1-10-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Studji In vitro jissuggerixxu li l-pazopanib huwa sustanza li fuqha jaġixxu l-P-gp u l-BCRP.

Bijotransformazzjoni

Riżultati minn studji in vitro urew li l-metaboliżmu ta' pazopanib huwa mgħejjun primarjament minn CYP3A4, b'kontribuzzjoni anqas minn CYP1A2 and CYP2C8. L-erba' metaboliti prinċipali ta' pazopanib huma responsabbli għal biss 6% tal-esponiment fil-plażma. Wieħed minn dawn il-metaboliti jstimula t-tkattir ta' ċelloli tal-endotilju tal-vina umbilika umana stimulat mill-VEGF bl-istess saħħa ta' dik ta' pazopanib, l-oħrajn huma 10- sa 20-darba inqas attivi. Għalhekk, l-attività ta' pazopanib hija dipendenti primarjament fuq l-esponiment lejn il-pazopanib innifso.

Eliminazzjoni

Pazopanib huwa eliminat bil-mod b'half-life medja ta' 30.9 sigħat wara l-ghoti tad-doża rakkomandata ta' 800 mg. L-eliminazzjoni hija prinċipalment mal-ippurgar b'eliminazzjoni renali li tammonta għal <4% tad-doża amministrata.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Riżultati jindikaw li inqas minn 4% ta' doża ta' pazopanib mogħtija mill-ħalq hija eliminata fl-awrina b'hala pazopanib u metaboliti. Riżultati minn mudellar farmakokinetiku ta' popolazzjoni, data minn sugġetti b'valuri CLCR linja baži li jvarjaw min 30.8 ml/min sa 150 ml/min) tindika illi l-indeboliment renali mhux mistenni li jħalli effett kliniku relevanti fuq il-farmakokinetika ta' pazopanib. L-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ f'pazjenti bit-tneħħija ta' creatinine oġħla minn 30 ml/min. Kawtela huwa rrikomandat f'pazjenti bi tneħħija ta' creatinine anqas minn 30 ml/min għax m'hemmx esperjenza ta' pazopanib f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Hafif

Il-medjan tas- C_{max} u l- $AUC_{(0-24)}$ ta' pazopanib fl-istat fiss f'pazjenti b'anormalitajiet ħfief fil-parametri tal-fwied (ddefiniti jew b'hala bilirubin normali u kwalunkwe grad ta' żieda fil-livell ta' ALT jew inkella b'hala żieda sa 1.5 x l-ULN fil-livell ta' bilirubin ikun xi jkun il-valur tal-ALT) wara għoti ta' 800 mg darba kuljum kien jixbah il-medjan f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (ara Tabella 7). 800 mg pazopanib darba kuljum hija d-doża rakkomandata f'pazjenti b'anormalitajiet ħfief fit-testijiet tas-serum tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Moderat

Id-doża massima ttollerata ta' pazopanib (MTD) f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (definit bhala elevazzjoni ta' bilirubin ta' $>1.5 \times$ sa $3 \times$ ULN indipendenti mill-valuri tal-ALT) kienet ta' 200 mg darba kuljum. Il-valuri medjana ta' C_{max} u $AUC_{(0-24)}$ fi stat fiss wara għoti ta' 200 mg pazopanib darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat kienu madwar 44% u 39%, rispettivament, tal-valuri medjana korrispondenti wara għoti ta' 800 mg darba kuljum f'pazjenti b'funzjoni epatika normali (ara Tabella 7).

Fuq bażi ta' dejta dwar is-sigurtà u t-tolerabilità, id-doża ta' pazopanib għandha titnaqqas għal 200 mg darba kuljum f'suġġetti b'indeboliment epatiku moderat (ara sezzjoni 4.2).

Sever

Il-valuri medjana ta' C_{max} u $AUC_{(0-24)}$ fi stat fiss wara għoti ta' 200 mg pazopanib darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever kienu madwar 18% u 15%, rispettivament, tal-valuri medjana korrispondenti wara għoti ta' 800 mg darba kuljum f'pazjenti b'funzjoni epatika normali. Ibbażat fuq esponiment imnaqqas u riserva epatika limitata pazopanib mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (definit bhala bilirubin totali $>3 \times$ ULN indipendenti minn kwalunkwe livell ta' ALT) (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 7 Farmakokinetika medjana ta' pazopanib fi stat fiss imkejla f'individwi b'indeboliment epatiku.

Grupp	Doża investigata	C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µgx hr/ml)	Doża rrakkomandata
Funzjoni epatika normali	800 mg OD	52.0 (17.1-85.7)	888.2 (345.5-1482)	800 mg OD
HI Hafif	800 mg OD	33.5 (11.3-104.2)	774.2 (214.7-2034.4)	800 mg OD
HI Moderat	200 mg OD	22.2 (4.2-32.9)	256.8 (65.7-487.7)	200 mg OD
HI Sever	200 mg OD	9.4 (2.4-24.3)	130.6 (46.9-473.2)	Mhux irrakkomandat
OD – darba kuljum				

Popolazzjoni pedjatrika

Wara li nghataw 225 mg/m² pazopanib (bhala sospensjoni orali) lil pazjenti pedjatriċi, il-parametri farmakokinetiċi (C_{max} , T_{max} u AUC) kienu jixbhu lil dawk irrappurtati qabel għall-pazjenti adulti ttrattati bi 800 mg pazopanib. Ir-riżultati ma indikaw l-ebda differenza qawwija fit-tnehhija ta' pazopanib, normalizzata fl-arja tas-superfiċje tal-gisem, bejn it-tfal u l-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil pri-kliniku ta' sigurtà ta' pazopanib kien assessjat fil-ġrieden, firien, fniek u xadini. Fi studji b'doži ripetuti fil-firien, effetti f'varjetà ta' tessuti (għadam, snien, l-għerq tad-dwiefer, organi riproduttivi, tessutiematologiċi, kliewi u frixa) jidhru relatati mal-farmakologija tal-inibizzjoni ta' VEGFR u/jew it-taħwid ta' VEGF signalling pathways, bl-aktar effetti jsehhu f'livelli ta' esponiment fil-plażma anqas minn dawk osservati fil-klinika. Effetti oħra osservati jinkludu tnaqqis fil-piz tal-gisem, dijareja, u/jew morbidità li kienu sekondarji għal effetti gastrointestinali lokali ikkawżati b'esponiment għoli lejn il-prodott mediċinali f'mukoza lokali (xadini) jew effetti farmakologiċi (ġrieden). Leżjonijiet epatiċi proliferattivi (foki eżinofili u adenoma) dehru f'ġrieden femminili f'esponimenti ta' 2.5 darbiet aktar minn l-esponiment uman fuq bażi ta' AUC.

Fi studji dwar tossiċità fiż-zagħżagħ, fejn firien qabel infatmu ingħataw doża minn jum 9 wara t-twelid sa jum 14 wara t-twelid, pazopanib ikkawża fatalitajiet u tkabbir mhux normali tal-organi/maturazzjoni fil-kilwa, pulmun, fwied u qalb, b'doża ta' madwar 0.1 darbiet l-esponiment kliniku ibbażat fuq l-AUC f'adulti umani. Meta firien wara li nfatmu ingħataw doża minn jum 21 wara t-twelid sa jum 62 wara t-twelid, sejbiet tossikologiċi kienu simili għal dawk f'firien adulti

b'esponimenti komparabbli. Pazjenti pedjatriċi umani għandhom riskju akbar ta' effetti fl-għadam u snien meta mqabbla mal-adulti, peress li dawn il-bidliet, inkluż inibizzjoni tat-tkabbir (riġlejn u dirgħajn mqassra), għadam fragli u immudellar mill-ġdid tas-snien, kienu preżenti f'firien ta' età żgħira b'doża ta' ≥ 10 mg/kg/kuljum (ekwivalenti għal madwar 0.1-0.2 darbiet l-esponiment kliniku ibbażat fuq l-AUC f'adulti umani) (ara sezzjoni 4.4).

Effetti riproduttivi, ta' fertilità u teratoġeniċi

Pazopanib ġie muri li huwa embrijotossiku u teratoġeniku meta amministrat lill-ġrieden u fniek f'esponimenti ta' iżjed minn 300-darba inqas mill-esponiment uman (ibbażat fuq AUC). Effetti inkludew tnaqqis fil-fertilità femminili, żiediet fit-telf qabel u wara l-implantazzjoni, riassorbimenti bikrija, mewt embrijonali, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, u formazzjoni difettuża kardjovaskulari. Corpora lutea mnaqqsa, żiediet fiċ-ċisti u atrofiya ovarja ġew ukoll innutati fl-annimali gerriema. Fi studju ta' fertilità f'firien maskili, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew fertilità, imma ġie nnotat tnaqqis fil-piż testikulari u tal-epididimi b'tnaqqis fir-rata tal-produzzjoni tal-isperma, mobilità tal-isperma u l-konċentrazzjoni tal-isperma fit-testikoli u l-epididimu osservati f'esponimenti ta' 0.3 darbiet ta' esponiment uman ibbażat fuq AUC.

Ġenotossicità

Pazopanib ma kkawżax hsara ġenetika meta ġie ttestjat f'assaġġi ġenotossiċi (assaġġ Ames, assaġġ tal-peripheral lymphocyte chromosome aberration tal-bniedem u l-mikronukleju *in vivo* tal-far). Intermedjarju sintetiku fil-manifattura ta' pazopanib, li huwa wkoll preżenti fis-sustanza finali tad-droga f'ammonti żgħar, ma kienx mutatoġeniku fl-assaġġ Ames imma kien ġenotossiku fl-assaġġ tal-linfoma tal-ġurdien u fl-assaġġ *in vivo* tal-mikronukleju tal-ġurdien.

Karċinoġeniċità

Fi studji ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità relatata ma' pazopanib, kien hemm żieda fl-għadd ta' adenomi tal-fwied innotati fil-ġrieden u adenokarċinomi duwodenali fil-firien. Abbażi tal-patoġenesi u tal-mekkaniżmi speċifiċi għall-annimali gerriema li rriżultaw minn dawn is-sejbiet, dawn ma jittqisux rappreżentattivi ta' żieda fir-riskju karċinoġeniku għall-pazjenti li jiehdu pazopanib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Votrient 200 mg pilloli miksija b'rita

Il-qalba tal-pillola

Magnesium stearate

Microcrystalline cellulose

Povidone (K30)

Sodium starch glycolate

Il-kisi tal-pillola

Hypromellose

Iron oxide red (E172)

Macrogol 400

Polysorbate 80

Titanium dioxide (E171)

Votrient 400 mg pilloli miksija b'rita

Il-qalba tal-pillola

Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Povidone (K30)
Sodium starch glycolate

Il-kisi tal-pillola

Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Votrient 200 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken ta' HDPE b'tapp tal-polypropylene li mhux aċċessibbli għat-tfal, li fihom jew 30 jew 90 pillola.

Votrient 400 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken ta' HDPE b'tapp tal-polypropylene li mhux aċċessibbli għat-tfal, li fihom jew 30 jew 60 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar ieħor

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Votrient 200 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Ġunju 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 08 Jannar 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-
PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA – 200 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Votrient 200 mg pilloli miksijin b'rita
pazopanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg pazopanib (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

votrient 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 200 mg pilloli miksijin b’rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Votrient 200 mg pilloli miksijin b’rita
pazopanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg pazopanib (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/628/001

30 pillola miksija b'rita

EU/1/10/628/002

90 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA – 400 mg pilloli miksijin b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Votrient 400 mg pilloli miksijin b'rita
pazopanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 400 mg pazopanib (bħala hydrochloride),

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

votrient 400 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN – 400 mg pilloli miksijin b’rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Votrient 400 mg pilloli miksijin b’rita
pazopanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 400 mg pazopanib (bħala hydrochloride).

3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

60 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta’ taghrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/628/003

30 pillola miksija b'rita

EU/1/10/628/004

60 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Votrient 200 mg pilloli miksijin b'rita

Votrient 400 mg pilloli miksijin b'rita

pazopanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Votrient u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Votrient
3. Kif għandek tiehu Votrient
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Votrient
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Votrient u għalxiex jintuża

Votrient huwa tip ta' medicina msejja inibitur ta' protein kinase. Taħdem billi timpedixxi l-attività ta' proteini li jiehdu sehem fit-tkabbir u t-tixrid ta' ċelloli tal-kanċer.

Votrient jintuża fl-adulti biex jikkura:

- kanċer tal-kliwi li huwa avanzat jew li nfirex f'organi oħrajn.
- ċertu forom ta' sarkoma tat-tessut l-artab, li hija tip ta' kanċer li jaffettwa t-tessuti ta' support tal-ġisem. Jista' jsehh fil-muskoli, kanali tad-demem, tessut tax-xaħam jew tessuti oħra li jissapportjaw, jinstabu madwar u jipproteġu l-organi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Votrient

Tihux Votrient

- **jekk inti allergiku** għal pazopanib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk taħseb li dan jgħodd għalik **iċċekkja mat-tabib tiegħek.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib qabel tiehu Votrient:

- jekk għandek **mard tal-qalb.**
- jekk għandek **mard tal-fwied.**
- jekk kellek **insuffiċjenza tal-qalb jew attakk tal-qalb.**
- jekk kellek **kollass ta' pulmun.**
- jekk kellek problemi ta' **fsada, emboli tad-demem, jew tidjiq ta' l-arterji.**
- jekk kellek **problemi fl-istonku jew l-imsaren** bħal *perforazzjoni* (toqba) jew *fistula* (passaġġi abnormali li jiffurmaw bejn partijiet tal-musrana).
- jekk għandek **problemi bit-tirojde.**

- jekk għandek problemi bil-**funzjoni tal-kliewi** tiegħek.
- jekk għandek jew kellek **anewriżmu** (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk Votrient hux tajjeb għalik. Għandu mnejn ikollok b'żonn **testijiet oħra** biex tiċċekkja jekk il-kliewi, qalbek u l-fwied humiex qed jaħdmu sew.

Pressjoni għolja tad-demmm u Votrient

Votrient jista' jgħollilek il-pressjoni tad-demmm. Il-pressjoni tad-demmm tiegħek għandha tkun iċċekkjata qabel ma tiehu Votrient u waqt li qed tohodha. Jekk għandek pressjoni tad-demmm għolja tingħata mediċini oħra sabiex tnaqqasha.

- **Għid lit-tabib tiegħek** jekk għandek il-pressjoni tad-demmm għolja.

Jekk ser tagħmel operazzjoni

It-tabib tiegħek iwaqqaf il-Votrient tal-anqas sebat ijiem qabel l-operazzjoni tiegħek għax jista' jaffettwa l-fejtan tal-ferita. It-trattament tiegħek jerga' jinbeda meta l-ferita tkun fieqet sew.

Kundizzjonijiet li trid toqgħod attent għalihom

Votrient jista' jiggrava xi kundizzjonijiet jew jikkawża effetti sekondarji serji. Għandek toqgħod attent għal ċertu sintomi waqt li qed tiehu Votrient biex tnaqqas ir-riskju ta' xi problemi. Ara **sezzjoni 4**.

Tfal u adolexxenti

Votrient mhux irrakkomandat għal persuni b'età inqas minn 18-il sena. Għad mhux magħruf kemm jaħdem tajjeb f'dan il-grupp ta' età. Barra minn hekk m'għandux jintuza fi tfal iżgħar minn sentejn minhabba tħassib dwar is-sigurtà.

Mediċini oħra u Votrient

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini tal-ħxejjex u mediċini oħra li xtrajt mingħajr riċetta.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Votrient jew iżidu l-possibbiltà li jkollok effetti sekondarji. Votrient jista' wkoll jaffettwa kif jaħdmu xi mediċini oħrajn. Dawn jinkludu:

- clarithromycin, ketoconazole, itraconazole, rifampicin, telithromycin, voriconazole (użati għal **kura tal-infezzjonijiet**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (użati għall-**kura tal-HIV**).
- nefazodone (użati għall-**kura tad-depressjoni**).
- simvastatin u possibbilment statins oħra (użati biex jikkuraw **livelli għolja ta' kolesterol**).
- mediċini li **jnaqqsu l-aċidu fl-istonku**. It-tip ta' mediċina li inti qieghed/da tiehu biex tnaqqas l-aċidu fl-istonku tiegħek (eż. impeditur tal-pompa tal-proton, antagonisti tar-riċettur H₂ jew mediċini kontra l-aċidu) jistgħu jaffettwaw il-mod li bih jittiehed Votrient. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek għal parir.

Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu xi wħud minn dawn.

Votrient ma' ikel u xorb

Tiehux Votrient mal-ikel, għax jaffettwa l-mod kif tiġi assorbita l-mediċina. Ħudu tal-anqas sagħtejn wara l-ikel jew siegħa qabel ikla (ara sezzjoni 3).

Tixrobx meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu trattament b'Votrient għax dan jista' jżid iċ-ċans ta' effetti sekondarji.

Tqala, treddigh u fertilità

Votrient mhuwiex irrakkomandat jekk inti tqila. L-effett ta' Votrient matul it-tqala mhuwiex magħruf.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila** jew qed tippjana li tinqabad tqila
- **Uża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni** waqt li qed tiehu Votrient, u mill-inqas għal gimghatejn wara, sabiex ma tinqabadx tqila
- **Jekk tinqabad tqila waqt it-trattament** b'Votrient, għid lit-tabib tiegħek

Treddax waqt li qed tiehu Votrient. Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti f' Votrient jgħaddux għal gol-halib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Pazjenti rġiel (inkluż dawk li għamlu vażektomija) li s-sieħba tagħhom hi tqila jew tista' toħroġ tqila (inkluż dawk li jużaw mezzi oħrajn ta' kontraċezzjoni) għandhom jużaw kondoms waqt li jkollhom x'jaqsmu sesswalment huma u jiehdu Votrient u għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

Il-fertilità tista' tkun affettwata minn kura b' Votrient. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Votrient jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw l-abbiltà tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

- Għandek tevita li ssuq jew thaddem magni jekk thossok sturdut, għajjen jew mitluq, jew jekk thoss nuqqas ta' enerġija.

Votrient fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Votrient

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża li ssoltu tingħata hija 800 mg meħudin darba kuljum. Id-doża tista' tittiehed bħala 2 pilloli ta' 400 mg jew bħala 4 pilloli ta' 200 mg. Id-doża ta' 800 mg darba meħuda kuljum hija id-doża massima kuljum. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn inaqaslek id-doża jekk ikollok effetti sekondarji.

Meta għandek tiehu

Tieħux Votrient mal-ikel. Ħudu tal-anqas sagħtejn wara l-ikel, jew siegħa qabel l-ikel.

Per eżempju, tista' tieħdu sagħtejn wara l-ikel ta' filgħodu jew siegħa qabel l-ikla ta' nofsinhar. Ħu l-Votrient madwar l-istess hin kuljum.

Ibla l-pilloli shah mal-ilma, waħda wara l-oħra. Tkissirx jew tfarrakx il-pilloli għax dan jaffettwa l-mod kif il-medicina hija assorbita u jista' jżid iċ-ċans ta' effetti sekondarji.

Jekk tiehu Votrient aktar milli suppost

Jekk tiehu iżjed pilloli milli suppost, **kellem tabib jew spiżjar** għall-parir. Jekk hu possibli, urihom il-pakkett, jew dan il-fuljett.

Jekk tinsa tiehu Votrient

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu. Ħu biss id-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.

Twqqafx Votrient mingħajr parir

Ħu Votrient għal tul ta' żmien kif jgħidlek it-tabib tiegħek. Tiqafx sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji possibbli

Nefha fil-mohħ (sindrome tal-lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli)

F'okkażjonijiet rari Votrient jista' jikkawża nefha fil-mohħ, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Is-sintomi jinkludu:

- telf tal-kelma
- tibdil fil-vista
- aċċessjonijiet
- konfużjoni
- pressjoni tad-demm għolja

Ieqaf hu Votrient u fittex għajnuna medika immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi, jew jekk ikollok uġiġh ta' ras akkumpanjat b'xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Kriżi ipertensiva (żieda f'daqqa u severa fil-pressjoni tad-demm)

Votrient xi kultant jista' jikkawża żieda f'daqqa u severa fil-pressjoni tad-demm. Din hija magħrufa bħala kriżi ipertensiva. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-pressjoni tad-demm tiegħek waqt li tkun qed tiehu Votrient. Is-sinjali u s-sintomi ta' kriżi ipertensiva jistgħu jinkludu:

- uġiġh sever fis-sider
- uġiġh ta' ras qawwi
- vista mċajpra
- konfużjoni
- nawsja
- rimettar
- ansjetà qawwija
- qtugħ ta' nifs
- puplesiji (attakki)
- ħass ħażin

Ieqaf hu Votrient u fittex għajnuna medika immedjatament jekk tiżviluppa kriżi ipertensiva.

Kundizzjonijiet tal-qalb

Ir-riskji ta' dawn il-problemi jistgħu jkunu oġġla għal persuni li għandhom problema tal-qalb eżistenti, jew li qed jieħdu mediċini oħra. Inti se tiġi ċċekkjat għal kwalunkwe problema tal-qalb waqt li tkun qed tiehu Votrient.

Disfunzjoni tal-qalb/insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb

Votrient jista' jaffettwa kemm il-pompi tal-qalb tiegħek jew jista' jżid il-probabbiltà li jkollok attakk tal-qalb. Is-sinjali u s-sintomi jinkludu:

- taħbit tal-qalb irregolari jew mġaġġel
- tferfir mġaġġel tal-qalb tiegħek
- ħass ħażin
- uġiġh jew pressjoni fis-sider
- uġiġh f'idejk, dahrek, għonqok jew ix-xedak tiegħek
- qtugħ ta' nifs
- nefha f'riġlejk

Fittex għajnuna medika immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Tibdil fir-ritmu tal-qalb (titwil tal-QT)

Votrient jista' jaffettwa t-taħbit tal-qalb li f'xi nies jista' ji-viluppa f'kundizzjoni tal-qalb potenzjalment serja magħrufa bħala torsade de pointes. Dan jista' jirriżulta f'taħbit tal-qalb mgħaġġel ħafna li jikkawża telf f'daqqa ta' koxjenza.

Għid it-tabib tiegħek jekk tinduna b'xi tibdil **mhux tas-soltu fit-taħbit ta' qalbek**, bħal taħbit jgħaġġel wisq jew bil-mod wisq.

Puplesija

Votrient jista' jżid il-probabbiltà tiegħek li jkollok puplesija. Is-sinjali u s-sintomi ta' puplesija jistgħu jinkludu:

- tneimnim jew dgħjufija fuq naħa waħda ta' ġismek
- diffikultà biex titkellem
- uġiġħ ta' ras
- sturdament

Fittex għajna medika immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Fsada

Votrient jista' jikkawża fsada severa fis-sistema digestiva (bħal l-istonku, l-esofagu, ir-rektum jew il-musrana), jew fil-pulmuni, kliwi, ħalq, vagina u moħħ, għalkemm dan mhux komuni. Sintomi jinkludu:

- fsada fil-ħmieġ jew ħmieġ iswed
- fsada fl-awrina
- uġieġħ fl-istonku
- tiŕġhol jew tirremetti d-demm

Fittex għajna medika immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Perforazzjoni u fistula

Votrient jista' jikkawża tiċrita (perforazzjoni) fl-istonku jew il-ħajt intestinali tiegħek jew l-iżvilupp ta' konnessjoni anormali bejn żewġ partijiet tal-passaġġ digestiv tiegħek (fistula). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġħ qawwi fl-istonku
- nawsja u/jew rimettar
- deni
- żvilupp ta' toqba (perforazzjoni) fl-istonku, fl-intestini jew fl-imsaren li minnhom toħroġ materja bid-demm jew b'riħa tintenn

Fittex għajna medika immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Problemi tal-fwied

Votrient jista' jikkawża problemi bil-fwied tiegħek li jistgħu jiżviluppaw f'kundizzjonijiet serji bħal disfunzjoni tal-fwied u insuffiċjenza tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-enzimi tal-fwied tiegħek waqt li tkun qed tiehu Votrient. Is-sinjali li l-fwied tiegħek jaf mhux qed jaħdem kif suppost jistgħu jinkludu:

- sfurija tal-ġilda tiegħek jew l-abjad ta' għajnejk (suffejra)
- awrina skura
- gheja
- nawsja
- rimettar
- nuqqas ta' aptit
- uġiġħ lejn in-naħa tal-lemin tal-istonku tiegħek (addome)
- titbengel faċilment

Fittex għajna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Emboli tad-demmm

Trombozi profonda tal-vini (Deep vein thrombosis - DVT) u emboliżmu pulmonari

Votrient jista' jikkawża emboli tad-demmm fil-vini tiegħek, speċjalment f'riġlejk (trombozi profunda tal-vini jew DVT), li jistgħu wkoll jaslu sal-pulmun tiegħek (emboliżmu pulmonari). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġħ qawwi fis-sider
- qtugħ ta' nifs
- teħid tan-nifs mgħaġġel
- uġiġħ f'riġlejk
- nefha f'dirgħajk u f'idejk jew f'riġlejk u f'saqajk

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

Votrient jista' jikkawża emboli tad-demmm fil-vini tad-demmm żgħar fil-kliewi u l-mohħ akkumpanjati minn tnaqqis fiċ-ċelloli ħomor tad-demmm u ċ-ċelloli involuti fil-koagulazzjoni (mikroangjopatija trombotika, TMA). Is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- titbengel faċilment
- pressjoni għolja tad-demmm
- deni
- konfużjoni
- ngħas
- puplesiji (attakki)
- tnaqqis fil-produzzjoni tal-awrina

Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Sindrome ta' lisi tat-tumur

Votrient jista' jikkawża tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer li jwassal għal sindrome ta' lisi tat-tumur, u f'xi persuni dan jista' jkun fatali. Is-sintomi jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb irregolari, attakki ta' puplesija (aċċessjonijiet), konfużjoni, bughawwieġ jew spażmi fil-muskoli, jew tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina. **Fittex għajnuna medika minnufih** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Infezzjonijiet

L-infezzjonijiet li jseħħu waqt li tkun qed tieħu Votrient jistgħu jsiru serji. Is-sintomi ta' infezzjonijiet jistgħu jinkludu:

- deni
- sintomi qishom tal-influenza bħal sogħla, gheja u uġiġħ fil-ġisem li jibqgħu jippersistu
- qtugħ ta' nifs u/jew tħarhir
- uġiġħ meta tgħaddi l-awrina
- qtugħ, brix jew feriti li huma ħomor, jaharqu, minfuħa jew bl-uġiġħ

Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Infjammazzjoni tal-pulmun

Votrient f'xi okkażjonijiet rari jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun (marda interstizjali tal-pulmun, pnemonite), li f'xi persuni tista' tkun fatali. Is-sintomi jinkludu qtugħ ta' nifs jew sogħla li jibqgħu jippersistu. Inti ser tiġi ċċekkjat/a għal xi problemi fil-pulmun waqt li tkun qed tieħu Votrient.

Fittex għajnuna medika immedjatament jekk jkollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Problemi tat-tirojde

Votrient jista' jnaqqas l-ammont ta' ormun tat-tirojde prodott f'ġismek. Dan jista' jirriżulta f'żieda fil-piż u gheja. Inti se tiġi ċċekkjat għal-livell ta' ormon tat-tirojde waqt li qed tieħu Votrient.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota żieda sinifikanti fil-piż jew gheja.

Viżta mċajpra jew indebolita

Votrient jista' jikkawża separazzjoni jew tiċrita tar-rita tal-parti ta' wara tal-ġajin (stakkament jew tiċrita retinali). Dan jista' jirriżulta f'viżta mċajpra jew indebolita.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi tibdil fil-viżta tiegħek.

Effetti sekondarji possibbli (inkluzi effetti sekondarji serji possibbli taht il-kategorija ta' frekwenza rilevanti).

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw iżjed minn persuna 1 f'kull 10):

- pressjoni gholja
- dijareja
- stonku mhawwad (nawzja u remettar)
- ugih fl-istonku
- nuqqas ta' aptit
- telf ta' piz
- disturbi fit-toghma jew telf ta' toghma
- halq juggha
- ugih ta' ras
- ugih tat-tumur
- nuqqas ta' energija, thossok dghajjed jew ghajjen
- tibdil fil-kulur tax-xaghar
- telf jew heffa ta' xaghar mhux tas-soltu
- telf tal-pigmentazzjoni tal-gilda
- raxx fil-gilda. li possibbilment jinvolti tqaxxir tal-gilda
- hmura u nefha tal-pali tal-idejn jew il-qiegħ tas-saqajn

Ghid lit-tabib jew l-ispizjar tieghek jekk tibda thoss xi effetti minn dawn.

Effetti sekondarji komuni hafna li jistghu jidhru fit-testijiet tad-demmm jew tal-awrina:

- zieda fl-enzimi tal-fwied
- tnaqqis fl-albumina fid-demmm
- proteina fl-awrina
- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demmm (celluli li jghinu d-demmm jagħqad)
- tnaqqis fin-numru ta' celluli bojod tad-demmm

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- indigestjoni, distenzjoni, gass
- fsada fl-immieher
- halq xott jew ulceri fil-halq
- infezzjonijiet
- hedla abnormali
- diffikultà biex torqod
- ugih fis-sider, qtugh ta' nifs, ugih fir-riglejn, u nefha fir-riglejn/saqajn. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fil-gisem tieghek (tromboembolizmu). Jekk l-embolu jinqala', jista' jmur għal ġol-pulmun tieghek, u dan jista' jkun ta' periklu għal hajja jew saħansitra fatali.
- il-qalb issir inqas effettiva biex tippompja d-demmm madwar il-gisem (disfunzjoni kardijaka)
- taħbit tal-qalb bil-mod
- fsada fil-halq, rektum jew pulmun
- sturdament
- vista mċajpra
- fwawar
- nefha fil-wicċ, idejn, għekiesi, saqajn, jew tebqet il-ghajn
- tnmnin, dgħjufija fl-idejn, dirghajn, riglejn, jew saqajn jew jinħassu mtarraxin
- disturbi fil-gilda, hmura, ħakk, gilda niexfa
- disturbi fid-dwiefer
- sensazzjoni ta' ħruq, tingiż, ħakk jew tnmnim fil-gilda
- sensazzjoni ta' bard, flimkien ma' tregħid
- għaraq eċċessiv
- deidratazzjoni
- ugih fil-muskoli, gogi, tendons jew fis-sider, spażmu tal-muskoli
- telf tal-vuċi
- qtugh ta' nifs
- sogħla

- tisgħol u ttella' d-demm
- sulluzzu
- kollas tal-pulmun bl-arja tinqabad fl-ispazju bejn il-pumun u s-sider, hafna drabi tikkawża qtugħ ta' nifs (*pneumothorax*)

Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk xi wiehed minn dawn l-effetti jdejqek hafna.

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm u l-awrina:

- attività mnaqqsa tal-glandula tirojde
- funzjoni abnormali tal-fwied
- zieda fil-bilirubin (sustanza prodotta mill-fwied)
- zieda fil-lipase (enzimu involut fid-digestjoni)
- zieda fil-creatinine (sustanza msawra fil-muskoli)
- tibdil fil-livelli ta' kimiċi differenti oħra/enżimi fid-demmm. It-tabib tiegħek javżak bir-riżultati tat-testijiet tad-demmm

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- puplesija
- waqgħa temporanja fil-provvista tad-demmm lejn il-moħħ (attakk iskemiku temporanju)
- interruzzjoni fil-provvista ta' demmm lejn parti tal-qalb jew attakk tal-qalb (infart mijokardjali)
- interruzzjoni parzjali fil-provvista tad-demmm lejn parti tal-qalb (iskemija mijokardjali)
- emboli tad-demmm akkompanjati bi tnaqqis fiċ-ċelloli tad-demmm ħomor u ċelloli involuti fl-għaqd (mikroangjopatija trombotika, TMA). Dawn jistgħu jagħmlu ħsara lil organi bħall-moħħ u l-kliwi
- zieda fin-numru taċ-ċelloli ħomor tad-demmm
- qtugħ ta' nifs f'daqqa, speċjalment meta jkun ma' ugiġh qawwi fis-sider u/jew ma' nifs qawwi (emboliżmu fil-pulmun)
- fsada severa fis-sistema digestiva (bħall-istonku, l-esofagu jew il-musrana) jew fil-kliwi, vaġina u moħħ
- disturbi fir-ritmu tal-qalb (titwil tal-intervall QT)
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew musrana
- passaġġi abnormali li jiffurmaw bejn partijiet fil-musrana (fistula)
- perjodi menstrwali qawwjin jew irregolari
- zieda qawwija f'daqqa fil-pressjoni tad-demmm (kriżi ipertensiva)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- fwied iffjammat, jew mhux qed jaħdem sew, jew mħassar
- ġilda safra jew l-abjad tal-ġhajnejn jisfar (suffejra)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-kavità abdominali (peritonite)
- imnieher iqattar
- raxx li jista' jkun bil-ħakk jew iffjammat (tiek mal-ġilda jew mtellgħin jew nfafet)
- ippurgar iżjed frekwenti
- aktar sensitività tal-ġilda għad-dawl tax-xemx
- tnaqqis fis-sensazzjoni jew sensitività, speċjalment fil-ġilda
- ferita fil-ġilda li ma tfieqx (ulċera fil-ġilda)

Reazzjonijiet avversi rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn 1,000 persuna):

- infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- sindrome ta' lisi tat-tumur li jirriżulta minn tkissir mghaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer
- insuffiċjenza tal-fwied

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew **lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek**. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Votrient

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Votrient

- Is-sustanza attiva hija pazopanib (bħala hydrochloride).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Votrient 200 mg fiha 200 mg pazopanib.
- Kull pillola miksija b'rita ta' Votrient 400 mg fiha 400 mg pazopanib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fil-pilloli tal-200mg u tal-400 mg huma: hypromellose, macrogol 400, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 80, povidone (K30), sodium starch glycolate, titanium dioxide (E171). Il-pilloli tal-200 mg għandhom ukoll iron oxide red (E172)

Kif jidher Votrient u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita ta' Votrient 200 mg huma forma ta' kapsula, roża, b' "GS JT" imnaqqxa fuq naha waħda. Jiġu fi flieken ta' 30 jew 90 pillola.

Il-pilloli miksijin b'rita ta' Votrient 400 mg huma forma ta' kapsula, bojod, b' "GS UHL" imnaqqxa fuq naha waħda. Jiġu fi flieken ta' 30 jew 60 pillola.

Mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew tad-dożi kollha jistgħu jinstabu fil-pajjiż tieghek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntatja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>