

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Votrient 200 mg filmom obalené tablety
Votrient 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg pazopanibu (vo forme hydrochloridu).

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg pazopanibu (vo forme hydrochloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

Podlhovastá ružová filmom obalená tableta s označením GS JT na jednej strane.

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

Podlhovastá biela filmom obalená tableta s označením GS UHL na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Votrient je indikovaný dospelým ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z obličkových buniek (*renal cell carcinoma*, RCC) a pacientom s pokročilým ochorením po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

Sarkóm mäkkých tkanív (STS)

Votrient je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s vybranými podtypmi pokročilého sarkómu mäkkých tkanív (*soft tissue sarcoma*, STS), ktorí v predchádzajúcom období podstúpili chemoterapiu metastatického ochorenia alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu 12 mesiacov po (neo)adjuvantnej liečbe.

Účinnosť a bezpečnosť boli stanovené len pri určitých histologických podtypoch STS (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Votrientom má začať len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka pazopanibu na liečbu RCC alebo STS je 800 mg jedenkrát denne.

Úprava dávky

Dávka sa má upravovať (znižovať alebo zvyšovať) postupným znižovaním alebo zvyšovaním o 200 mg prírastky, a to na základe individuálnej znášanlivosti liečby, aby bolo možné zvládnuť nežiaduce reakcie. Dávka pazopanibu nemá prekročiť 800 mg.

Pediatrická populácia

Pazopanib sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky kvôli bezpečnostným obavám týkajúcich sa rastu a zrenia orgánov (pozri časti 4.4 a 5.3).

Bezpečnosť a účinnosť pazopanibu u detí vo veku od 2 do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití pazopanibu u pacientov vo veku 65 rokov a starších. V štúdiách RCC s pazopanibom sa medzi jedincami vo veku aspoň 65 rokov a mladšími jedincami nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti pazopanibu. V klinickej praxi sa medzi staršími a mladšími pacientami nezistili rozdiely v odpovedi na liečbu, ale u niektorých starších pacientov sa nedá vylúčiť vyššia citlivosť na liek.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku pazopanibu, keďže obličkami sa vylučuje malé množstvo pazopanibu a jeho metabolitov (pozri časť 5.2). U pacientov s klírensom kreatinínu nad 30 ml/min preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min sa odporúča opatrnosť, keďže v tejto skupine pacientov nie sú skúsenosti s podávaním pazopanibu.

Porucha funkcie pečene

Odporúčania pre dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie pečene vychádzajú z farmakokinetických štúdií pazopanibu u pacientov s rôznymi stupňami hepatálnej dysfunkcie (pozri časť 5.2). Pred začiatkom a počas liečby pazopanibom majú všetci pacienti podstúpiť funkčné vyšetrenie pečene, aby sa stanovilo, či majú poruchu funkcie pečene (pozri časť 4.4). Pacientom s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania znášanlivosti. 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (definovanými buď ako referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) akéhokoľvek stupňa alebo ako zvýšenie hodnôt bilirubínu ($> 35\%$ priamy (nekonjugovaný) bilirubín) až na 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN) bez ohľadu na hodnotu ALT). Pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako zvýšenie hodnôt bilirubínu na $> 1,5$ -násobok až 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) sa odporúča znížená dávka pazopanibu 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pazopanib sa neodporúča pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako hodnota celkového bilirubínu > 3 -násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT).

Monitorovanie funkcie pečene a úprava dávky u pacientov s hepatotoxicitou vyvolanou liekom, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Pazopanib je na perorálne použitie. Užíva sa bez jedla, a to aspoň hodinu pred alebo dve hodiny po jedle (pozri časť 5.2). Filmom obalené tablety sa užívajú celé spolu s vodou a nesmú sa lámať ani drviť (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na pečeň

Pri podávaní pazopanibu boli hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane smrteľných prípadov). Pacientom s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania. 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (buď referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt ALT akéhokoľvek stupňa alebo zvýšenie hodnôt bilirubínu až na 1,5-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT). Pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (zvýšenie hodnôt bilirubínu na > 1,5-násobok až 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) sa odporúča znížená dávka pazopanibu 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2 a 5.2). Pazopanib sa neodporúča pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto pacientov je expozícia pazopanibu pri 200 mg dávke výrazne znížená, hoci je vysoko premenlivá, s hodnotami považovanými za nedostatočné na dosiahnutie klinicky významného účinku.

V klinických štúdiách s pazopanibom bolo pozorované zvýšenie hodnôt sérových transamináz (ALT, aspartátaminotransferázy [AST]) a bilirubínu (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov bolo hlásené iba zvýšenie hodnôt ALT a AST, bez sprievodného zvýšenia hodnôt alkalickéj fosfatázy alebo bilirubínu. Pacienti vo veku nad 60 rokov môžu mať vyššie riziko mierneho (> 3-násobok ULN) až závažného (> 8-násobok ULN) zvýšenia hodnoty ALT. Pacienti, ktorí sú nositeľmi alely HLA -B*57:01, majú tiež vyššie riziko zvýšenia hodnôt ALT súvisiace s pazopanibom. U všetkých pacientov užívajúcich pazopanib sa má sledovať funkcia pečene, bez ohľadu na genotyp alebo vek (pozri časť 5.1).

Sérové pečeňové testy treba urobiť pred začatím liečby pazopanibom, v 3., 5., 7. a 9. týždni, potom v 3. a v 4. mesiaci, ďalšie testy podľa klinickej potreby. V pravidelnom testovaní sa má pokračovať aj po 4. mesiaci.

Odporúčania na úpravu dávky u pacientov s východiskovými hodnotami celkového bilirubínu $\leq 1,5$ -násobok ULN a AST a ALT ≤ 2 -násobok ULN, pozri tabuľku 1:

Tabuľka 1 Úpravy dávky pri hepatotoxicite vyvolanej liekom

Hodnoty pečeňových testov	Úprava dávky
Zvýšenie hodnôt transamináz na 3- až 8-násobok ULN	Pokračujte v liečbe pazopanibom a funkciu pečene kontrolujte raz týždenne, pokým sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na východiskové hodnoty.
Zvýšenie hodnôt transamináz na > 8-násobok ULN	Prerušte liečbu pazopanibom, pokým sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na východiskové hodnoty. Ak možný prínos opätovného začatia liečby pazopanibom prevyšuje riziko hepatotoxicity, pazopanib znovu začnite podávať v zníženej dávke 400 mg denne a sérové pečeňové testy urobte raz týždenne počas 8 týždňov. Ak po opätovnom začatí liečby pazopanibom znovu dôjde k zvýšeniu transamináz na > 3-násobok ULN, liečba pazopanibom sa má natrvalo ukončiť.
Zvýšenie hodnôt transamináz na >3-násobok ULN súčasne so zvýšením hodnôt bilirubínu na >2-násobok ULN	Liečbu pazopanibom natrvalo ukončíte. Pacienti majú byť sledovaní, pokým sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na východiskové hodnoty. Pazopanib je inhibítor UGT1A1. U pacientov s Gilbertovým syndrómom sa môže vyskytnúť mierna, nepriama (nekonjugovaná) hyperbilirubinémia. Pri liečbe pacientov, ktorí majú len miernu nepriamu hyperbilirubinémiu a u ktorých je preukázaný Gilbertov syndróm alebo je naň podozrenie, sa má postupovať v súlade s odporúčaniami uvedenými pre izolované zvýšenia ALT.

Súbežné použitie pazopanibu a simvastatínu zvyšuje riziko zvýšenia hodnôt ALT (pozri časť 4.5) a je pri ňom potrebná obozretnosť a dôkladné sledovanie.

Hypertenzia

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady hypertenzie, vrátane novodiagnostikovaných epizód zvýšeného krvného tlaku (hypertenzná kríza). Pred začatím liečby pazopanibom má byť krvný tlak dostatočne kontrolovaný. Pacientov treba sledovať kvôli prípadnej hypertenzii v krátkom čase po začatí liečby (najneskôr jeden týždeň po začatí liečby pazopanibom) a potom často, aby sa zaistila kontrola krvného tlaku. Zvýšené hodnoty krvného tlaku (systolický krvný tlak ≥ 150 mm Hg alebo diastolický krvný tlak ≥ 100 mm Hg) sa vyskytli v počiatočnej fáze liečby (približne 40 % prípadov sa vyskytlo do 9. dňa a približne 90 % prípadov sa vyskytlo v prvých 18 týždňoch). Krvný tlak sa má sledovať a promptne liečiť pomocou kombinácie antihypertenznej liečby a úpravy dávky pazopanibu (prerušenie liečby a znovu začatie liečby nižšou dávkou na základe klinického úsudku) (pozri časti 4.2 a 4.8). Liečba pazopanibom sa má ukončiť, ak sú prítomné známky hypertenznej krízy alebo ak je hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženej dávke pazopanibu.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)/syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS)

V súvislosti s liečbou pazopanibom bol hlásený PRES/RPLS. PRES/RPLS sa môže prejavovať bolesťou hlavy, hypertenziou, záchvatmi kŕčov, letargiou, zmätenosťou, slepotou a inými zrakovými a neurologickými poruchami a môže byť smrteľný. Pacienti, u ktorých vznikne PRES/RPLS, musia liečbu pazopanibom natrvalo ukončiť.

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída

V súvislosti s liečbou pazopanibom bola hlásená ILD, ktorá môže byť smrteľná (pozri časť 4.8). Pacientov treba sledovať kvôli pľúcnym príznakom svedčiacim o ILD/pneumonitíde a liečba pazopanibom sa má ukončiť u pacientov, u ktorých vznikne ILD alebo pneumonitída.

Srdcová dysfunkcia/srdcové zlyhanie

U pacientov s už existujúcou srdcovou dysfunkciou sa majú riziká a prínosy liečby pazopanibom zvážiť pred začatím liečby. Bezpečnosť a farmakokinetika pazopanibu neboli sledované u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým srdcovým zlyhaním ani u pacientov s hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) nižšou ako sú referenčné hodnoty.

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady srdcovej dysfunkcie, akými sú kongestívne srdcové zlyhanie a zníženou EFLK (pozri časť 4.8). V randomizovanej klinickej štúdii, porovnávajúcej pazopanib a sunitinib pri RCC (VEG108844) sa u jedincov vykonalo meranie EFLK pred začiatkom liečby a v období sledovania. Dysfunkcia myokardu sa vyskytla u 13 % (47/362) jedincov v skupine s pazopanibom v porovnaní s 11 % (42/369) jedincov v skupine so sunitinibom. Kongestívne srdcové zlyhanie sa pozorovalo u 0,5 % jedincov v každej liečebnej skupine. V štúdii fázy III, VEG110727, zameranej na STS bolo kongestívne srdcové zlyhanie hlásené u 3 z 240 jedincov (1 %). Pokles hodnoty EFLK u jedincov, u ktorých sa vykonalo meranie EFLK po začatí liečby a v období sledovania, sa zistil u 11 % (15/140) v skupine s pazopanibom v porovnaní s 3 % (1/39) v skupine s placebom.

Rizikové faktory

V štúdii fázy III zameranej na STS malo 13 z 15 jedincov v skupine s pazopanibom sprievodnú hypertenziu, ktorá mohla zhoršiť srdcovú dysfunkciu u rizikových pacientov zvýšením srdcového doťaženia („afterloadu“). Deväťdesiatdeväť (99 %) pacientov (243/246) zaradených do štúdie fázy III zameranej na STS, vrátane 15 spomenutých jedincov, bolo liečených antracyklínom. Predchádzajúca liečba antracyklínom môže byť rizikovým faktorom vzniku srdcovej dysfunkcie.

Výsledok

U 4 z 15 jedincov došlo k úplnej úprave hodnoty EFLK (do 5 % oproti hodnote pred začatím liečby) a u 5 došlo k čiastočnej úprave hodnoty EFLK (v rámci rozpätia referenčných hodnôt, ale o > 5 % pod hodnotu pred začatím liečby). U jedného jedinca nedošlo k úprave hodnoty EFLK a u ďalších 5 jedincov neboli dostupné údaje zo sledovania.

Liečba

U pacientov so závažným poklesom hodnoty EFLK sa má pristúpiť k prerušeniu liečby pazopanibom a/alebo k zníženiu jeho dávky v kombinácii s liečbou hypertenzie (ak je prítomná, treba si pozrieť upozornenie o hypertenzii uvedené v predchádzajúcej časti), keď je to klinicky indikované. Pacientov treba dôkladne sledovať kvôli klinickým prejavom alebo príznakom kongestívneho srdcového zlyhania. U pacientov vystavených riziku vzniku srdcovej dysfunkcie sa odporúča skontrolovať hodnotu EFLK pred začiatkom liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Predĺženie QT intervalu a torsade de pointes

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady predĺženia QT intervalu a torsade de pointes (pozri časť 4.8). Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú v anamnéze predĺženie QT intervalu, u pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval a u pacientov so závažným, už jestvujúcim srdcovým ochorením. Pri používaní pazopanibu sa odporúča pred liečbou a potom v pravidelných intervaloch kontrolovať elektrokardiogram a udržiavať hodnoty elektrolytov (napr. vápnika, horčíka, draslíka) v referenčnom rozpätí.

Arteriálne trombotické príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom sa pozorovali prípady infarktu myokardu, ischémie myokardu, ischemickej cievej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku (pozri časť 4.8). Pozorovali sa fatálne prípady. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku trombotických príhod alebo s trombotickými príhodami v anamnéze. Pazopanib sa nesledoval u pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch prekonali trombotickú príhodu. Rozhodnutie o liečbe má vychádzať z hodnotenia prínosu/rizika liečby pre jednotlivého pacienta.

Venózne tromboembolické príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli venózne tromboembolické príhody zahŕňajúce venóznou trombózu a fatálnu pľúcnu embóliu. Hoci sa pozorovali tak v štúdiách RCC, ako aj v štúdiách STS, ich výskyt bol vyšší v populácii pacientov so STS (5 %) ako v populácii pacientov s RCC (2 %).

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

V klinických skúšaní s pazopanibom podávaným v monoterapii, v kombinácii s bevacizumabom a v kombinácii s topotekánom bola hlásená TMA (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých vznikne TMA, musia liečbu pazopanibom natrvalo ukončiť. Po ukončení liečby bolo pozorované zvrátenie následkov TMA. Pazopanib nie je indikovaný na použitie v kombinácii s inými liekmi.

Krvácavé príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom boli hlásené krvácavé príhody (pozri časť 4.8). Vyskytli sa fatálne krvácavé príhody. Pazopanib sa nesledoval u pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch prekonali hemoptýzu, cerebrálne krvácanie alebo klinicky významné gastrointestinálne (GI) krvácanie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s významným rizikom krvácania.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby pazopanibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzmy v anamnéze.

Gastrointestinálne (GI) perforácie a fistula

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady GI perforácie alebo fistuly (pozri časť 4.8). Vyskytli sa fatálne prípady perforácie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s rizikom vzniku GI perforácie alebo fistuly.

Hojenie rán

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie o účinku pazopanibu na hojenie rán. Keďže inhibítory cievného endotelového rastového faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) môžu narušiť hojenie rán, liečba pazopanibom sa má prerušiť aspoň 7 dní pred plánovaným chirurgickým zákrokom. Rozhodnutie o opätovnom začatí liečby pazopanibom po chirurgickom zákroku má vychádzať z klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany. Liečba pazopanibom sa má ukončiť u pacientov s dehiscenciou rany.

Hypotyreóza

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady hypotyreózy (pozri časť 4.8). Odporúča sa predliečebné laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy a pacienti s hypotyreózou sa pred začatím liečby pazopanibom majú liečiť v súlade so štandardnou medicínskou praxou. Všetci pacienti majú byť počas liečby pazopanibom pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dysfunkcie štítnej

žľazy. Laboratórne sledovanie štítnej žľazy sa má vykonávať v pravidelných intervaloch a štítna žľaza sa má liečiť v súlade so štandardnou medicínskou praxou.

Proteinúria

V klinických štúdiách s pazopanibom bola hlásená proteinúria. Odporúča sa vykonať vyšetrenie moču pred liečbou a v pravidelných intervaloch počas liečby a pacientov treba sledovať kvôli zhoršujúcej sa proteinúrii. Liečba pazopanibom sa má ukončiť, ak u pacienta vznikne nefrotický syndróm.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS)

Výskyt TLS, vrátane fatálnych TLS bol spojený s užívaním pazopanibu (pozri časť 4.8). Pacienti so zvýšeným rizikom TLS sú pacienti s rýchlo rastúcimi nádormi, vysokým nádorovým zaťažením, renálnou dysfunkciou alebo dehydratáciou. Pred začatím liečby Votrientom sa majú zvážiť preventívne opatrenia, ako je liečba vysokých hladín kyseliny močovej a intravenózna hydratácia. Rizikových pacientov treba starostlivo sledovať a liečiť podľa klinickej potreby.

Pneumotorax

V klinických štúdiách s pazopanibom sledovaným pri pokročilom sarkóme mäkkých tkanív sa vyskytli prípady pneumotoraxu (pozri časť 4.8). Pacientov liečených pazopanibom treba dôkladne sledovať kvôli prejavom a príznakom pneumotoraxu.

Pediatrická populácia

Keďže spôsob účinku pazopanibu môže závažným spôsobom ovplyvniť rast a zrenie orgánov počas skorého postnatálneho vývoja hlodavcov (pozri časť 5.3), pazopanib sa nemá podávať pediatrickým pacientom mladším ako 2 roky.

Infekcie

Hlásené boli prípady závažných infekcií (s neutropéniou alebo bez nej), v niektorých prípadoch so smrteľným koncom.

Kombinácia s inými systémovými protinádorovými terapiami

Klinické štúdie pazopanibu v kombinácii s množstvom ďalších protinádorových terapií (napríklad vrátane pemetrexedu, lapatinibu alebo pembrolizumabu) boli v skorej fáze ukončené kvôli obavám zo zvýšenej toxicity a/alebo úmrtnosti a pri týchto kombinovaných režimoch liečby nebola stanovená bezpečná a účinná dávka.

Gravidita

Predklinické štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ak sa pazopanib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby pazopanibom, pacientku treba oboznámiť s možným rizikom pre plod. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby sa počas liečby pazopanibom vyhli otehotneniu (pozri časť 4.6).

Interakcie

Je potrebné výhnúť sa súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) alebo proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP) vzhľadom na riziko zvýšenej expozície pazopanibu (pozri časť 4.5). Má sa zvážiť výber alternatívnych, súbežne podávaných liekov s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície CYP3A4, P-gp alebo BCRP.

Je potrebné výhnúť sa súbežnej liečbe induktormi CYP3A4 vzhľadom na riziko zníženej expozície

pazopanibu (pozri časť 4.5).

Počas súbežnej liečby ketokonazolom boli pozorované prípady hyperglykémie.

Pri súbežnom podávaní pazopanibu so substrátmi uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (napr. s irinotekánom) je potrebná opatrnosť, keďže pazopanib je inhibítor UGT1A1 (pozri časť 4.5).

Počas liečby pazopanibom sa nemá piť grapefruitová šťava (pozri časť 4.5).

Pomocne látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na pazopanib

In vitro štúdie naznačili, že oxidačný metabolizmus pazopanibu v mikrozómoch ľudskej pečene je sprostredkovaný hlavne CYP3A4, pričom v menšej miere sa na ňom podieľajú CYP1A2 a CYP2C8. Inhibítory a induktory CYP3A4 preto môžu pozmeniť metabolizmus pazopanibu.

Inhibítory CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je substrát CYP3A4, P-gp a BCRP.

Súbežné podávanie pazopanibu (400 mg jedenkrát denne) so silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), počas 5 po sebe nasledujúcich dní, viedlo k 66 % a 45 % zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu, v uvedenom poradí, v porovnaní so samostatným podávaním pazopanibu (400 mg jedenkrát denne počas 7 dní). Porovnanie farmakokinetických parametrov pazopanibu, a to C_{max} (rozmedzie priemerných hodnôt 27,5 až 58,1 $\mu\text{g/ml}$) a $AUC_{(0-24)}$ (rozmedzie priemerných hodnôt 48,7 až 1 040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) po samostatnom podaní 800 mg pazopanibu a po podaní 400 mg pazopanibu a 400 mg ketokonazolu (priemerná hodnota C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, priemerná hodnota $AUC_{(0-24)}$ 1 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) naznačilo, že v prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 a P-gp bude zníženie dávky pazopanibu na 400 mg jedenkrát denne u väčšiny pacientov viesť k systémovej expozícii podobnej tej, ktorá je pozorovaná po samostatnom podávaní 800 mg pazopanibu jedenkrát denne. U niektorých pacientov sa však môže dosiahnuť vyššia systémová expozícia pazopanibu ako tá, ktorá bola pozorovaná po samostatnom podávaní 800 mg pazopanibu.

Súbežné podávanie pazopanibu s inými silnými inhibítormi enzýmov z rodiny CYP3A4 (napr. s itraconazolom, klaritromycínom, atazanavirom, indinavirom, nefazodónom, nelfinavirom, ritonavírom, sachinavirom, telitromycínom, vorikonazolom) môže zvýšiť koncentrácie pazopanibu. Grapefruitová šťava obsahuje inhibítor CYP3A4 a taktiež môže zvyšovať plazmatické koncentrácie pazopanibu.

Podanie 1 500 mg lapatinibu (substrátu a slabého inhibítora CYP3A4 a P-gp a silného inhibítora BCRP) s 800 mg pazopanibu viedlo k približne 50 % až 60 % zvýšeniu priemerných hodnôt $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu v porovnaní so samostatným podaním 800 mg pazopanibu. Inhibícia P-gp a/alebo BCRP lapatinibom pravdepodobne prispela k zvýšenej expozícii pazopanibu.

Súbežné podanie pazopanibu s inhibítorom CYP3A4, P-gp a BCRP, akým je lapatinib, vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií pazopanibu. Súbežné podanie silných inhibítorov P-gp alebo BCRP môže pozmeniť aj expozíciu pazopanibu a jeho distribúciu, vrátane distribúcie do centrálného nervového systému (CNS).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pazopanibu so silným inhibítorom CYP3A4 (pozri

časť 4.4). Ak nie je dostupná žiadna medicínsky prijateľná alternatíva silného inhibítora CYP3A4, počas súbežného podávania sa má dávka pazopanibu znížiť na 400 mg denne. V takýchto prípadoch treba venovať dôkladnú pozornosť nežiaducej reakcii na liek a v prípade výskytu možných, s liekom súvisiacich nežiaducich udalostí sa môže uvažovať o ďalšom znížení dávky.

Je potrebné vyhnúť sa kombinácii so silnými inhibítormi P-gp alebo BCRP alebo sa odporúča výber alternatívneho, súbežného podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície P-gp alebo BCRP.

Induktory CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktory CYP3A4, ako napríklad rifampín, môžu znižovať plazmatické koncentrácie pazopanibu. Súbežné podanie pazopanibu so silnými induktormi P-gp alebo BCRP môže pozmeniť expozíciu pazopanibu a jeho distribúciu, vrátane distribúcie do CNS. Odporúča sa výber alternatívneho, súbežného podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom indukcie enzýmov alebo transportných proteínov.

Účinky pazopanibu na iné lieky

In vitro štúdie s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že pazopanib inhibuje enzýmy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1. Potenciálna indukcia ľudského CYP3A4 sa preukázala v *in vitro* teste ľudského PXR. Štúdie klinickej farmakológie, s použitím pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne, preukázali, že pazopanib nemá u onkologických pacientov klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kofeínu (skúšobný substrát CYP1A2), warfarínu (skúšobný substrát CYP2C9) alebo omeprazolu (skúšobný substrát CYP2C19). Podanie pazopanibu viedlo k približne 30 % zvýšeniu priemerných hodnôt AUC a C_{max} midazolamu (skúšobný substrát CYP3A4) a k 33 % až 64 % zvýšeniu pomeru koncentrácií dextrometofanu k dextrofanu v moči po perorálnom podaní dextrometofanu (skúšobný substrát CYP2D6). Súbežné podanie pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne a paklitaxelu v dávke 80 mg/m² (substrát CYP3A4 a CYP2C8) raz týždenne viedlo k priemerne 26 % zvýšeniu AUC a 31 % zvýšeniu C_{max} , paklitaxelu.

Na základe *in vitro* hodnôt IC₅₀ a *in vivo* hodnôt plazmatickej C_{max} môžu metabolity pazopanibu, GSK1268992 a GSK1268997, prispievať k čistému inhibičnému účinku pazopanibu voči BCRP. Okrem toho nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP a P-gp pazopanibom v gastrointestinálnom trakte. Pri súbežnom podávaní pazopanibu s inými perorálnymi substrátmi BCRP a P-gp je potrebná opatrnosť.

V *in vitro* podmienkach pazopanib inhiboval ľudský transportný polypeptid organických aniónov (OATP1B1). Nie je možné vylúčiť, že pazopanib ovplyvní farmakokinetiku substrátov OATP1B1 (napr. statínov, pozri ďalej „Účinok súbežného použitia pazopanibu a simvastatínu“).

V *in vitro* podmienkach je pazopanib inhibítor enzýmu uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy 1A1 (UGT1A1). Aktívny metabolit irinotekánu, SN-38, je substrát OATP1B1 a UGT1A1. Súbežné podávanie pazopanibu v dávke 400 mg jedenkrát denne s cetuximabom v dávke 250 mg/m² a irinotekánom v dávke 150 mg/m² viedlo približne k 20 % zvýšeniu systémovej expozície SN-38. Pazopanib môže mať väčší vplyv na vylučovanie SN-38 u osôb s polymorfizmom UGT1A1*28 v porovnaní s osobami s alelou divokého typu. Na základe genotypu UGT1A1 sa však nedá vždy predpovedať vplyv pazopanibu na vylučovanie SN-38. Pri súbežnom podávaní pazopanibu a substrátov UGT1A1 je potrebná obozretnosť.

Účinok súbežného použitia pazopanibu a simvastatínu

Súbežné použitie pazopanibu a simvastatínu zvyšuje výskyt vzostupov hodnôt ALT. Výsledky meta-analýzy súhrnných údajov z klinických štúdií s pazopanibom ukazujú, že hodnota ALT > 3-násobok ULN bola hlásená u 126/895 (14 %) pacientov, ktorí nepoužívali statíny, v porovnaní s 11/41 (27 %) pacientmi, ktorí súbežne používali simvastatín ($p = 0,038$). Ak u pacienta súbežne liečeného simvastatínom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT, treba dodržiavať odporúčania pre dávkovanie pazopanibu a prerušiť podávanie simvastatínu (pozri časť 4.4). Navyše je pri súbežnom

použití pazopanibu a iných statínov potrebná obozretnosť, keďže v súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na zhodnotenie ich vplyvu na hladiny ALT. Nie je možné vylúčiť, že pazopanib ovplyvní farmakokinetiku iných statínov (napr. atorvastatínu, fluvastatínu, pravastatínu, rosuvastatínu).

Účinok jedla na pazopanib

Podanie pazopanibu s jedlom s vysokým alebo nízkym obsahom tuku viedlo k približne 2-násobnému zvýšeniu hodnôt AUC a C_{max} . Pazopanib sa má preto podávať aspoň 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

Lieky, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku

Súbežné podanie pazopanibu s ezomeprazolom znižuje biologickú dostupnosť pazopanibu približne o 40 % (AUC a C_{max}) a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podaniu pazopanibu s liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku. Ak je súbežné použitie inhibítora protónovej pumpy (PPI) medicínsky nevyhnutné, odporúča sa užívať dávku pazopanibu jedenkrát denne bez jedla večer súbežne s PPI. Ak je súbežné podanie antagonistu H₂-receptora medicínsky nevyhnutné, pazopanib sa má užívať bez jedla aspoň 2 hodiny pred podaním dávky antagonistu H₂-receptora alebo aspoň 10 hodín po jeho podaní. Pazopanib sa má podať aspoň 1 hodinu pred podaním krátkodobo pôsobiacich antacid alebo 2 hodiny po ich podaní. Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania PPI a antagonistov H₂-receptorov vychádzajú z fyziologických hľadísk.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita / Antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pazopanibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Pazopanib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pazopanibom. Ak sa pazopanib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby pazopanibom, pacientku treba oboznámiť s možným rizikom pre plod.

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby a počas najmenej 2 týždňov po liečbe pazopanibom, používali účinnú antikoncepciu a aby sa počas liečby pazopanibom vyhli otehotneniu.

Pacienti mužského pohlavia (vrátane tých, ktorí podstúpili vazektómiu) musia počas užívania pazopanibu a najmenej 2 týždne po poslednej dávke pazopanibu pri pohlavnom styku používať kondómy, aby sa predišlo nožnej expozícii lieku u gravidných partneriek a partneriek vo fertilnom veku.

Dojčenie

Bezpečnosť používania pazopanibu počas dojčenia nebola stanovená. Nie je známe, či sa pazopanib alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Nie sú žiadne údaje o vylučovaní pazopanibu do mlieka u zvierat. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má počas liečby pazopanibom ukončiť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že samčia a samičia fertilita môže byť ovplyvnená liečbou pazopanibom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Votrient nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického účinku pazopanibu nie je možné predvídať škodlivý účinok na takéto činnosti. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich udalostí pazopanibu. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak pociťujú závraty, únavu alebo slabosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrnné údaje z kľúčového skúšania RCC (VEG105192, n = 290), z predĺženej štúdie (VEG107769, n = 71), z podporného skúšania fázy II (VEG102616, n = 225) a z randomizovanej, otvorenej štúdie fázy III s paralelným usporiadaním skupín overujúcej noninferioritu (VEG108844, n = 577) boli hodnotené pri celkovom posúdení bezpečnosti a znášanlivosti pazopanibu (celkový n = 1 149) u jedincov s RCC (pozri časť 5.1).

Súhrnné údaje z kľúčového skúšania STS (VEG110727, n = 369) a z podporného skúšania fázy II (VEG20002, n = 142) boli hodnotené pri celkovom posúdení bezpečnosti a znášanlivosti pazopanibu (celková populácia pacientov pre hodnotenie bezpečnosti n = 382) u jedincov so STS (pozri časť 5.1).

Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie zistené v skúšaniach RCC alebo STS boli tranzitórny ischemický atak, ischemická cievna mozgová príhoda, ischemia myokardu, infarkt myokardu a mozgový infarkt, srdcová dysfunkcia, gastrointestinálna perforácia a fistula, predĺženie QT intervalu, torsade de pointes a pľúcne, gastrointestinálne a cerebrálne krvácanie, pričom všetky tieto nežiaduce reakcie boli hlásené u < 1 % liečených pacientov. Ďalšie významné závažné nežiaduce reakcie zistené v skúšaniach STS zahŕňali venózne tromboembolické príhody, dysfunkciu ľavej komory a pneumotorax.

Smrteľné prípady s možnou súvislosťou s liečbou pazopanibom zahŕňali gastrointestinálne krvácanie, pľúcne krvácanie/hemoptýzu, poruchu funkcie pečene, perforáciu čreva a ischemickú cievnu mozgovú príhodu.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov) akéhokoľvek stupňa závažnosti v skúšaniach RCC a STS zahŕňali: hnačku, zmenu farby vlasov, hypopigmentáciu kože, exfoliatívnu vyrážku, hypertenziu, nauzeu, bolesť hlavy, únavu, anorexiu, vracanie, dysgeúziu, stomatitídu, zníženie telesnej hmotnosti, bolesť, zvýšené hladiny alanínaminotransferázy a zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy.

Nežiaduce reakcie na liek, všetkých stupňov závažnosti, ktoré boli hlásené u jedincov s RCC a u jedincov so STS alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Kategórie boli priradené na základe absolútnych frekvencií podľa údajov z klinických skúšaní. Hodnotením boli aj údaje o bezpečnosti a znášanlivosti získané v období po uvedení lieku na trh zo všetkých klinických skúšaní s pazopanibom a zo spontánnych hlásení. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie s rovnakou frekvenciou uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v štúdiách RCC (n = 1 149) alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie (s neutropéniou alebo bez nej)†	neznáme	neznáme	neznáme
	Menej časté	Infekcia d'asien	1 (< 1 %)	0	0
		Infekčná peritonitída	1 (< 1 %)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Bolest' v mieste nádoru	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopénia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropénia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopénia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Menej časté	Polycytémia	6 (0,03 %)	1	0
	Zriedkavé	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu)†	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Časté	Hypofosfatémia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehydratácia	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	10 (< 1 %)	0	0
	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru*	neznáme	neznáme	neznáme
Psychické poruchy	Časté	Insomnia	30 (3 %)	0	0

Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolesť hlavy	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Časté	Závraty	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestézia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Periférna senzorická neuropatia	17 (1 %)	0	0
	Menej časté	Hypestézia	8 (< 1 %)	0	0
		Tranzitórny ischemický atak	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Cievna mozgová príhoda	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Ischemická cievna mozgová príhoda	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Zriedkavé	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie/syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie†	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Odlúpenie sietnice†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Natrhnutie sietnice†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Zmena farby mihalníc	4 (< 1 %)	0	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia	6 (< 1 %)	0	0
		Infarkt myokardu	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Srdcová dysfunkcia ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ischémia myokardu	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Návaly tepla	16 (1 %)	0	0
		Venózna tromboembolická príhoda ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Sčervenanie tváre	12 (1 %)	0	0
	Menej časté	Hypertenzná kríza	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Zriedkavé	Aneurizmy a arteriálne disekcie†	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysfónia	48 (4 %)	0	0
		Dyspnoe	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hemoptýza	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Rinorea	8 (< 1 %)	0	0
		Plúcne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumotorax	1 (< 1 %)	0	0
	Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída†	neznáme	neznáme	neznáme

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Nauzea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Vracanie	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Bolesť brucha ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Časté	Stomatitída	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Flatulencia	43 (4 %)	0	0
		Abdominálna distenzia	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Vriedky v ústnej dutine	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Menej časté	Suchosť v ústach	27 (2 %)	0	0
		Pankreatitída	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Rektálne krvácanie	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Hematochézia	6 (< 1 %)	0	0
		Gastrointestinálne krvácanie	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Meléna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Častá stolica	3 (< 1 %)	0	0
		Krvácanie z anusu	2 (< 1 %)	0	0
		Perforácia hrubého čreva	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Krvácanie v ústnej dutine	2 (< 1 %)	0	0
		Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Enterokutánna fistula	1 (< 1 %)	0	0
		Hemateméza	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoroidálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
		Perforácia ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Ezofageálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy pečene a žľových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Porucha funkcie pečene	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Hepatotoxicita	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Menej časté	Žltáčka	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Poškodenie pečene vyvolané liekom	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Zlyhanie pečene†	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopécia	130 (11 %)	0	0
		Vyrážka	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Hypopigmentácia kože	52 (5 %)	0	0
		Suchosť kože	50 (4 %)	0	0
		Pruritus	29 (3 %)	0	0
		Erytém	25 (2 %)	0	0
		Depigmentácia kože	20 (2 %)	0	0
		Hyperhidróza	17 (1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha nechtov	11 (< 1 %)	0	0
		Odlupovanie kože	10 (< 1 %)	0	0
		Reakcia z fotosenzitivity	7 (< 1 %)	0	0
		Erytematózna vyrážka	6 (< 1 %)	0	0
		Porucha kože	5 (< 1 %)	0	0
		Makulárna vyrážka	4 (< 1 %)	0	0
		Pruritická vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
		Vezikulárna vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
		Generalizovaný pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Generalizovaná vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
		Papulózna vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
		Plantárny erytém	1 (< 1 %)	0	0
		Kožný vred†	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Myalgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Svalové spazmy	25 (2 %)	0	0
	Menej časté	Bolesť kostrového svalstva	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Proteinúria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Menej časté	Krvácanie v močových cestách	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Menorágia	3 (< 1 %)	0	0
		Vaginálne krvácanie	3 (< 1 %)	0	0
		Metrorágia	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zápal slizníc	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Asténia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Edém ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolesť na hrudníku	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Triaška	4 (< 1 %)	0	0
		Porucha slizníc	1 (< 1 %)	0	0

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínamino-transferázy	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Časté	Zníženie telesnej hmotnosti	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Zvýšená hladina lipázy	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Znížený počet bielych krviniek ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	36 (3 %)	0	0
		Zvýšená hladina amylázy	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Zvýšený krvný tlak	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Zvýšená hladina močoviny v krvi	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Menej časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Znížená hladina glukózy v krvi	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Zvýšená hladina transamináz	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení štítnej žľazy	3 (< 1 %)	0	0
		Zvýšený diastolický krvný tlak	2 (< 1 %)	0	0
		Zvýšený systolický krvný tlak	1 (< 1 %)	0	0

† Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh (spontánne hlásenia prípadov a závažné nežiaduce reakcie zo všetkých klinických skúšaní s pazopanibom).

* Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené iba počas obdobia po uvedení lieku na trh. Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

Boli skombinované nasledujúce termíny:

^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha

^b Edém, periférny edém, edém oka, lokalizovaný edém a edém tváre

^c Dysgeúzia, ageúzia a hypogeúzia

^d Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov a znížený počet leukocytov

^e Znížená chuť do jedla a anorexia

^f Srdcová dysfunkcia, dysfunkcia ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívna kardiomyopatia

^g Venózna tromboembolická príhoda, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza

Neutropénia, trombocytopénia a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie boli častejšie pozorované u pacientov východoázijského pôvodu.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v skúšaniach STS (n = 382) alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia d'asien	4 (1 %)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Veľmi časté	Bolesť v mieste nádoru	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému^f	Veľmi časté	Leukopénia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocytopénia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropénia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Menej časté	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremickeho syndrómu)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza	18 (5 %)	0	0
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminémia ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratácia	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	1 (< 1 %)	0	0
	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru*	neznáme	neznáme	neznáme
Psychické poruchy	Časté	Insomnia	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0

Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia	79 (21 %)	0	0
		Bolesť hlavy	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periférna senzorická neuropatia	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Závraty	15 (4 %)	0	0
	Menej časté	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
		Parestézia	1 (< 1 %)	0	0
		Mozgový infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	15 (4 %)	0	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Srdcová dysfunkcia ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Dysfunkcia ľavej komory	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradykardia	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Infarkt myokardu	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Návaly tepla	12 (3 %)	0	0
		Sčervenanie tváre	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Zriedkavé	Aneuryzmy a arteriálne disekcie	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa	22 (6 %)	0	0
		Dysfónia	20 (5 %)	0	0
		Dyspnoe	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Kašeľ	12 (3 %)	0	0
		Pneumotorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Štikútko	4 (1 %)	0	0
		Plúcne krvácanie	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Orofaryngálna bolesť	3 (< 1 %)	0	0
		Krvácanie z priedušiek	2 (< 1 %)	0	0
		Rinorea	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoptýza	1 (< 1 %)	0	0
	Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída ^f	neznáme	neznáme	neznáme

Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Nauzea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Vracanie	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Bolesť brucha ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatitída	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Abdominálna distenzia	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Suchosť v ústach	14 (4 %)	0	0
		Dyspepsia	12 (3 %)	0	0
		Krvácanie v ústnej dutine	5 (1 %)	0	0
		Flatulencia	5 (1 %)	0	0
		Krvácanie z anusu	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
		Rektálne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
		Enterokutánna fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Krvácanie do žalúdka	1 (< 1 %)	0	0
		Meléna	2 (< 1 %)	0	0
		Ezofagálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Peritonitída	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
		Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Perforácia ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Porucha funkcie pečene	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Neznáme	Zlyhanie pečene*	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentácia kože	80 (21 %)	0	0
		Exfoliatívna vyrážka	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
		Alopécia	30 (8 %)	0	0
	Časté	Porucha kože	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Suchosť kože	21 (5 %)	0	0
		Hyperhidróza	18 (5 %)	0	0
		Porucha nechťov	13 (3 %)	0	0
		Pruritus	11 (3 %)	0	0
		Erytém	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Vriedky na koži	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
		Papulózna vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
		Reakcia z fotosenzitivity	1 (< 1 %)	0	0
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť kostrového svalstva	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Myalgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Svalové kŕče	8 (2 %)	0	0
	Menej časté	Artralgia	2 (< 1 %)	0	0

Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Proteinúria	2 (<1 %)	0	0
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Vaginálne krvácanie	3 (< 1 %)	0	0
		Menorágia	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Edém ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolesť na hrudníku	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Triaška	10 (3 %)	0	0
	Menej časté	Zápal slizníc ^e	1 (<1 %)	0	0
		Asténia	1 (< 1 %)	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia^h	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Časté	Abnormálne výsledky vyšetrenia ucha, nosa a hrdla ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Zvýšená hladina alanínamino-transferázy	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Abnormálna hladina cholesterolu v krvi	6 (2 %)	0	0
		Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Menej časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	2 (<1 %)	0	0
		Aspartátamino-transferáza	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alanínamino-transferáza	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Znížený počet krvných doštičiek	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh (spontánne hlásenia prípadov a závažné nežiaduce reakcie zo všetkých klinických skúšaní s pazopanibom).

* Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené iba počas obdobia po uvedení lieku na trh. Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

Boli skombinované nasledujúce termíny:

^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a gastrointestinálna bolesť

^b Edém, periférny edém a edém očných viečok

^c Vo väčšine týchto prípadov išlo o syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie

^d Venózne tromboembolické príhody - zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu a trombózu

^e Väčšina týchto prípadov popisuje mukozitídu

^f Frekvencia výskytu je založená na tabuľkách s laboratórnymi hodnotami zo skúšania VEG110727 (N = 240).

Tieto boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

^g Prípady srdcovej dysfunkcie - zahŕňajú dysfunkciu ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívnu kardiomyopatiu

^h Frekvencia výskytu je založená na nežiaducich udalostiach hlásených skúšajúcimi lekármi. Odchýlky laboratórných hodnôt boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

Neutropénia, trombocytopénia a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie boli častejšie pozorované u pacientov východoázijského pôvodu.

Pediatrická populácia

Na základe údajov od 44 pediatrických pacientov zo štúdie fázy I ADVL0815 a 57 pediatrických pacientov zo štúdie fázy II PZP034X2203 bol bezpečnostný profil pazopanibu u pediatrických pacientov podobný ako bezpečnostný profil hlásený u dospelých pacientov v schválených indikáciách (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bol pazopanib hodnotený v dávkach až 2 000 mg. U 1 z 3 pacientov, ktorým bolo podávaných 2 000 mg denne, sa pozorovala únava 3. stupňa (toxicita obmedzujúca veľkosť dávky) a u 1 z 3 pacientov, ktorým bolo podávaných 1 000 mg denne, sa pozorovala hypertenzia 3. stupňa.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní pazopanibom a liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, iné inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX03

Mechanizmus účinku

Pazopanib je perorálne podávaný, silne účinný, mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor (TKI) receptorov 1, 2 a 3 pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR), receptorov α a β trombocytového rastového faktora (PDGFR) a receptora faktora kmeňových buniek (c-KIT) s hodnotami IC_{50} 10, 30, 47, 71, 84 a 74 nM v tomto poradí. V predklinických experimentoch pazopanib v závislosti od dávky inhiboval v bunkách ligandom indukovanú autofosforyláciu receptora 2 pre VEGFR, receptora c-Kit a receptora β PDGFR. V podmienkach *in vivo* pazopanib inhiboval VEGF-indukovanú fosforyláciu receptora 2 pre VEGFR v myších pľúcach, angiogénzu pri rôznych zvieracích modeloch a rast xenograftov viacerých typov ľudských nádorov u myší.

Farmakogenomika

Vo farmakogenetickej meta-analýze údajov z 31 klinických skúšaní s pazopanibom, podávaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi, sa zvýšenie ALT > 5 x ULN (NCI CTC 3. stupeň) vyskytlo u 19 % nositeľov alely HLA-B*57:01 a u 10 % pacientov bez tejto alely. V uvedenom súbore údajov bolo 133 z 2235 (6 %) pacientov nositeľmi alely HLA-B*57:01 (pozri časť 4.4).

Klinické štúdie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Bezpečnosť a účinnosť pazopanibu pri RCC sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdii. Pacientom (N = 435) s lokálne pokročilým a/alebo metastatickým RCC bola náhodne pridelená liečba pazopanibom v dávke 800 mg jedenkrát denne

alebo bolo podávané placebo. Primárny cieľ štúdie bol vyhodnotiť a porovnať dve liečebné skupiny s ohľadom na prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) a hlavným sekundárnym cieľom bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Ďalšie ciele boli vyhodnotiť výskyt celkovej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

Z celkového počtu 435 pacientov v tejto štúdii bolo 233 pacientov bez predchádzajúcej liečby a 202 podstupovalo druhú líniu liečby po absolvovaní jednej predchádzajúcej liečby založenej na IL-2 alebo INF α . Výkonnostný stav (ECOG) bol v skupine s pazopanibom a v skupine s placebom podobný (ECOG 0: 42 % oproti 41 %, ECOG 1: 58 % oproti 59 %). Väčšina pacientov mala buď priaznivé (39 %) alebo intermediárne (54 %) prognostické faktory podľa MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*)/Motzerových kritérií. Všetci pacienti mali histologicky potvrdený svetlobunkový karcinóm alebo prevažne svetlobunkový karcinóm. Približne polovica všetkých pacientov mala ochorením postihnuté 3 alebo viacej orgánov a väčšina pacientov mala pred začatím liečby metastázy ochorenia lokalizované v pľúcach (74 %) a/alebo v lymfatických uzlinách (54 %).

V oboch liečebných skupinách bolo podobné percento pacientov bez predchádzajúcej liečby a pacientov po predchádzajúcej liečbe cytokínmi (53 % a 47 % v skupine s pazopanibom, 54 % a 46 % v skupine s placebom). V podskupine po predchádzajúcej liečbe cytokínmi väčšina pacientov (75 %) podstúpila liečbu založenú na interferóne.

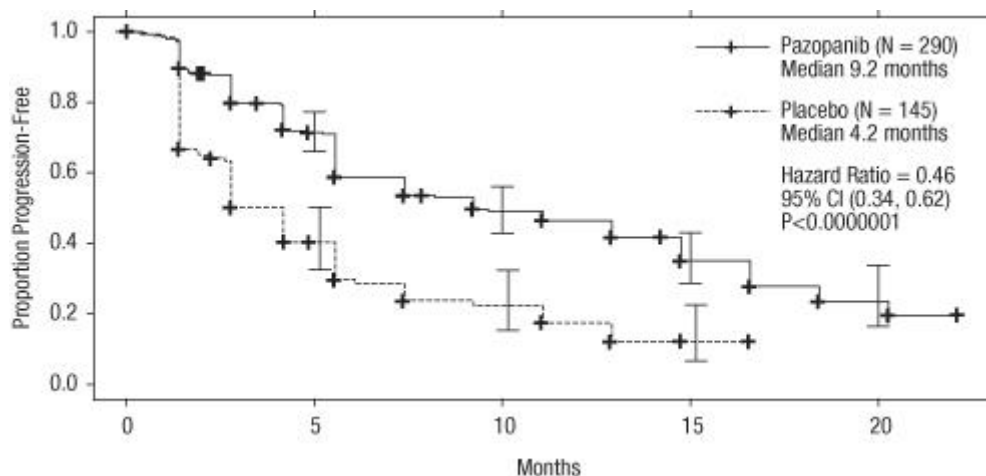
V oboch liečebných skupinách bolo podobné percento pacientov, ktorí v predchádzajúcom období podstúpili nefrektómiu (89 % v skupine s pazopanibom a 88 % v skupine s placebom) a/alebo rádioterapiu (22 % v skupine s pazopanibom a 15 % v skupine s placebom).

Primárna analýza primárneho cieľa PFS je založená na hodnotení ochorenia prostredníctvom nezávislej rádiologickej analýzy v celej sledovanej populácii (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi).

Tabuľka 4 Výsledky celkovej účinnosti pri RCC podľa nezávislého hodnotenia (VEG105192)

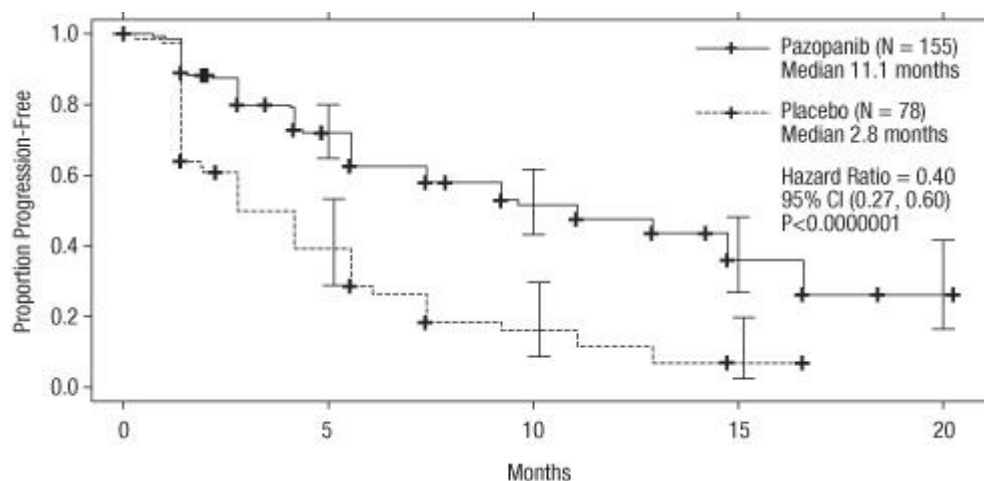
Ciele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (jednostranný test)
PFS				
Celková* ITT populácia	N = 290	N = 145		
Medián (mesiace)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Odpoveď na liečbu	N = 290	N = 145		
% (95% Interval spoľahlivosti, IS)	30 (25,1;35,6)	3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = hazard ratio; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia. * - pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.				

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy celej sledovanej populácie (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi) (VEG105192)



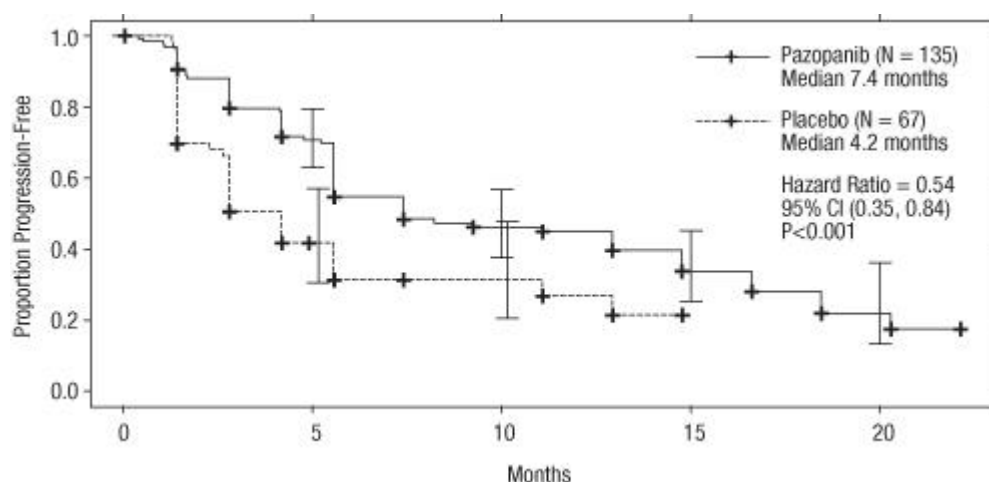
os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib (N = 290) Medián 9,2 mesiaca; Placebo (N = 145) Medián 4,2 mesiaca; Hazard Ratio = 0,46, 95% IS (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Graf 2 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy pacientov bez predchádzajúcej liečby (VEG105192)



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib (N = 155) Medián 11,1 mesiaca; Placebo (N = 78) Medián 2,8 mesiaca; Hazard Ratio = 0,40, 95% IS (0,27; 0,60), P < 0,0000001

Graf 3 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy pacientov po predchádzajúcej liečbe cytokínmi (VEG105192)



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib (N = 135) Medián 7,4 mesiaca; Placebo (N = 67) Medián 4,2 mesiaca; Hazard Ratio = 0,54, 95 % IS (0,35; 0,84), P < 0,001

U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol podľa nezávislej analýzy medián času do odpovede na liečbu 11,9 týždňa a medián trvania odpovede na liečbu bol 58,7 týždňa (VEG105192).

V konečnej analýze prežívania špecifikovanej protokolom boli údaje o mediáne celkového prežívania (OS) 22,9 mesiaca pri pacientoch náhodne zaradených do skupiny s pazopanibom a 20,5 mesiaca pri pacientoch náhodne zaradených do skupiny s placebom [HR = 0,91 (95% IS: 0,71, 1,16; p = 0,224)]. Výsledky OS podliehajú možnému skresleniu, keďže 54 % pacientov zo skupiny s placebom bolo v predĺžení tejto štúdie po progresii ochorenia liečených aj pazopanibom. Šesťdesiatim šiestim percentám pacientov zo skupiny s placebom bola po skončení štúdie podávaná liečba, v porovnaní s 30 % pacientov zo skupiny s pazopanibom.

Medzi liečebnými skupinami sa nezistili žiadne štatistické rozdiely pri hodnotení celkovej kvality života s použitím dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EuroQoL EQ-5D.

V štúdií fázy II s 225 pacientmi s lokálne recidivujúcim alebo metastatickým svetlobunkovým karcinómom obličky sa podľa nezávislej analýzy vyskytla objektívna odpoveď na liečbu u 35 % pacientov a medián trvania odpovede na liečbu bol 6 - 8 týždňov. Medián PFS bol 11,9 mesiaca.

Bezpečnosť, účinnosť a kvalita života pri liečbe pazopanibom vs. sunitinibom sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdií fázy III s paralelným usporiadaním skupín overujúcej noninferioritu (VEG108844).

V štúdií VEG108844 bola pacientom (N = 1 110) s lokálne pokročilým a/alebo metastatickým RCC, ktorí v predchádzajúcom období nepodstúpili systémovú liečbu, náhodne pridelená buď liečba pazopanibom v dávke 800 mg pravidelne jedenkrát denne alebo liečba sunitinibom v dávke 50 mg jedenkrát denne v 6-týždňových cykloch s podávaním liečby počas 4 týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť a porovnať PFS u pacientov liečených pazopanibom oproti pacientom liečeným sunitinibom. Demografické charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. Charakteristiky ochorenia pri prvotnej diagnóze a pri skríningu boli medzi liečebnými skupinami vyvážené, pričom väčšina pacientov mala histologicky potvrdený svetlobunkový karcinóm a ochorenie v štádiu IV.

Štúdia VEG108844 dosiahla svoj primárny cieľ, ktorým bolo PFS a preukázala, že pazopanib je noninferiorný oproti sunitinibu, keďže horná hranica 95 % IS pre hazard ratio bola nižšia ako protokolom špecifikovaná hraničná hodnota noninferiority 1,25. Výsledky celkovej účinnosti sú

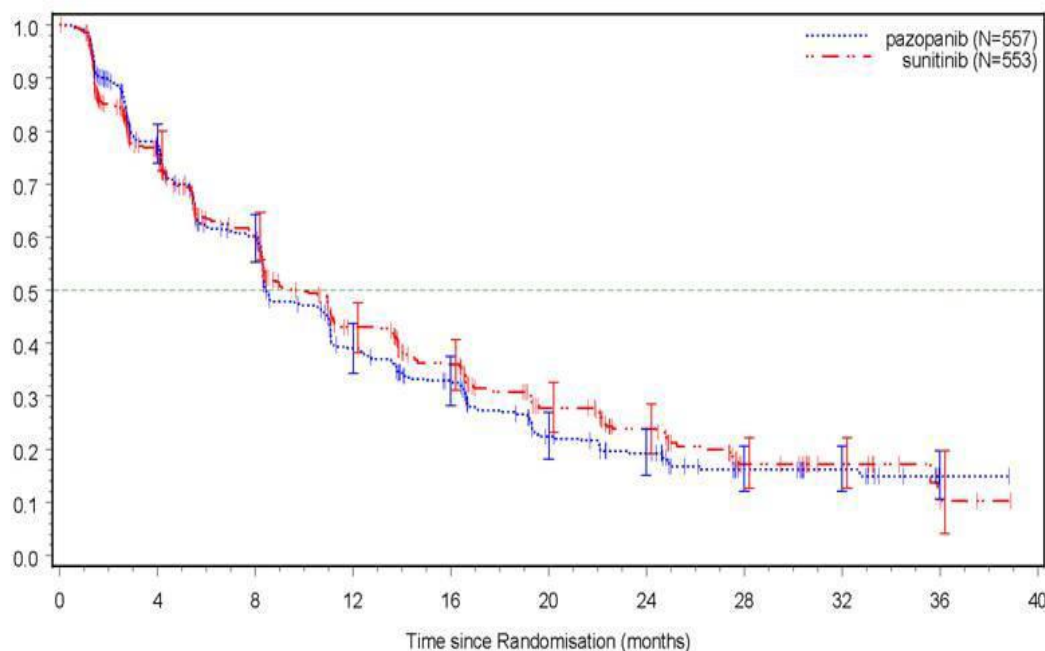
zhmurtné v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Výsledky celkovej účinnosti (VEG108844)

Cieľ	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95 % IS)
PFS			
Celkové			
Medián (mesiace) (95% IS)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Celkové prežívanie			
Medián (mesiace) (95% IS)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR = hazard ratio; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; ^a P hodnota = 0,245 (2-stranný test)

Graf 4 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy celej populácie pacientov (VEG108844)



Čas od randomizácie (mesiace) (Time since Randomisation (months))

Analýzy PFS v podskupinách sa vykonali pre 20 demografických a prognostických faktorov. 95% intervaly spoľahlivosti pre všetky podskupiny zahŕňajú hazard ratio v hodnote 1. V troch najmenších z týchto 20 podskupín prekročil bodový odhad hazard ratio 1,25; t.j. u jedincov, ktorí v predchádzajúcom období nepodstúpili nefrektómiu (n = 186, HR = 1,403, 95% IS (0,955; 2,061)), s východiskovou hodnotou LDH > 1,5 x ULN (n = 68, HR = 1,72, 95% IS (0,943; 3,139)) a s nízkym rizikom MSKCC (n = 119, HR = 1,472, 95% IS (0,937; 2,313)).

Sarkóm mäkkých tkanív (STS)

Účinnosť a bezpečnosť pazopanibu pri STS sa hodnotila v kľúčovom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní fázy III (VEG110727). Celkovo 369 pacientom s pokročilým STS bola náhodne pridelená liečba pazopanibom v dávke 800 mg jedenkrát denne alebo bolo podávané placebo. Dôležité je, že na štúdiu sa mohli zúčastniť iba pacienti s vybranými histologickými podtypmi STS, a preto sa účinnosť a bezpečnosť pazopanibu môže považovať za stanovenú iba pri týchto podtypoch STS a liečba pazopanibom sa má obmedziť

na takéto podtypy STS.

Nasledujúce typy tumorov boli vhodné pre štúdiu:

Fibroblastické tumory (adultný fibrosarkóm, myxofibrosarkóm, sklerotizujúci epiteloidný fibrosarkóm, malígne solitárne fibrózne tumory), takzvané fibrohistiocytárne tumory (pleomorfný malígny fibrózny histiocytóm [MFH], obrovskobunkový MFH, inflamatórny MFH), leiomyosarkóm, malígne glomusové tumory, tumory kostrových svalov (pleomorfný a alveolárny rhabdomyosarkóm), tumory cievnej sústavy (epiteloidný hemangioendotelióm, angiosarkóm), neurčito diferencované tumory (synoviálny sarkóm, epiteloidný sarkóm, alveolárny sarkóm mäkkých častí, jasnobunkový sarkóm, dezmozplastický sarkóm z malých okrúhlych buniek, rabdoidný tumor (okrem obličky), malígny mezenchymóm, myomelanocytárny tumor z jasných buniek (PECóm), intimálny sarkóm), malígne tumory z buniek obalov periférnych nervov, nešpecifikované (NOS) nediferencované sarkómy mäkkých tkanív a iné typy sarkómu (neuvedené ako nevhodné pre štúdiu).

Nasledujúce typy tumorov boli nevhodné pre štúdiu:

Adipocytický sarkóm (všetky podtypy), všetky rhabdomyosarkómy, ktoré neboli alveolárne ani pleomorfné, chondrosarkóm, osteosarkóm, Ewingove tumory/primitívne neuroektodermálne tumory (PNET), GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, inflamatórny myofibroblastický sarkóm, malígny mezotelióm a zmiešané mezodermálne tumory maternice.

Treba poznamenať, že pacienti s adipocytickým sarkómom boli z kľúčovej štúdie fázy III vylúčení, keďže v prípravnej štúdií fázy II (VEG20002) účinnosť (PFS v 12. týždni) pozorovaná pri pazopanibe podávanom pri adipocytickom sarkóme nedosiahla vopred stanovenú mieru umožňujúcu ďalšie klinické testovanie.

Ďalšie kľúčové kritériá vhodnosti pre zaradenie do štúdie VEG110727 boli: histologicky potvrdený malígny STS vysokého alebo intermediárneho stupňa a progresia ochorenia v priebehu 6 mesiacov od liečby metastatického ochorenia alebo recidíva ochorenia v priebehu 12 mesiacov od (neo)-/adjuvantnej liečby.

Deväťdesiatosem percent (98 %) jedincov bolo predtým liečených doxorubicínom, 70 % bolo predtým liečených ifosfamidom a 65 % jedincov bolo pred zaradením do štúdie liečených minimálne tromi alebo viacerými chemoterapeutikami.

Pacienti boli stratifikovaní podľa faktorov výkonnostného stavu podľa WHO (WHO PS - *performance status*) (0 alebo 1) pred začatím liečby a podľa počtu línii predchádzajúcej systémovej liečby pokročilého ochorenia (0 alebo 1 oproti 2+). V každej liečebnej skupine bolo mierne vyššie percento jedincov s 2+ líniami predchádzajúcej systémovej liečby pokročilého ochorenia (58 % v liečebnej skupine s placebom a 55 % v liečebnej skupine s pazopanibom) v porovnaní s 0 alebo 1 líniov predchádzajúcej systémovej liečby (42 % v liečebnej skupine s placebom a 45 % v liečebnej skupine s pazopanibom). Medián trvania sledovania jedincov (definovaného ako doba od dátumu randomizácie po posledný kontakt alebo úmrtie) bol podobný v oboch liečebných skupinách (9,36 mesiaca pri placebe [rozmedzie 0,69 až 23,0 mesiaca] a 10,04 mesiaca pri pazopanibe [rozmedzie 0,2 až 24,3 mesiaca]).

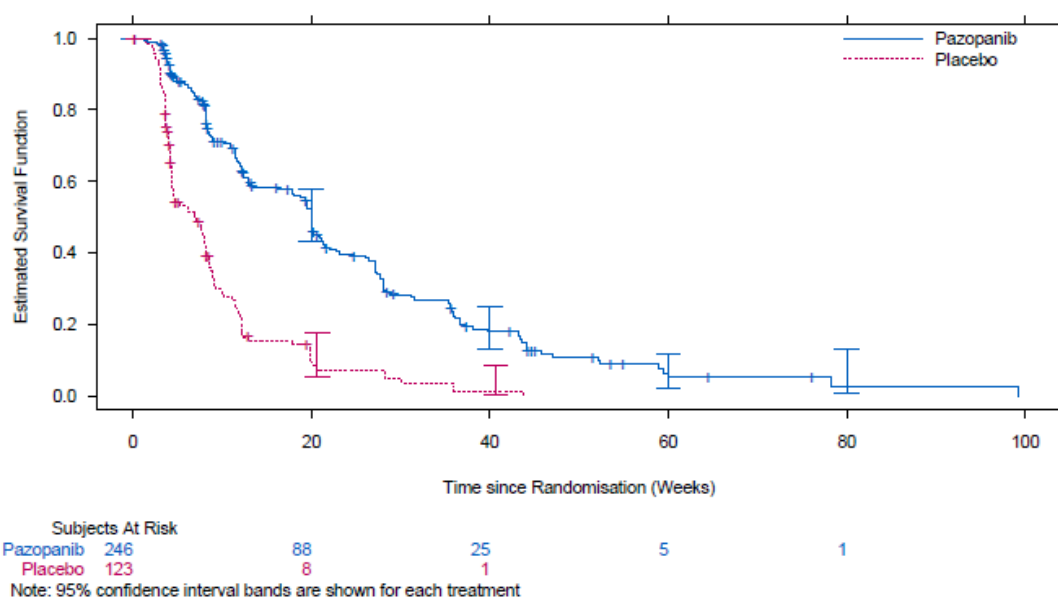
Primárnym cieľom skúšania bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS hodnotené nezávislou rádiologickou analýzou); sekundárne ciele zahŕňali celkové prežívanie (OS), výskyt celkovej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

Tabuľka 6 Výsledky celkovej účinnosti pri STS podľa nezávislého hodnotenia (VEG110727)

Ciele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95% IS)	P-hodnota (dvojstranný test)
PFS				
Celková ITT populácia Medián (týždne)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkóm Medián (týždne)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Podtypy synoviálneho sarkómu Medián (týždne)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
„Iné podtypy“ STS Medián (týždne)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
Celková ITT populácia Medián (mesiace)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkóm* Medián (mesiace)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Podtypy synoviálneho sarkómu* Medián (mesiace)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
„Iné podtypy“ STS* Medián (mesiace)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Odpoveď na liečbu (CR+PR) % (95% IS)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Trvanie odpovede na liečbu Medián (týždne) (95% IS)	38,9 (16,7, 40,0)			
HR = hazard ratio; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; CR = úplná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď. OS = celkové prežívanie * Celkové prežívanie pre konkrétne histologické podtypy STS (leiomyosarkóm, synoviálny sarkóm a „iné“ STS) treba interpretovať obozretne vzhľadom na malý počet jedincov a široké intervaly spoľahlivosti				

Podobné zlepšenie PFS vyplývajúce z hodnotení vykonaných skúšajúcimi lekármi sa pozorovalo v skupine s pazopanibom v porovnaní so skupinou s placebom (v celkovej ITT populácii HR: 0,39; 95% IS, 0,30 až 0,52, $p < 0,001$).

Graf 5 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia pri STS podľa nezávislej analýzy celej populácie pacientov (VEG110727)



Predpokladaná funkcia prežívania (Estimated Survival Function), Čas od randomizácie (týždne) (Time since Randomisation (Weeks), Rizikový jedinci (Subjects At Risk), Poznámka: Pri každej liečebnej skupine je znázornené rozmedzie 95% intervalu spoľahlivosti (Note: 95% confidence interval bands are shown for each treatment)

V konečnej analýze OS vykonanej po objavení sa 76 % (280/369) udalostí sa medzi dvoma liečebnými skupinami nepozoroval významný rozdiel v OS (HR 0,87, 95% IS 0,67; 1,12 p = 0,256).

Pediatrická populácia

Štúdia fázy I (ADV10815) s pazopanibom sa uskutočnila u 44 pediatrických pacientov s rôznymi rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi. Primárnym cieľom bolo preskúmať maximálnu tolerovanú dávku (MTD), bezpečnostný profil a farmakokinetické vlastnosti pazopanibu u detí. Medián trvania expozície v tejto štúdii bol 3 mesiace (1-23 mesiacov).

Štúdia fázy II (PZP034X2203) s pazopanibom sa uskutočnila u 57 pediatrických pacientov s refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane rabdomyosarkómu (N=12), sarkómu mäkkých tkanív bez rabdomyosarkómu (N=11), Ewingovho sarkómu/pPNET (N=10), osteosarkómu (N=10), neuroblastómu (N=8) a hepatoblastómu (N=6). Štúdia bola nekontrolovaným otvoreným skúšaním monoterapie na stanovenie terapeutickú aktivitu pazopanibu u detí a dospievajúcich vo veku od 1 do <18 rokov. Pazopanib sa podával denne ako tableta v dávke 450 mg/m²/dávka alebo ako perorálna suspenzia v dávke 225 mg/m²/dávka. Maximálna povolená denná dávka bola 800 mg pre tabletu a 400 mg pre perorálnu suspenziu. Medián trvania expozície bol 1,8 mesiaca (1 deň – 29 mesiacov).

Výsledky tejto štúdie nepreukázali žiadnu významnú protinádorovú aktivitu v príslušnej pediatrickej populácii. Pazopanib sa preto neodporúča na liečbu týchto nádorov v pediatrickej populácii (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Votrientom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu obličky a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličky a rabdoidného tumoru obličky) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 800 mg dávky pazopanibu pacientom so solídnymi nádormi sa maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) v hodnote približne $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ dosiahla v priemere po 3,5 hodine (rozmedzie 1,0 - 11,9 hodiny) a dosiahla sa hodnota $\text{AUC}_{0-\infty}$ približne $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Každodenné podávanie viedlo k 1,23- až 4-násobnému zvýšeniu AUC_{0-T} .

Pri podávaní pazopanibu v dávkach nad 800 mg nedošlo ku konzistentnému zvýšeniu hodnoty AUC alebo $C_{\max}$.

Systémová expozícia pazopanibu je zvýšená, keď sa podáva s jedlom. Podanie pazopanibu s jedlom s vysokým alebo nízkym obsahom tuku viedlo k približne 2-násobnému zvýšeniu hodnôt AUC a $C_{\max}$. Pazopanib sa má preto podávať aspoň dve hodiny po jedle alebo aspoň jednu hodinu pred jedlom (pozri časť 4.2).

Podanie 400 mg rozdrvenej tablety pazopanibu zvýšilo hodnotu $\text{AUC}_{(0-72)}$ o 46 % a hodnotu $C_{\max}$ približne 2-násobne a predĺžilo $t_{\max}$ o približne 2 hodiny v porovnaní s podaním celej tablety. Tieto výsledky naznačujú, že biologická dostupnosť a rýchlosť perorálnej absorpcie pazopanibu sú zvýšené po podaní rozdrvenej tablety v porovnaní s podaním celej tablety (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba pazopanibu na ľudské plazmatické bielkoviny *in vivo* bola viac než 99 % bez závislosti od koncentrácie v rozmedzí 10 - 100 $\mu\text{g/ml}$. *In vitro* štúdie svedčia o tom, že pazopanib je substrát P-gp a BCRP.

Biotransformácia

Výsledky z *in vitro* štúdií preukázali, že metabolizmus pazopanibu je sprostredkovaný hlavne CYP3A4, pričom v menšej miere sa na ňom podieľajú CYP1A2 a CYP2C8. Štyri hlavné metabolity pazopanibu predstavujú iba 6 % expozície v plazme. Jeden z týchto metabolitov inhibuje proliferáciu VEGF-stimulovaných ľudských endotelových buniek z umbilikálnej žily s podobnou účinnosťou ako pazopanib, ďalšie metabolity sú 10- až 20-násobne menej účinné. Účinnosť pazopanibu preto závisí hlavne od expozície pôvodnej molekule pazopanibu.

Eliminácia

Pazopanib sa vylučuje pomaly s priemerným polčasom 30,9 hodiny po podaní odporúčanej 800 mg dávky. Vylučuje sa hlavne stolicou, pričom vylučovanie obličkami predstavuje < 4 % podanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Výsledky naznačujú, že močom sa vo forme pazopanibu a jeho metabolitov vylučujú menej než 4 % perorálne podanej dávky pazopanibu. Výsledky z populačného farmakokinetického modelovania (údaje od jedincov s predliečebnými hodnotami klírensu kreatinínu (CLCR) v rozmedzí od 30,8 ml/min do 150 ml/min) preukázali, že porucha funkcie obličiek pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku pazopanibu. U pacientov s klírensom kreatinínu nad 30 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min sa odporúča opatrnosť, keďže v tejto skupine pacientov nie sú skúsenosti s podávaním pazopanibu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Lahká

Priemerné hodnoty $C_{\max}$ a $\text{AUC}_{(0-24)}$ pazopanibu v rovnovážnom stave u pacientov s miernymi abnormalitami parametrov pečene (definovanými buď ako referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt ALT akéhokoľvek stupňa alebo ako zvýšenie hodnôt bilirubínu až na 1,5-násobok ULN bez

ohľadu na hodnotu ALT) po podaní 800 mg jedenkrát denne sú podobné ako priemerné hodnoty u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri tabuľku 7). 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (pozri časť 4.2).

Stredne ťažká

Maximálna tolerovaná dávka pazopanibu (MTD) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako zvýšenie hodnôt bilirubínu na > 1,5-násobok až 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) bola 200 mg jedenkrát denne. Priemerné hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ v rovnovážnom stave dosiahnuté po podávaní 200 mg pazopanibu jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene predstavovali približne 44 % (C_{max}) a 39 % ($AUC_{(0-24)}$) zodpovedajúcich priemerných hodnôt dosiahnutých po podávaní 800 mg jedenkrát denne u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri tabuľku 7).

U jedincov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa na základe údajov o bezpečnosti a znášanlivosti má dávka pazopanibu znížiť na 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Ťažká

Priemerné hodnoty C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ v rovnovážnom stave dosiahnuté po podávaní 200 mg pazopanibu jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene predstavovali približne 18 % (C_{max}) a 15 % ($AUC_{(0-24)}$) zodpovedajúcich priemerných hodnôt dosiahnutých po podávaní 800 mg jedenkrát denne u pacientov s normálnou funkciou pečene. Na základe zníženej expozície a obmedzenej pečeňovej rezervy sa pazopanib neodporúča pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (definovanou ako hodnota celkového bilirubínu > 3-násobok ULN bez ohľadu na akúkoľvek hladinu ALT) (pozri časť 4.2).

Tabuľka 7 Priemerné farmakokinetické parametre pazopanibu v rovnovážnom stave stanovené u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Skupina	Sledovaná dávka	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{(0-24)}$ (µg x hr/ml)	Odporúčaná dávka
Normálna funkcia pečene	800 mg OD	52,0 (17,1 - 85,7)	888,2 (345,5 - 1 482)	800 mg OD
Mierna porucha funkcie pečene (PFP)	800 mg OD	33,5 (11,3 - 104,2)	774,2 (214,7 - 2 034,4)	800 mg OD
Stredne ťažká PFP	200 mg OD	22,2 (4,2 - 32,9)	256,8 (65,7 - 487,7)	200 mg OD
Ťažká PFP	200 mg OD	9,4 (2,4 - 24,3)	130,6 (46,9 - 473,2)	Neodporúča sa
OD - jedenkrát denne				

Pediatrická populácia

Po podaní pazopanibu pediatrickým pacientom v dávke 225 mg/m² (vo forme perorálnej suspenzie) boli farmakokinetické parametre (C_{max} , T_{max} a AUC) podobné tým, ktoré sa predtým hlásili u dospelých pacientov liečených 800 mg pazopanibu. Výsledky nepreukázali výrazný rozdiel medzi deťmi a dospelými v klírense pazopanibu, normalizovaného podľa povrchu tela.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil pazopanibu sa hodnotil na myšiach, potkanoch, králikoch a opiciach. V štúdiách opakovaného podávania vykonaných na hlodavcoch, účinky na rôzne tkanivá (kosti, zuby, nechty, lôžka, reprodukčné orgány, hematologické tkanivá, obličky a pankreas) zrejme súviseli s farmakologickým účinkom inhibície VEGFR a/alebo narušenia od VEGF-závislých signálnych dráh, pričom väčšina účinkov sa vyskytovala pri hladinách expozície v plazme nižších ako sú hladiny pozorované v klinickej praxi. Ďalšie zaznamenané účinky zahŕňajú úbytok telesnej hmotnosti, hnačku a/alebo morbiditu, ktoré boli buď dôsledkom lokálnych gastrointestinálnych účinkov zapríčinených

vysokou lokálnou expozíciou lieku na slizniciach (pri opíciach) alebo farmakologických účinkov (pri hlodavcoch). Proliferatívne hepatálne lézie (eozinofilné ložiská a adenóm) sa pozorovali u myších samíc pri expozíciách 2,5-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC.

V štúdiách juvenilnej toxicity, v ktorých sa potkanom pred odstavením podávali dávky od 9. dňa po narodení až do 14. dňa po narodení, spôsobil pazopanib úmrtia a abnormálny rast/zrenie orgánov, konkrétne obličiek, pľúc, pečene a srdca, a to pri dávke predstavujúcej približne 0,1-násobok klinickej expozície u dospelých ľudí na základe AUC. Keď sa potkanom po odstavení podávali dávky od 21. dňa po narodení po 62. deň po narodení, toxikologické nálezy boli podobné ako u dospelých potkanov pri porovnateľných expozíciách. Ľudskí pediatrickí pacienti sú vystavení zvýšenému riziku účinkov na kosti a zuby v porovnaní s dospelými, keďže tieto zmeny, vrátane inhibície rastu (skrátene končatiny), krehkých kostí a remodelácie zubov, boli prítomné u juvenilných potkanov pri dávke ≥ 10 mg/kg/deň (rovnajúcej sa približne 0,1- až 0,2-násobku klinickej expozície u dospelých ľudí na základe AUC) (pozri časť 4.4).

Účinky na reprodukčný systém, fertilitu a teratogénne účinky

Pazopanib bol preukázateľne embryotoxický a teratogénny, keď sa podával potkanom a králikom pri expozíciách viac než 300-násobne nižších ako je expozícia u ľudí (na základe AUC). Účinky zahŕňali zníženú samičiu fertilitu, zvýšené predimplantačné a postimplantačné straty, skorú resorpciu embrya/plodu, smrť embrya, zníženú telesnú hmotnosť plodu a kardiovaskulárnu malformáciu. U hlodavcov sa tiež zaznamenalo zníženie počtu žltých teliesok, zvýšenie počtu cýst a atrofia vaječníkov. V štúdiu fertility potkaních samcov sa nezistil žiadny účinok na párenie alebo fertilitu, ale pri expozíciách 0,3-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC sa zaznamenala znížená hmotnosť semenníkov a nadsemenníkov spolu so zníženou tvorbou spermií, zníženou motilitou spermií a zníženou koncentráciou spermií v nadsemeníkoch a v semenníkoch.

Genotoxicita

Pazopanib nespôsobil genetické poškodenie, keď sa testoval v testoch genotoxicity (Amesov test, test chromozómových aberácií v ľudských periférnych lymfocytoch a *in vivo* mikronukleárny test na potkanoch). Syntetický medziprodukt vznikajúci pri výrobe pazopanibu, ktorý je v malom množstve obsiahnutý aj v konečnom liečive, nebol mutagénny v Amesovom teste, ale bol genotoxický v teste na bunkách myšieho lymfómu a v *in vivo* mikronukleárnom teste na myšiach.

Karcinogenita

V dvojročných testoch karcinogenity s pazopanibom sa pozorovalo zvýšenie počtu pečenevých adenómov u myši a duodenálnych adenokarcinómov u potkanov. Vzhľadom na patogenézu špecifickú pre hlodavcov a mechanizmus týchto nálezov sa neusudzuje, že by predstavovali zvýšené riziko karcinogenity pre pacientov užívajúcich pazopanib.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

magnéziumstearát

mikrokryštalická celulóza

povidón (K30)

sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety

hypromelóza

červený oxid železitý (E172)

makrogol 400

polysorbát 80

oxid titaničitý (E171)

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

magnéziumstearát

mikrokryštalická celulóza

povidón (K30)

sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety

hypromelóza

makrogol 400

polysorbát 80

oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi, obsahujúce 30 alebo 90 tabliet.

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi, obsahujúce 30 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

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

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. jún 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 08. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA - 200 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Votrient 200 mg filmom obalené tablety
pazopanib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg pazopanibu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/628/001

30 filmom obalených tabliet

EU/1/10/628/002

90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

votrient 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FLAŠE - 200 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Votrient 200 mg filmom obalené tablety
pazopanib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg pazopanibu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/628/001

30 filmom obalených tabliet

EU/1/10/628/002

90 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA - 400 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Votrient 400 mg filmom obalené tablety
pazopanib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg pazopanibu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

votrient 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK FLAŠE - 400 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Votrient 400 mg filmom obalené tablety
pazopanib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg pazopanibu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

pazopanib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je **Votrient** a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete **Votrient**
3. Ako užívať **Votrient**
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať **Votrient**
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je **Votrient** a na čo sa používa

Votrient je druh lieku nazývaný *inhibitor proteínkináz*. Účinkuje tak, že bráni aktivite proteínov, ktoré sa zúčastňujú na raste a šírení rakovinových buniek.

Votrient sa používa u dospelých na liečbu:

- rakoviny obličky, ktorá je v pokročilom štádiu alebo sa rozšírila do ďalších orgánov
- niektorých foriem sarkómu mäkkých tkanív, čo je typ rakoviny, ktorá postihuje podporné tkanivá tela. Môže sa objaviť vo svaloch, cievach, tukovom tkanive alebo v ďalších tkanivách, ktoré podporujú, obklopujú alebo chránia orgány.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete **Votrient**

Neužívajte **Votrient**

- **ak ste alergický** na pazopanib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Poradte sa so svojím lekárom, ak si myslíte, že sa vás to môže týkať.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať **Votrient**, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **srdcové ochorenie**.
- ak máte **ochorenie pečene**.
- ak ste mali **srdcové zlyhanie alebo srdcový záchvat**.
- ak ste v minulosti prekonali **kolaps pľúc**.
- ak ste mali problémy s **krvácaním, krvnými zrazeninami alebo zúžením tepien**.
- ak ste mali **problémy so žalúdkom alebo črevami**, ako napríklad *perforácia* (prederavenie čreva) alebo *fistula* (neobvyklé prechody vytvorené medzi časťami čreva).
- ak máte problémy so **štítnou žľazou**.

- ak máte problémy s **činnosťou obličiek**.
- ak máte alebo ste mali **aneuryzmu** (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy.

Ak sa vás niektoré z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi**. Váš lekár rozhodne, či je pre vás Votrient vhodný. Môžete potrebovať **dodatočné vyšetrenia**, aby sa zistilo, či vám obličky, srdce a pečeň riadne fungujú.

Vysoký krvný tlak a Votrient

Votrient vám môže zvýšiť krvný tlak. Krvný tlak vám skontrolujú predtým, ako užijete Votrient a budú vám ho kontrolovať aj počas jeho užívania. Ak budete mať vysoký krvný tlak, budete užívať lieky, ktoré ho znižujú.

- Ak máte vysoký krvný tlak, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Ak máte naplánovanú operáciu

Váš lekár preruší vašu liečbu Votrientom aspoň 7 dní pred operáciou, keďže Votrient môže ovplyvniť hojenie rany. Vaša liečba sa znovu začne, keď bude vaša rana dostatočne zahojená.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si budete musieť dávať pozor

Votrient môže zhoršiť niektoré zdravotné ťažkosti alebo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Počas užívania Votrientu si musíte dávať pozor na niektoré príznaky, aby sa znížilo riziko vzniku akýchkoľvek problémov. Pozri **časť 4**.

Deti a dospievajúci

Votrient sa neodporúča pre ľudí mladších ako 18 rokov. Zatiaľ nie je známe, ako Votrient účinkuje v tejto vekovej skupine. Okrem toho sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky kvôli bezpečnostným obavám.

Iné lieky a Votrient

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov rastlinného pôvodu a iných liekov, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Votrient účinkuje alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Votrient môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky.

Medzi takéto lieky patria:

- klaritromycín, ketokonazol, itraconazol, rifampicín, telitromycín, vorikonazol (používajú sa na **liečbu infekcií**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir (používajú sa na **liečbu infekcie HIV**).
- nefazodón (používa sa na **liečbu depresie**).
- simvastatín a pravdepodobne aj iné statíny (používajú sa na **liečbu vysokých hladín cholesterolu**).
- lieky, ktoré **znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny**. Typ lieku, ktorý užívate na zníženie množstva žalúdočnej kyseliny (napr. inhibítor protónovej pumpy, H₂ antagonisty alebo antacidá), môže ovplyvniť spôsob, akým sa Votrient užíva. Poradte sa o tom, prosím, so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**.

Votrient a jedlo a nápoje

Votrient neužívajte s jedlom, keďže jedlo ovplyvňuje spôsob, akým sa tento liek vstrebáva. Užívajte ho aspoň dve hodiny po jedle alebo jednu hodinu pred jedlom (pozri časť 3).

Počas liečby Votrientom **nepite grapefruitovú šťavu**, keďže môže zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Votrient sa neodporúča, ak ste tehotná. Nie je známy účinok Votrientu počas tehotenstva.

- **Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná** alebo ak plánujete otehotnieť.
- Počas užívania a najmenej 2 týždne po užití Votrientu **používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie**, aby ste zabránili otehotneniu.
- **Ak počas liečby Votrientom predsa otehotníte**, povedzte to svojmu lekárovi.

Počas užívania Votrientu nedojčíte. Nie je známe, či zložky obsiahnuté vo Votriente prechádzajú do materského mlieka. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Pacienti – muži (vrátane tých, ktorí podstúpili vazektómiu), ktorí majú tehotné partnerky alebo partnerky, ktoré môžu otehotnieť (vrátane tých, ktoré používajú iné metódy antikoncepcie), musia počas užívania Votrientu a najmenej 2 týždne po poslednej dávke používať pri pohlavnom styku kondómy.

Liečba Votrientom **môže ovplyvniť plodnosť**. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Votrient môže spôsobiť vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

- Ak máte pocit závratov, únavy alebo slabosti alebo ak máte nedostatok energie, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Votrient obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Votrient

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo lieku užívať

Zvyčajná dávka je 800 mg užívaná jedenkrát denne. Dávka sa môže užiť ako dve 400 mg tablety alebo štyri 200 mg tablety. Dávka 800 mg jedenkrát denne je najvyššia denná dávka. Váš lekár vám možno bude musieť znížiť dávku, ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky.

Kedy liek užívať

Votrient neužívajte s jedlom. Užívajte ho aspoň dve hodiny po jedle alebo jednu hodinu pred jedlom. Napríklad ho môžete užiť dve hodiny po raňajkách alebo jednu hodinu pred obedom. Votrient užívajte každý deň v približne rovnakom čase.

Tablety prehltajte celé spolu s vodou, jednu po druhej. Tablety nelámate ani nedrvte, keďže to ovplyvňuje spôsob, akým sa tento liek vstrebáva a môže to zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov.

Ak užijete viac Votrientu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet, **poradte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.** Ak je to možné, ukážte mu balenie lieku alebo túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Votrient

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Stačí, ak vašu ďalšiu dávku užijete v obvyklom čase.

Neprestaňte užívať Votrient bez odporúčania

Votrient užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky

Opuch mozgu (syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie)

Votrient môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť opuch mozgu, ktorý môže ohrozovať život. Príznaky zahŕňajú:

- stratu reči
- zmenu videnia
- záchvat kŕčov (kŕče)
- zmätenosť
- vysoký krvný tlak

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov alebo ak sa u vás vyskytne bolesť hlavy sprevádzaná ktorýmkoľvek z týchto príznakov, **prestaňte užívať Votrient a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Hypertenzná kríza (náhle a prudké zvýšenie krvného tlaku)

Votrient môže občas spôsobiť náhle a prudké zvýšenie krvného tlaku, ktoré sa nazýva hypertenzná kríza. Počas užívania Votrientu vám bude váš lekár kontrolovať krvný tlak. Prejavy a príznaky hypertenznej krízy môžu zahŕňať:

- silnú bolesť na hrudníku
- silnú bolesť hlavy
- rozmazané videnie
- zmätenosť
- nevoľnosť
- vracanie
- silný pocit úzkosti
- dýchavičnosť
- kŕčové záchvaty
- mdloby

Ak pocítite nástup hypertenznej krízy, **prestaňte užívať Votrient a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Srdcové ťažkosti

Riziko týchto problémov môže byť vyššie u ľudí, ktorí už majú problémy so srdcom alebo užívajú ďalšie lieky. Počas užívania Votrientu vás budú kontrolovať kvôli prípadným srdcovým ťažkostiam.

Porucha funkcie srdca/srdcové zlyhávanie, srdcový infarkt

Votrient môže ovplyvniť výkon vášho srdca pri pumpovaní alebo môže zvýšiť riziko srdcového infarktu. Prejavy a príznaky zahŕňajú:

- nepravidelný alebo rýchly tep srdca
- rýchle kmitanie srdca
- mdloby
- bolesť alebo tlak na hrudníku
- bolesť v ruke, v chrbte, v šiji alebo v čeľusti
- dýchavičnosť
- opuch nôh

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Zmeny srdcového rytmu (predĺženie QT intervalu)

Votrient môže narušiť srdcový rytmus, čo u niektorých ľudí môže vyvolať potenciálne závažné srdcové ťažkosti známe ako *torsade de pointes*. Tieto ťažkosti môžu mať za následok veľmi rýchly srdcový tep, ktorý spôsobí náhlu stratu vedomia.

Ak spozorujete akékoľvek **nezvyčajné zmeny srdcového tepu**, ako napríklad príliš rýchly alebo príliš pomalý srdcový tep, **povedzte to svojmu lekárovi**.

Mŕtvica

Votrient môže zvýšiť riziko mŕtvice. Prejavy a príznaky mŕtvice môžu zahŕňať:

- strpnutie alebo ochrnutie na jednej polovici tela
- ťažkosti s rozprávaním
- bolesť hlavy
- závraty

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**.

Krvácanie

Votrient môže spôsobiť závažné krvácanie v tráviacom trakte (napríklad v žalúdku, v pažeráku, z konečníka alebo v čreve) alebo v pľúcach, v obličkách, v ústnej dutine, z pošvy a do mozgu, hoci je to menej časté. Príznaky zahŕňajú:

- prímes krvi v stolici alebo čiernu stolicu
- prímes krvi v moči
- bolesť žalúdka
- vykašliavanie krvi/vracanie krvi

Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**.

Perforácia a fistula

Votrient môže spôsobiť prederavenie (perforáciu) steny vášho žalúdka alebo čreva alebo zapríčiniť vznik neprirodzeného spojenia medzi dvomi časťami vášho tráviaceho traktu (fistula). Prejavy a príznaky môžu zahŕňať:

- silnú bolesť žalúdka
- nevoľnosť a/alebo vracanie
- horúčku
- vznik dier (perforácia) v žalúdku alebo črevách, z ktorých môže vytekať krv alebo zapáchajúci hnis

Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**.

Problémy s pečeňou

Votrient môže spôsobiť problémy s pečeňou, ktoré môžu viesť k rozvoju závažných ochorení, ako je porucha funkcie pečene a zlyhanie pečene, ktoré môžu byť smrteľné. Počas užívania Votrientu vám bude váš lekár kontrolovať pečeňové enzýmy. Prejavy naznačujúce možné poruchy funkcie pečene môžu zahŕňať:

- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)
- tmavý moč
- únavu
- nevoľnosť
- vracanie
- stratu chuti do jedla
- bolesť na pravej strane brucha
- ľahko vznikajúce modriny

Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc**.

Krvné zrazeniny

Hlboká žilová trombóza a pľúcna embólia

Votrient môže spôsobiť krvné zrazeniny vo vašich žilách, najmä v nohách (hlboká žilová trombóza), ktoré sa môžu presunúť aj do pľúc (pľúcna embólia). Prejavy a príznaky môžu zahŕňať:

- ostrú bolesť na hrudníku
- dýchavičnosť
- zrýchlený dych
- bolesť nôh
- opuch rúk a dlaní alebo nôh a chodidiel

Trombotická mikroangiopatia

Votrient môže spôsobiť krvné zrazeniny v malých cievach obličiek alebo mozgu spojených s poklesom počtu červených krviniek a buniek zúčastňujúcich sa na zrážaní krvi (trombotická mikroangiopatia). Prejavy a príznaky môžu zahŕňať:

- ľahko vznikajúce modriny
- vysoký krvný tlak
- horúčka
- zmätenosť
- ospalosť
- kŕčové záchvaty
- znížený objem moču

Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Syndróm z rozpadu nádoru

Votrient môže spôsobiť rýchly rozpad rakovinových buniek a následný syndróm z rozpadu nádoru, ktorý môže byť u niektorých ľudí smrteľný. Príznaky môžu zahŕňať nepravidelný srdcový rytmus, záchvaty (kŕče), zmätenosť, svalové napätie alebo kŕče, alebo znížené vylučovanie moču. Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Infekcie

Priebeh infekcie, ktorú získate počas liečby Votrientom sa môže stať závažným. Príznaky infekcie môžu zahŕňať:

- horúčku
- príznaky podobné chrípke, ako je kašeľ, únava a pretrvávajúca bolesť celého tela
- dýchavičnosť a/alebo sipenie
- bolesť pri močení
- škrabance, odreniny alebo rany, ktoré sú začervenalé, pálivé, opuchnuté alebo bolestivé

Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Zápal pľúc

Votrient môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť zápal pľúc (intersticiálnu chorobu pľúc, pneumonitídu), ktorý môže byť u niektorých ľudí smrteľný. Príznaky zahŕňajú namáhavé dýchanie alebo kašeľ, ktoré neustupujú. Počas užívania Votrientu vás budú kontrolovať kvôli prípadným problémom s pľúcami.

Ak sa u vás prejaví niektorý z uvedených príznakov, **ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.**

Problémy so štítnou žľazou

Votrient môže znížiť množstvo hormónu štítnej žľazy, ktorý sa tvorí v tele. To môže viesť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a únave. Počas užívania Votrientu vám budú kontrolovať hladinu hormónov štítnej žľazy.

Ak začnete príliš rýchlo priberať alebo budete pociťovať únavu, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Rozmazané alebo zhoršené videnie

Votrient môže spôsobiť odlúpenie alebo natrhnutie výstelky zadnej časti oka (odlúpenie alebo natrhnutie sietnice). To môže viesť k rozmazanému alebo zhoršenému videniu.

Ak zaznamenáte akúkoľvek zmenu vo videní, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Možné vedľajšie účinky (vrátane možných závažných vedľajších účinkov zoradených podľa triedy výskytu).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- vysoký krvný tlak
- hnačka
- napínanie na vracanie alebo vracanie (nevoľnosť alebo dávenie)
- bolesť žalúdka
- nechutenstvo
- úbytok telesnej hmotnosti
- porucha vnímania chuti alebo strata vnímania chuti
- boľavé ústa
- bolesť hlavy
- bolesť v mieste nádoru
- nedostatok energie, slabosť alebo únava
- zmeny farby vlasov
- nezvyčajné vypadávanie vlasov alebo rednutie vlasov
- strata kožného pigmentu
- kožná vyrážka, ktorá môže zahŕňať olupovanie kože
- začervenanie a opuch dlaní rúk alebo chodidiel nôh

Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane problémovým, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť pri krvných vyšetreniach alebo vyšetreniach moču:

- zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
- zníženie hladiny albumínu v krvi
- bielkovina v moči
- zníženie počtu krvných doštičiek (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi)
- zníženie počtu bielych krviniek

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- tráviace ťažkosti, nafukovanie, plynatosť
- krvácanie z nosa
- suchosť v ústach alebo vriedky v ústnej dutine
- infekcie
- nezvyčajná ospalosť
- ťažkosti so spánkom
- bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, bolesť nôh a opuch nôh/chodidiel. Môžu to byť prejavy krvnej zrazeniny v tele (tromboembólia). Ak sa krvná zrazenina odtrhne, môže sa dostať do pľúc a to môže ohroziť život alebo dokonca spôsobiť smrť
- zníženie schopnosti srdca prečerpávať krv do celého tela (srdcová dysfunkcia)
- pomalý srdcový tep
- krvácanie v ústnej dutine, konečníku alebo pľúcach
- závraty
- rozmazané videnie
- návaly tepla
- opuch tváre, rúk, členkov, chodidiel alebo očných viečok spôsobený nahromadením tekutiny
- mravčenie, slabosť alebo necitlivosť v rukách, ramenách, nohách alebo chodidlách
- poruchy kože, začervenanie kože, svrbenie, suchosť kože
- poruchy nechtov
- pocit pálenia, pichania, svrbenia alebo mravčenia na koži
- pocit chladu spolu s triaskou
- nadmerné potenie
- odvodnenie organizmu (dehydratácia)
- bolesť svalov, kĺbov alebo šliach alebo bolesť na hrudníku, svalové kŕče
- zachrípnutie

- dýchavičnosť
- kašeľ
- vykašliavanie krvi
- štikútko
- kolapsy pľúc a nahromadenie vzduchu v priestore medzi pľúcami a hrudníkom, ktoré často spôsobuje dýchavičnosť (pneumotorax)

Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane problémovým, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť pri krvných vyšetreniach alebo vyšetreniach moču:

- nedostatočná činnosť štítnej žľazy
- porucha funkcie pečene
- zvýšenie množstva bilirubínu (látka tvorená v pečeni)
- zvýšenie množstva lipázy (enzým zúčastňujúci sa na trávení)
- zvýšenie množstva kreatinínu (látka tvorená vo svaloch)
- zmeny hladín iných rôznych chemických látok/enzýmov v krvi. Váš lekár vás bude informovať o výsledkoch krvných vyšetrení

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- cievna mozgová príhoda (mŕtvica)
- prechodný pokles prísunu krvi do mozgu (predzvest' mŕtvice)
- prerušenie prísunu krvi do časti srdca alebo srdcový záchvat (infarkt myokardu)
- čiastočné prerušenie prísunu krvi do časti srdca (ischémia myokardu)
- krvné zrazeniny sprevádzané poklesom počtu červených krviniek a krvných buniek, ktoré sa zúčastňujú na zrážaní krvi (trombotická mikroangiopatia). Krvné zrazeniny môžu poškodiť orgány, ako napríklad mozog a obličky
- zvýšenie počtu červených krviniek
- náhla dýchavičnosť, ktorá je sprevádzaná ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním (pľúcna embólia)
- závažné krvácanie v tráviacom trakte (napríklad v žalúdku, v pažeráku alebo v čreve) alebo v obličkách, z pošvy a do mozgu
- poruchy srdcového rytmu (predĺženie QT intervalu)
- prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čreva
- neobvyklé prechody vytvorené medzi časťami čreva (fistula)
- silná alebo nepravidelná menštruácia
- náhle prudké zvýšenie krvného tlaku (hypertenzná kríza)
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída)
- zápal pečene, nedostatočná činnosť pečene alebo poškodenie pečene
- zožltnutie kože a očných bielok (žltáčka)
- zápal výstelky brušnej dutiny (peritonitída)
- nádcha
- vyrážky, ktoré môžu byť svrbivé alebo zapálené (ploché alebo vyvýšené škvrny alebo pľuzgiere)
- častá stolica
- zvýšená citlivosť kože na slnečné žiarenie
- znížené vnímanie dotyku alebo znížená citlivosť, najmä na koži
- kožná rana, ktorá sa nehojí (kožný vred)

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- zápal pľúc (pneumonitída).
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie)

Neznáme (z dostupných údajov):

- syndróm z rozpadu nádoru spôsobený rýchlym rozpadom rakovinových buniek.
- zlyhanie pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Votrient

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši a na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Votrient obsahuje

- Liečivo je pazopanib (vo forme hydrochloridu). Každá filmom obalená tableta Votrientu 200 mg obsahuje 200 mg pazopanibu. Každá filmom obalená tableta Votrientu 400 mg obsahuje 400 mg pazopanibu.
- Ďalšie zložky v 200 mg a 400 mg tabletách sú: hypromelóza, makrogol 400, magnéziumstearát, mikrokryštalická celulóza, polysorbát 80, povidón (K30), sodná soľ, oxid titaničitý (E171). 200 mg tablety obsahujú aj červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Votrient a obsah balenia

Votrient 200 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté, ružové s označením „GS JT“ na jednej strane. Dodávajú sa vo fľašiach s 30 alebo 90 tabletami.

Votrient 400 mg filmom obalené tablety sú podlhovasté, biele s označením „GS UHL“ na jednej strane. Dodávajú sa vo fľašiach s 30 alebo 60 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia alebo sily tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.