

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Rožnate filmsko obložene tablete v obliki kapsule z oznako GS JT na eni strani.

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule z oznako GS UHL na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Zdravilo Votrient je pri odraslih indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC - renal cell carcinoma) in pri bolnikih, ki so zaradi napredovale bolezni predhodno prejeli zdravljenje s citokini.

Sarkom mehkih tkiv (STS)

Zdravilo Votrient je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z določenimi podvrstami napredovalega sarkoma mehkih tkiv (STS - soft tissue sarcoma), ki so predhodno prejeli kemoterapijo zaradi metastatske bolezni ali jim je bolezen napredovala v 12 mesecih po (neo)adjuvantnem zdravljenju.

Učinkovitost in varnost sta bili ugotovljeni le pri določenih histoloških podvrstah STS (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Votrient sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo protitumorskih zdravil.

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek pazopaniba za zdravljenje RCC ali STS je 800 mg enkrat na dan.

Prilagoditev odmerka

Odmerek je treba prilagajati (zniževati ali zviševati) postopoma, z nižanjem ali višanjem odmerka v korakih po 200 mg in pri tem upoštevati prenašanje zdravila pri posameznem bolniku zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Odmerek pazopaniba ne sme preseči 800 mg.

Pediatrična populacija

Pazopaniba se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker obstajajo pomisleki glede varnosti, kar zadeva rast in dozorevanje organov (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Varnost in učinkovitost pazopaniba pri otrocih, starih 2 do 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Starostniki

Podatkov o uporabi pazopaniba pri bolnikih, starih 65 let in starejših, je malo. V kliničnih študijah RCC, izvedenih s pazopanibom, se varnost uporabe pazopaniba pri bolnikih, starih vsaj 65 let, v celoti klinično ni pomembneje razlikovala od varnosti pri mlajših bolnikih. Klinične izkušnje ne kažejo na razlike v odzivu pri starostnikih in mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni mogoče izključiti.

Okvara ledvic

Pazopanib in njegovi presnovki se le v majhnem obsegu izločajo preko ledvic, zato je verjetnost, da bi okvara ledvic klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko pazopaniba, majhna (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim od 30 ml/min, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, je potrebna previdnost, saj pri tej skupini bolnikov ni izkušenj z uporabo pazopaniba.

Okvara jeter

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter temeljijo na farmakokinetičnih študijah pazopaniba pri bolnikih z različnimi stopnjami motenega delovanja jeter (glejte poglavje 5.2). Pri vseh bolnikih je treba opraviti teste jetrne funkcije, da bi ugotovili morebitno okvaro jeter; opraviti jih je treba pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem s pazopanibom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba pazopanib uporabiti previdno in skrbno nadzirati prenašanje. Za bolnike z blagimi nepravilnostmi serumskih jetrnih testov (opredeljenimi bodisi kot normalen bilirubin in kakršno koli zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) bodisi kot zvišanje bilirubina (> 35 % direktnega) do 1,5-kratne zgornje normalne meje (ZMN) ne glede na vrednost ALT) je priporočeni odmerek 800 mg pazopaniba enkrat na dan. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (opredeljeno kot zvišanje bilirubina na > 1,5- do 3-kratno ZMN ne glede na vrednost ALT) je priporočljiv manjši odmerek pazopaniba 200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (opredeljeno kot celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost ALT) uporaba pazopaniba ni priporočljiva.

Glejte poglavje 4.4 za spremljanje jeter in prilagoditev odmerka pri bolnikih z medikamentozno povzročenimi hepatotoksičnimi učinki.

Način uporabe

Pazopanib je namenjen peroralni uporabi. Jemati ga je treba brez hrane, vsaj eno uro pred ali dve uri po jedi (glejte poglavje 5.2). Filmsko obložene tablete mora bolnik pogoltniti cele z vodo. Ne sme jih razpolavljati ali zdrobiti (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Med uporabo pazopaniba so poročali o primerih odpovedi jeter (vključno s smrtnimi izidi). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba pazopanib uporabljati previdno in ob natančnem spremljanju. Za bolnike z blagimi nepravilnostmi serumskih jetrnih testov (bodisi z normalnim bilirubinom in kakršnim koli zvišanjem ALT bodisi z zvišanjem bilirubina do 1,5-kratne ZMN ne glede na vrednost ALT) je priporočeni odmerek 800 mg pazopaniba enkrat na dan. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (zvišanje bilirubina na > 1,5- do 3-kratno ZMN ne glede na vrednost ALT) je priporočljiv manjši odmerek pazopaniba 200 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost ALT) uporaba pazopaniba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Izpostavljenost po odmerku 200 mg je pri teh bolnikih sicer zelo variabilna in bistveno nižja, dosežene vrednosti ocenjujejo kot nezadostne za doseganje klinično pomembnega učinka.

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o zvišanju vrednosti serumskih aminotransferaz (ALT in aspartat-aminotransferaza [AST]) in zvišanju vrednosti bilirubina (glejte poglavje 4.8). V večini primerov so poročali o posameznih primerih zvišanja vrednosti ALT in AST, brez sočasnega zvišanja vrednosti alkalne fosfataze ali bilirubina. Tveganje za blago (> 3-kratna ZMN) do hudo (> 8-kratna ZMN) zvišanje vrednosti ALT je lahko večje pri bolnikih, starejših od 60 let. Tveganje za zvišanje vrednosti ALT zaradi pazopaniba je lahko povečano tudi pri bolnikih, ki so nosilci alela HLA-B*57:01. Delovanje jeter je treba spremljati pri vseh osebah, ki prejemajo pazopanib, ne glede na njihov genotip in starost (glejte poglavje 5.1).

Serumske jetrne teste je treba izvesti pred uvedbo zdravljenja s pazopanibom, nato pa 3., 5., 7. in 9. teden ter 3. in 4. mesec zdravljenja in dodatno kadar je to klinično indicirano. Po 4. mesecu se morajo nato nadaljevati redne kontrole.

Glejte preglednico 1 za smernice za prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki imajo izhodiščne vrednosti celokupnega bilirubina $\leq 1,5$ -kratno ZMN ter vrednosti AST in ALT ≤ 2 -kratno vrednost ZMN:

Preglednica 1 Prilagoditev odmerka v primeru medikamentozno povzročenih hepatotoksičnih učinkov

Vrednosti jetrnih testov	Prilagoditev odmerka
Zvišanje vrednosti aminotransferaz na 3- do 8-kratno ZMN	Nadaljujte zdravljenje s pazopanibom s tedenskim spremljanjem delovanja jeter, dokler se vrednosti aminotransferaz ne vrnejo na stopnjo 1 ali izhodiščno vrednost.
Zvišanje vrednosti aminotransferaz na > 8-kratno ZMN	Prekinite zdravljenje s pazopanibom, dokler se aminotransferaze ne vrnejo na stopnjo 1 ali izhodiščno vrednost. Če je pričakovana korist ponovne uvedbe zdravljenja s pazopanibom večja od tveganja za pojav hepatotoksičnih učinkov, je treba uvesti zdravljenje s pazopanibom z nižjim odmerkom 400 mg na dan in opravljati serumske jetrne teste vsak teden 8 tednov. Če se po ponovni uvedbi zdravljenja s pazopanibom vrednosti aminotransferaz spet zvišajo na > 3-kratno ZMN, je treba zdravljenje s pazopanibom trajno ukiniti.
Zvišanje vrednosti aminotransferaz na > 3-kratno ZMN in sočasno zvišanje vrednosti bilirubina na > 2-kratno ZMN	Trajno ukinite uporabo pazopaniba. Bolnike je treba nadzirati, dokler se vrednosti ne vrnejo na stopnjo 1 ali izhodiščno vrednost. Pazopanib je zaviralec UGT1A1. Pri bolnikih z Gilbertovim sindromom se lahko pojavi blaga indirektna (nekonjugirana) hiperbilirubinemija. Bolnike z le blago indirektno hiperbilirubinemijo ali znanim Gilbertovim sindromom ali sumom nanj ter z ALT > 3-kratno ZMN je treba obravnavati po priporočilih, opisanih za primer izoliranega zvišanja ALT.

Sočasna uporaba pazopaniba in simvastatina poveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.5), zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno in ob natančnem nadzoru.

Hipertenzija

V kliničnih študijah s pazopanibom so se pojavili primeri hipertenzije, vključno z na novo diagnosticiranimi simptomatskimi epizodami zvišanega krvnega tlaka (hipertenzivna kriza). Pred uvedbo zdravljenja s pazopanibom mora biti vrednost krvnega tlaka dobro nadzorovana. Bolnike je treba nadzirati glede pojava hipertenzije zgodaj po začetku zdravljenja (ne pozneje kot en teden po uvedbi pazopaniba), pozneje pa pogosto, da bi zagotovili urejenost krvnega tlaka. Stopnje zvišanega krvnega tlaka (sistolični krvni tlak ≥ 150 mm Hg ali distolični krvni tlak ≥ 100 mm Hg) so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja (v približno 40 % primerov se je pojavila do 9. dneva zdravljenja in v približno 90 % primerov se je pojavila v prvih 18 tednih po uvedbi zdravljenja). Krvni tlak je treba kontrolirati in ga takoj urejati s kombinacijo antihipertenzivnih zdravil in prilagoditvijo odmerka pazopaniba (prekinitev in ponovna uvedba v zmanjšanem odmerku po klinični presoji) (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Zdravljenje s pazopanibom je treba ukiniti v primeru hipertenzivne krize ali če je hipertenzija huda in traja kljub antihipertenzivnemu zdravljenju in znižanju odmerka pazopaniba.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome)/reverzibilni posteriorni levkoencefalopatski sindrom (RPLS – Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

V povezavi s pazopanibom je bil opisan PRES/RPLS. PRES/RPLS se lahko pokaže z glavobolom, hipertenzijo, konvulzijami, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida oziroma nevrološkimi motnjami ter se lahko konča smrtno. Bolniki, ki se jim pojavi PRES/RPLS, morajo trajno prenehati z zdravljenjem s pazopanibom.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V povezavi s pazopanibom je bila opisana IBP, ki se lahko konča smrtno (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede pljučnih simptomov, ki nakazujejo na IBP/pnevmonitis in pri bolnikih, ki se jim razvije IBP ali pnevmonitis, zdravljenje s pazopanibom zaključiti.

Moteno delovanje srca/srčno popuščanje

Pred začetkom zdravljenja bolnikov s predobstoječimi motnjami delovanja srca je treba upoštevati tveganja in koristi pazopaniba. Varnost in farmakokinetika pazopaniba pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem in bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction), nižjim od normalnega, nista raziskani.

V kliničnih študijah s pazopanibom so se pojavile manifestacije motenega delovanja srca, npr. kongestivno srčno popuščanje in zmanjšanje LVEF (glejte poglavje 4.8). V randomizirani primerjalni študiji pazopaniba in sunitiniba pri karcinomu ledvičnih celic (VEG108844) so preiskovancem opravili izhodiščno meritev in kontrolne meritve LVEF. Moteno delovanje miokarda se je pojavilo pri 13 % preiskovancev (47/362), ki so prejeli pazopanib, in pri 11 % preiskovancev (42/369), ki so prejeli sunitinib. Kongestivno srčno popuščanje so opazili pri 0,5 % preiskovancev, ki so prejeli pazopanib in 0,5 % preiskovancev, ki so prejeli sunitinib. V fazi III VEG110727 STS študije je bilo kongestivno srčno popuščanje opisano pri 3 od 240 preiskovancev (1 %). Med preiskovanci, ki so jim opravili meritev LVEF po izhodiščni meritvi in kontrolne meritve LVEF, so zmanjšanje LVEF ugotovili pri 11 % (15/140) prejemnikov pazopaniba in pri 3 % (1/39) prejemnikov placeba.

Dejavniki tveganja

V študiji III. faze pri STS je imelo v kraku s pazopanibom sočasno hipertenzijo 13 od 15 preiskovancev; hipertenzija je morda poslabšala moteno delovanje srca pri ogroženih bolnikih s povečanjem sistoličnega bremena ("afterload"). 99 % bolnikov (243/246) vključenih v študijo III. faze pri STS, vključno s temi 15 preiskovanci, je prejelo antracikline. Predhodno zdravljenje z antraciklini je lahko dejavnik tveganja za moteno delovanje srca.

Izid

Štirje od 15 preiskovancev so povsem okrevali (vrednost znotraj 5 % od izhodiščne), 5 pa jih je okrevalo delno (vrednost znotraj normalnega območja, vendar > 5 % manj od izhodiščne). En preiskovanec ni okrevljal, podatkov o spremljanju za preostalih 5 preiskovancev pa ni.

Ukrepanje

Pri bolnikih s pomembnim zmanjšanjem LVEF je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti in/ali zmanjšati odmerek ter to kombinirati z zdravljenjem hipertenzije (če je ta prisotna, glejte poglavje z opozorili glede hipertenzije zgoraj), kot je klinično indicirano.

Bolnike je treba natančno kontrolirati glede kliničnih znakov ali simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnikom, ki imajo tveganje za moteno delovanje srca, je priporočljivo kontrolirati LVEF izhodiščno in redno pozneje.

Podaljšanje intervala QT in *torsade de pointes*

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu podaljšanja intervala QT in tahikardiji *torsade de pointes* (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so kdaj že imeli težave s podaljšanjem intervala QT, pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje srčnih aritmij ali drugimi zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, ter bolnikih, ki imajo relevantne bolezni srca, je treba pazopanib uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja s pazopanibom je priporočljivo izvesti elektrokardiografsko preiskavo srca in jo nato med zdravljenjem občasno ponavljati ter skrbeti za ravnovesje elektrolitov (npr. kalcij, magnezij, kalij) znotraj mej normalnih vrednosti.

Arterijska tromboza

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu miokardnega infarkta, miokardne ishemije, ishemične kapi in tranzitorne ishemične atake (glejte poglavje 4.8). Zabeležili so dogodke s smrtnim izidom. Pazopanib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za trombotične dogodke ali imajo trombotične dogodke v anamnezi. Pazopanib ni raziskan pri bolnikih, ki so imeli dogodek v preteklih 6 mesecih. Odločitev o uvedbi zdravljenja je treba sprejeti na osnovi ocene razmerja med koristjo in tveganjem pri vsakem posameznem bolniku.

Venski trombembolični dogodki

V kliničnih študijah pazopaniba so se pojavili venski trombembolični dogodki, vključno z vensko trombozo in smrtno pljučno embolijo. Te dogodke so opažali tako v študijah RCC kot STS, vendar je bila incidenca v populaciji s STS večja (5 %) kot v populaciji z RCC (2 %).

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

V kliničnih študijah, v katerih so preučevali pazopanib v monoterapiji, v kombinaciji z bevacizumabom oziroma v kombinaciji s topotekanom, je bila opisana TMA (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki se jim pojavi TMA, morajo trajno prenehati z zdravljenjem s pazopanibom. Po ukinitvi zdravljenja so opažali izginotje učinkov TMA. Pazopanib ni indiciran za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili.

Hemoragični dogodki

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu hemoragičnih dogodkov (glejte poglavje 4.8). Pojavile so se krvavitve s smrtnim izidom. Pri bolnikih z anamnezo izkašljevanja krvi, cerebralne krvavitve ali klinično pomembne gastrointestinalne krvavitve v zadnjih 6 mesecih, uporaba pazopaniba ni raziskana. Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za pojav krvavitev je treba pazopanib uporabljati previdno.

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo pazopaniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizem.

Perforacije in fistula v gastrointestinalnem traktu

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu perforacij ali fistule v gastrointestinalnem traktu (glejte poglavje 4.8). Pojavile so se perforacije s smrtnim izidom. Pri bolnikih s tveganjem za pojav perforacije ali fistule v gastrointestinalnem traktu je treba pazopanib uporabljati previdno.

Celjenje ran

Formalne študije o vplivu pazopaniba na celjenje ran niso bile izvedene. Ker lahko zaviralci žilnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF - vascular endothelial growth factor) vplivajo na celjenje ran, je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti vsaj 7 dni pred načrtovanim kirurškim posegom. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja s pazopanibom po opravljenem kirurškem posegu je treba sprejeti na osnovi klinične presoje ustreznosti celjenja rane. Pri bolnikih, pri katerih se rana ponovno odpre, je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti.

Hipotiroidizem

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o primerih zmanjšane delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja s pazopanibom je priporočljivo z laboratorijskimi preiskavami ovrednotiti delovanje ščitnice. Bolnike s hipotiroidizmom je treba pred uvedbo zdravljenja s

pazopanibom zdraviti v skladu z ustaljeno prakso. Med zdravljenjem s pazopanibom je treba vse bolnike skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov zmanjšane delovanja ščitnice. Periodično je treba opravljati laboratorijske preiskave delovanja ščitnice in po potrebi ukrepati v skladu z ustaljeno medicinsko prakso.

Proteinurija

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu proteinurije. Pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem je priporočljivo opraviti preiskave urina, bolnike pa je treba nadzirati glede poslabšanja proteinurije. V primeru pojava nefrotskega sindroma je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti.

Sindrom tumorske lize

Uporaba pazopaniba je lahko povezana s pojavljanjem sindroma tumorske lize, vključno s smrtjo zaradi sindroma tumorske lize (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj sindroma tumorske lize je povečano pri bolnikih s hitro rastočimi tumorji, z velikim tumorskim bremenom, z okvaro delovanja ledvic ali v stanju dehidriranosti. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votrient je treba razmisliti o preventivnih ukrepih, kot sta odpravljanje zvišanih vrednosti sečne kisline in intravenska hidracija. Bolnike s povečanim tveganjem je treba skrbno spremljati in zdraviti, kot je klinično indicirano.

Pnevmotoraks

V kliničnih študijah pazopaniba pri napredovalem sarkomu mehkih tkiv so se pojavili primeri pnevmotoraksa (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem s pazopanibom je treba bolnike natančno kontrolirati glede znakov in simptomov pnevmotoraksa.

Pediatrična populacija

Mehanizem delovanja pazopaniba lahko pri glodalcih hudo prizadene rast in dozorevanje organov med zgodnjim postnatalnim obdobjem (glejte poglavje 5.3), zato se pazopaniba ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let.

Okužbe

Opisani so primeri hudih okužb (z nevtropenijo ali brez nje), v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Kombinacija z drugimi sistemskimi zdravili proti raku

Klinične študije pazopaniba v kombinaciji s številnimi drugimi zdravili proti raku (vključno z na primer pemetreksedom, lapatinibom ali pembrolizumabom) so se končale predčasno zaradi problemov z večjo toksičnostjo in/ali umrljivostjo. V teh shemah ni bilo ugotovljenega varnega in učinkovitega odmerka kombinacij.

Nosečnost

Predklinične študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Če se pazopanib uporablja med nosečnostjo, ali če bolnica med zdravljenjem s pazopanibom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da med zdravljenjem s pazopanibom ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.6).

Interakcije

Sočasnemu zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) ali proteina BCRP se je treba izogniti, ker obstaja tveganje večje izpostavljenosti pazopanibu (glejte poglavje 4.5). Pretehtati je treba uporabo drugih zdravil za sočasno uporabo, ki imajo majhen potencial za zaviranje CYP3A4, P-gp ali BCRP, ali takšnega potenciala sploh nimajo.

Sočasnemu zdravljenju z induktorji CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšanje izpostavljenosti pazopanibu (glejte poglavje 4.5).

Med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom so bili opisani primeri hiperglikemije.

Pri sočasni uporabi pazopaniba in substratov za uridin-difosfat-glukuronoziltransferazo 1A1 (UGT1A1) (npr. irinotekan) je potrebna previdnost, ker je pazopanib inhibitor UGT1A1 (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s pazopanibom bolnik ne sme uživati soka grenivke (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na pazopanib

Študije *in vitro* kažejo, da oksidativna presnova pazopaniba v človeških jetrnih mikrosomih poteka predvsem s CYP3A4 in le v manjši meri s CYP1A2 in CYP2C8. Zaviralci in induktorji CYP3A4 torej lahko vplivajo na presnovo pazopaniba.

Zaviralci CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je substrat CYP3A4, P-gp in BCRP.

Sočasna uporaba pazopaniba (400 mg enkrat na dan) z močnim zaviralcem CYP3A4 in P-gp ketokonazolom (400 mg enkrat na dan) 5 dni zapored je povzročila povečanje povprečne $AUC_{(0-24)}$ pazopaniba za 66 % in njegove C_{max} za 45 % v primerjavi z uporabo pazopaniba samega (400 mg enkrat na dan 7 dni). Opravili so primerjave farmakokinetičnih parametrov pazopaniba C_{max} (razpon povprečij od 27,5 do 58,1 $\mu\text{g/ml}$) in $AUC_{(0-24)}$ (razpon povprečij od 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) po uporabi 800 mg pazopaniba samega in po uporabi 400 mg pazopaniba s 400 mg ketokonazola (povprečna C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, povprečna $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$). Pokazale so, da v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A4 in P-gp zmanjšanje odmerka pazopaniba na 400 mg enkrat na dan pri večini bolnikov povzroči podobno sistemsko izpostavljenost, kot je dosežena po uporabi 800 mg pazopaniba samega enkrat na dan. A pri nekaterih bolnikih je lahko sistemska izpostavljenost pazopanibu večja, kot je bila zabeležena po uporabi 800 mg pazopaniba samega.

Pri sočasni uporabi pazopaniba in ostalih zdravil iz skupine močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazol, klaritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol) se koncentracije pazopaniba lahko povečajo. Sok grenivke vsebuje zaviralec CYP3A4 in tudi lahko poveča koncentracije pazopaniba v plazmi.

Pri uporabi lapatiniba (ki je substrat in šibek zaviralec CYP3A4 in P-gp ter močen zaviralec BCRP) v odmerku 1500 mg skupaj s pazopanibom v odmerku 800 mg, sta se srednji vrednosti $AUC_{(0-24)}$ in C_{max} pazopaniba povečali za približno od 50 % do 60 % v primerjavi z uporabo pazopaniba samega v odmerku 800 mg. Zavrtje P-gp in/ali BCRP z lapatinibom je verjetno pripomoglo k večji izpostavljenosti pazopanibu.

Pri sočasni uporabi pazopaniba skupaj z zaviralci CYP3A4, P-gp in BCRP, kot je lapatinib, se koncentracije pazopaniba v plazmi povečajo. Sočasna uporaba z močnimi zaviralci P-gp ali BCRP lahko tudi spremeni izpostavljenost pazopanibu in njegovo porazdelitev, vključno s porazdelitvijo v osrednje živčevje.

Sočasni uporabi pazopaniba z močnim zaviralcem CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

Če ni medicinsko sprejemljive alternative uporabi močnega zaviralca CYP3A4, je treba med sočasno uporabo odmerkov pazopaniba zmanjšati na 400 mg na dan (glejte poglavje 4.4). V takšnih primerih je treba biti pozoren na neželene učinke in če se pojavijo z zdravilom povezani neželeni učinki, pride v poštev dodatno zmanjšanje odmerka.

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci P-gp ali BCRP se je treba izogibati. Priporočljivo je izbrati alternativno sočasno zdravilo, ki ne zavira ali ima minimalen vpliv na zaviranje P-gp ali BCRP.

Induktorji CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktorji CYP3A4, kot je rifampicin, lahko zmanjšajo koncentracije pazopaniba v plazmi. Sočasna uporaba pazopaniba z močnimi induktorji P-gp ali BCRP lahko spremeni izpostavljenost pazopanibu in njegovo porazdelitev, vključno s porazdelitvijo v osrednje živčevje. Priporočljivo je izbrati alternativno sočasno zdravilo, ki ne inducira ali ima minimalen vpliv na indukcijo encima ali transporterja.

Vpliv pazopaniba na druga zdravila

Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da pazopanib zavira encime CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2E1. Morebitna indukcija CYP3A4 je pri človeku bila dokazana *in vitro* s humanim PXR. Klinične farmakološke študije z uporabo pazopaniba v odmerku 800 mg enkrat na dan so pokazale, da pazopanib pri bolnikih z rakom nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko kofeina (preiskovani substrat za CYP1A2), varfarina (preiskovani substrat za CYP2C9) ali omeprazola (preiskovani substrat za CYP2C19). Pri sočasni uporabi pazopaniba sta se srednji vrednosti AUC in C_{max} midazolama (preiskovani substrat za CYP3A4) povečali za približno 30 %, razmerje koncentracij dekstrometorfana in dekstofana v urinu po peroralni uporabi dekstrometorfana (preiskovani substrat za CYP2D6) pa se je povečalo za od 33 % do 64 %. Pri sočasni uporabi pazopaniba v odmerku 800 mg enkrat na dan in paklitaksela v odmerku 80 mg/m² (substrat za CYP3A4 in CYP2C8) enkrat na teden, se je srednja vrednost AUC paklitaksela povečala za 26 %, C_{max} paklitaksela pa za 31 %.

Glede na vrednosti IC_{50} *in vitro* in vrednosti C_{max} v plazmi *in vivo* lahko presnovka pazopaniba GSK1268992 in GSK1268997 pripomoreta k neto zaviralnemu vplivu pazopaniba na BCRP. Poleg tega ni mogoče izključiti zavrtja BCRP in P-gp s pazopanibom v prebavilih. Previdnost je potrebna, če je pazopanib uporabljen hkrati z drugimi peroralnimi substrati BCRP in P-gp.

In vitro je pazopanib zavrl humani transportni polipeptid za organske anione (OATP1B1). Vpliva pazopaniba na farmakokinetiko substratov OATP1B1 (npr. statinov, glejte "Vpliv sočasne uporabe pazopaniba in simvastatina" spodaj) ni mogoče izključiti.

Pazopanib *in vitro* zavira encim uridin-difosfoglukuronozil-transferazo 1A1 (UGT1A1). Aktivni presnovek irinotekana, SN-38, je substrat OATP1B1 in UGT1A1. Sočasna uporaba 400 mg pazopaniba enkrat na dan z 250 mg/m² cetuksimaba in 150 mg/m² irinotekana je povečala sistemsko izpostavljenost presnovku SN-38 za približno 20 %. Pazopanib pri osebah s polimorfizmom UGT1A1*28 morda bolj vpliva na odstranjevanje SN-38 kot pri osebah z divjim tipom alela. Vendar genotip UGT1A1 ni bil vedno napovednik vpliva pazopaniba na odstranjevanje SN-38. Previdnost je potrebna, če je pazopanib uporabljen hkrati s substrati UGT1A1.

Vpliv sočasne uporabe pazopaniba in simvastatina

Sočasna uporaba pazopaniba in simvastatina poveča incidenco zvišanj ALT. Rezultati metanalize, ki je uporabila združene podatke kliničnih raziskav s pazopanibom so pokazali, da so ALT > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti zabeležili pri 126 od 895 bolnikov (14 %), ki niso uporabljali statinov, in pri 11 od 41 bolnikov (27 %) bolnikov, ki so sočasno uporabljali simvastatin ($p = 0,038$). Če se bolniku, ki sočasno prejema simvastatin, zviša ALT, je treba upoštevati smernice za odmerjanje pazopaniba in prekiniti uporabo simvastatina (glejte poglavje 4.4). Poleg tega je treba pazopanib skupaj z drugimi statini uporabljati previdno, ker ni dovolj podatkov za oceno njihovega vpliva na raven ALT. Ni mogoče izključiti, da bo pazopanib vplival na farmakokinetiko drugih statinov (npr.

atrovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Vpliv hrane na pazopanib

Pri uporabi pazopaniba skupaj z obrokom z veliko ali majhno vsebnostjo maščob sta se vrednosti AUC in $C_{\max}$ pazopaniba povečali za približno 2-krat. Bolnik mora pazopanib jemati vsaj eno uro pred ali dve uri po jedi.

Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu

Sočasna uporaba pazopaniba in esomeprazola zmanjša biološko uporabnost pazopaniba za približno 40 % (AUC in $C_{\max}$); hkratni uporabi pazopaniba z zdravili, ki zvišajo pH v želodcu, se je treba izogniti. Če je sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke (PPI - proton-pump inhibitor) medicinsko potrebna, je odmerek pazopaniba priporočljivo vzeti brez hrane, enkrat na dan zvečer, obenem s PPI. Če je sočasna uporaba antagonistov receptorjev H₂ medicinsko potrebna, je treba pazopanib vzeti brez hrane vsaj 2 uri pred ali vsaj 10 ur po odmerku antagonistov receptorjev H₂. Pazopanib je treba vzeti vsaj 1 uro pred ali 2 uri po uporabi kratkodelujočih antacidov. Priporočila glede hkratne uporabe PPI in antagonistov receptorjev H₂ temeljijo na fizioloških razmislekih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni zadostnih podatkov o uporabi pazopaniba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pazopaniba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s pazopanibom. Če se pazopanib uporablja med nosečnostjo, ali če bolnica med zdravljenjem s pazopanibom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati uporabo primerne metode kontracepcije med zdravljenjem in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku pazopaniba in pojasniti, da med zdravljenjem s pazopanibom ne smejo zanositi.

Bolniki moškega spola (tudi tisti, ki so imeli vazektomijo) morajo v času jemanja pazopaniba in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku pazopaniba pri spolnih odnosih uporabljati kondom, s čimer zmanjšujejo možnost, da bi nosečo partnerko oziroma partnerko v rodni dobi izpostavljali zdravilu.

Dojenje

Varnost uporabe pazopaniba med dojenjem ni bila dokazana. Ni znano, ali se pazopanib ali njegovi presnovki izločajo z materinim mlekom. Podatki o izločanju pazopaniba z mlekom pri živalih niso na voljo. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s pazopanibom mora bolnica prenehati dojiti.

Plodnost

Študije na živalih kažejo, da zdravljenje s pazopanibom lahko vpliva na plodnost moških in žensk (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Votrient nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Iz farmakologije pazopaniba se škodljiv vpliv na tovrstne aktivnosti ne more predvideti. Pri presojanju bolnikove sposobnosti za opravila, ki zahtevajo presojo motorične ali kognitivne funkcije, je treba upoštevati tako klinično stanje bolnika kot profil neželenih učinkov pazopaniba. Bolniki naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če so omotični, utrujeni ali šibki.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Pri celotnem vrednotenju varnosti in prenašanja pazopaniba pri osebah s karcinomom ledvičnih celic (skupaj n = 1149) so upoštevani kumulativni podatki iz ključne študije pri RCC (VEG105192, n = 290), podaljška študije (VEG107769, n = 71), podporne študije II. faze (VEG102616, n = 225) in randomizirane, odprte študije neinferiornosti III. faze z vzporednimi skupinami (VEG108844, n = 557) (glejte poglavje 5.1).

Kumulativni podatki ključne študije pri STS (VEG110727, n = 369) in podporne študije II. faze (VEG20002, n = 142) so bili ovrednoteni v celotni oceni varnosti in prenašanja pazopaniba (skupna populacija glede varnosti n = 382) pri preiskovancih s STS (glejte poglavje 5.1).

Najpomembnejši resni neželeni učinki, ugotovljeni v študijah pri RCC in STS, so bili tranzitorna ishemična ataka, ishemična kap, miokardna ishemija, miokardni in cerebralni infarkt, diskfunkcija srca, gastrointestinalna perforacija in fistula, podaljšanje intervala QT, torsades de pointes ter krvavitve v pljučih, prebavilih in možganih. O vseh neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % zdravljenih bolnikov. Med drugimi pomembnimi resnimi neželenimi učinki, ugotovljenimi v študijah pri STS, so bili venski trombotični dogodki, moteno delovanje levega prekata in pnevmotoraks.

Dogodki, ki so bili povezani s smrtnim izidom, in bi lahko bili povezani z uporabo pazopaniba so gastrointestinalna krvavitev, pljučna krvavitev/hemoptiza, nenormalno delovanje jeter, perforacija črevesa in ishemična možganska kap.

Najpogostejši neželeni učinki (ki so se pojavili vsaj pri 10 % bolnikov) katere koli stopnje v študijah pri RCC in STS so bili: driska, sprememba barve las, hipopigmentacija kože, eksfoliativen izpuščaj, hipertenzija, navzea, glavobol, utrujenost, anoreksija, bruhanje, disgevizija, stomatitis, zmanjšanje telesne mase, bolečina, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze in zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze.

Neželeni učinki zdravila (vseh stopenj), o katerih so poročali pri preiskovancih z RCC in STS ali v obdobju po prihodu zdravila na trg, so v nadaljevanju navedeni po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme, pogostnosti in stopnjo resnosti. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Kategorije pogostnosti so bile določene na osnovi absolutne pogostnosti iz kliničnih študij. Ocenjeni so bili tudi postmarketinški podatki o varnosti in prenosljivosti vključujoč vse klinične študije in spontana poročila. V razvrstitvah pogostnosti znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Preglednica 2 Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, zabeleženi v študijah RCC (n = 1149) ali med obdobjem trženja

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinki	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužbe (z nevtropenijo ali brez nje)†	neznana	neznana	neznana
	občasni	okužba dlesni	1 (< 1 %)	0	0
		infekcijski peritonitis	1 (< 1 %)	0	0

Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	občasni	tumorska bolečina	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitopenija	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		nevtropenija	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		levkopenija	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	občasni	policitemija	6 (0,03 %)	1	0
	redki	trombotična mikroangiopatija (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom)†	neznana	neznana	neznana
Bolezni endokrinega sistema	pogosti	hipotiroidizem	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	pogosti	hipofosfatemija	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		dehidracija	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	občasni	hipomagneziemija	10 (< 1 %)	0	0
	pogostnost neznana	sindrom tumorske lize*	neznana	neznana	neznana
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost	30 (3 %)	0	0
Bolezni živčevja	zelo pogosti	dizgevzija ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		glavobol	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	pogosti	omotica	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		letargija	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		parestezije	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		periferna senzorična nevropatija	17 (1 %)	0	0
	občasni	hipestezija	8 (< 1 %)	0	0
		tranzitorna ishemična ataka	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		zaspanost	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		cerebrovaskularni inzult	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		ishemična možganska kap	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	redki	posteriorna reverzibilna encefalopatija/ reverzibilni posteriorni levkoencefalopatski sindrom†	neznana	neznana	neznana
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	občasni	odstop mrežnice†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		pretrganje mrežnice†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

		sprememba barve trepalnic	4 (< 1 %)	0	0
Srčne bolezni	občasni	bradikardija	6 (< 1 %)	0	0
		miokardni infarkt	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		moteno delovanje srca ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		miokardna ishemija	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	pogosti	valovi vročine	16 (1 %)	0	0
		venska trombembolija ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		zardevanje	12 (1 %)	0	0
	občasni	hipertenzivna kriza	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		krvavitev	1 (< 1 %)	0	0
	redki	anevrizme in disekcije arterij [†]	neznana	neznana	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	epistaksa	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		disfonija	48 (4 %)	0	0
		dispneja	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		hemoptiza	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	občasni	rinoreja	8 (< 1 %)	0	0
		pljučna krvavitev	2 (< 1 %)	0	0
		pnevmotoraks	1 (< 1 %)	0	0
	redki	intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis [‡]	ni znano	ni znano	ni znano
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska	614 (53 %_)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		navzea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		bruhanje	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		bolečine v trebuhu ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	pogosti	stomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		dispepsija	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		flatulenca	43 (4 %)	0	0
		napihnjenost trebuha	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		razjede v ustih	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		suhost ust	27 (2 %)	0	0
	občasni	pankreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		krvavitev iz danke	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		hematohezija	6 (< 1 %)	0	0
		gastrointestinalna krvavitev	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		melena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		pogosto odvajanje blata	3 (< 1 %)	0	0
		analna krvavitev	2 (< 1 %)	0	0
		perforacija debelega črevesa	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		krvavitev v ustih	2 (< 1 %)	0	0
		krvavitev v zgornjih prebavilih	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		enterokutana fistula	1 (< 1 %)	0	0
		hematemeza	1 (< 1 %)	0	0
		hemoroidalna krvavitev	1 (< 1 %)	0	0
		perforacija ileuma	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

		krvavitev v požiralniku	1 (< 1 %)	0	0
		retroperitonealna krvavitev	1 (< 1 %)	0	0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hiperbilirubinemija	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		nenormalno delovanje jeter	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		hepatotoksičnost	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	občasni	zlatenica	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		z zdravilom povzročena okvara jeter	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		odpoved jeter†	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	spremenjena barva las	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		alopecija	130 (11 %)	0	0
		izpuščaj	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	pogosti	hipopigmentacija kože	52 (5 %)	0	0
		suha koža	50 (4 %)	0	0
		srbenje	29 (3 %)	0	0
		eritem	25 (2 %)	0	0
		depigmentacija kože	20 (2 %)	0	0
		hiperhidroza	17 (1 %)	0	0
	občasni	spremembe na nohtih	11 (< 1 %)	0	0
		eksfoliacija kože	10 (< 1 %)	0	0
		fotosenzibilnostna reakcija	7 (< 1 %)	0	0
		eritematozen izpuščaj	6 (< 1 %)	0	0
		spremembe na koži	5 (< 1 %)	0	0
		makularen izpuščaj	4 (< 1 %)	0	0
		srbeč izpuščaj	3 (< 1 %)	0	0
		vezikularen izpuščaj	3 (< 1 %)	0	0
		srbenje po vsem telesu	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		generaliziran izpuščaj	2 (< 1 %)	0	0
		papulozen izpuščaj	2 (< 1 %)	0	0
		plantarni eritem	1 (< 1 %)	0	0
		razjeda na koži†	neznana	neznana	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		mialgija	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		spazmi mišic	25 (2 %)	0	0
	občasni	mišično-skeletne bolečine	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Bolezni sečil	Zelo pogosti	proteinurija	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	občasni	krvavitev v sečilih	1 (< 1 %)	0	0
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	menoragija	3 (< 1 %)	0	0
		krvavitev iz nožnice	3 (< 1 %)	0	0
		metroragija	1 (< 1 %)	0	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	pogosti	vnetje sluznice	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		astenija	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		edemi ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0

Preiskave	občasni	bolečine v prsih	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		mrzlica	4 (< 1 %)	0	0
		Spremembe na sluznici	1 (< 1 %)	0	0
	zelo pogosti	zvišanje alanin-aminotransferaze	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		zvišanje aspartat-aminotransferaze	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	pogosti	zmanjšanje telesne mase	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		zvišanje bilirubina v krvi	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		zvišanje kreatinina v krvi	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		zvišanje lipaze	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		zmanjšanje števila belih krvnih celic ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		zvišanje tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi	36 (3 %)	0	0
		zvišanje amilaze	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		zvišanje gama-glutamyltransferaze	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		zvišan krvni tlak	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		zvišanje sečnine v krvi	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		preiskava delovanja jeter izven meja normale	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	občasni	zvišanje jetrnih encimov	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		znižanje glukoze v krvi	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		podaljšanje QT na elektrokardiogramu	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		zvišanje transaminaz	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		preiskava delovanja ščitnice izven meja normale	3 (< 1 %)	0	0
		zvišan diastolični krvni tlak	2 (< 1 %)	0	0
		zvišan sistolični krvni tlak	1 (< 1 %)	0	0

†Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, opisani med obdobjem trženja (spontano prijavljeni primeri in resni neželeni učinki iz vseh kliničnih študij s pazopanibom).

*Z zdravljenjem povezan neželeni učinek, o katerem so poročali samo v obdobju trženja zdravila. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Združeni so naslednji izrazi:

^a Bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha

^b Edemi, periferni edemi, edemi oči, lokalizirani edemi in edem obraza

^c Dizgevizija, agevizija in hipogevizija

^d Zmanjšanje števila belih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje števila levkocitov

^e Zmanjšan apetit in neješčnost (anoreksija)

^f Disfunkcija srca, disfunkcija levega prekata, srčno popuščanje in restriktivna kardiomiopatija

^g Venski tromboembolični dogodki, globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza

Nevtropenijo, trombocitopenijo in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske so pogostejše opažali pri bolnikih vzhodnoazijskega porekla.

Preglednica 3 Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah pri STS (n = 382) ali v času trženja zdravila

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinki	Vse stopnje n (%)	Stopnja 3 n (%)	Stopnja 4 n (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	okužba dlesni	4 (1 %)	0	0
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	zelo pogosti	tumorska bolečina	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Bolezni krvi in limfatičnega sistema^f	zelo pogosti	levkopenija	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		trombocitopenija	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		nevtropenija	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	občasni	trombotična mikroangiopatija (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom) [†]	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Bolezni endokrinega sistema	pogosti	hipotiroidizem	18 (5 %)	0	0
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		hipoalbuminemija ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	pogosti	dehidracija	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	občasni	hipomagneziemija	1 (< 1 %)	0	0
	pogostnost neznana	sindrom tumorske lize*	neznana	neznana	neznana
Psihiatrične motnje	pogosti	nespečnost	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Bolezni živčevja	zelo pogosti	disgevzija	79 (21 %)	0	0
		glavobol	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
		periferna senzorična nevropatija	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	občasni	omotica	15 (4 %)	0	0
		zaspanost	3 (< 1 %)	0	0
		parestezija	1 (< 1 %)	0	0
		cerebralni infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Očesne bolezni	pogosti	zamegljen vid	15 (4 %)	0	0
Srčne bolezni	pogosti	disfunkcija srca ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		disfunkcija levega prekata	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		bradikardija	4 (1 %)	0	0
	občasni	miokardni infarkt	1 (< 1 %)	0	0
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipertenzija	152 (40 %)	26 (7 %)	0

	pogosti	venski trombombolični dogodki ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		navali vročine	12 (3 %)	0	0
		zardevanje	4 (1 %)	0	0
	občasni	krvavitev	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	redki	anevrizme in disekcije arterij	neznana	neznana	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	krvavitev iz nosu	22 (6 %)	0	0
		disfonija	20 (5 %)	0	0
		dispneja	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		kašelj	12 (3 %)	0	0
		pnevmotoraks	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		kolcanje	4 (1 %)	0	0
		pljučna krvavitev	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	občasni	orofaringealna bolečina	3 (< 1 %)	0	0
		bronhialna krvavitev	2 (< 1 %)	0	0
		rinoreja	1 (< 1 %)	0	0
		hemoptiza	1 (< 1 %)	0	0
	redki	intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis [†]	neznana	neznana	neznana
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		navzea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		bruhanje	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		bolečine v trebuhu ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		stomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	pogosti	napihnjenost trebuha	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		suha usta	14 (4 %)	0	0
		dispepsija	12 (3 %)	0	0
		krvavitev v ustih	5 (1 %)	0	0
		flatulenca	5 (1 %)	0	0
		analna krvavitev	4 (1 %)	0	0
	občasni	gastrointestinalna krvavitev	2 (< 1 %)	0	0
		krvavitev iz danke	2 (< 1 %)	0	0
		enterokutana fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		krvavitev v želodcu	1 (< 1 %)	0	0
		melena	2 (< 1 %)	0	0
		krvavitev v požiralniku	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
		retroperitonealna krvavitev	1 (< 1 %)	0	0
		krvavitev v zgornjih prebavilih	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		perforacija ileuma	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	nenormalno delovanje jeter	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	neznana	odpoved jeter*	neznana	neznana	neznana

Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	sprememba barve las	93 (24 %)	0	0
		hipopigmentacija kože	80 (21 %)	0	0
		eksfoliativni izpuščaj	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	pogosti	alopecija	30 (8 %)	0	0
		spremembe na koži ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		suha koža	21 (5 %)	0	0
		čezmerno znojenje	18 (5 %)	0	0
		spremembe na nohtih	13 (3 %)	0	0
		srbenje	11 (3 %)	0	0
		eritem	4 (1 %)	0	0
	občasni	kožni ulkus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		izpuščaj	1 (< 1 %)	0	0
		papulozni izpuščaj	1 (< 1 %)	0	0
		fotosenzibilnostna reakcija	1 (< 1 %)	0	0
		sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije	2 (< 1 %)	0	0
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mišično-skeletne bolečine	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		mialgija	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		mišični krči	8 (2 %)	0	0
	občasni	artralgija	2 (< 1 %)	0	0
Bolezni sečil	občasni	proteinurija	2 (< 1 %)	0	0
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	krvavitev iz nožnice	3 (< 1 %)	0	0
		menoragija	1 (< 1 %)	0	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
		edem ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	pogosti	bolečine v prsih	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		mrzlica	10 (3 %)	0	0
		vnetje sluznice ^e	1 (< 1 %)	0	0
	občasni	astenija	1 (< 1 %)	0	0
		zmanjšanje telesne mase	86 (23 %)	5 (1 %)	0
Preiskave^h	pogosti	pregled ušes, nosu in grla izven meja normale ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		zvišana vrednost alanin-aminotransferaze	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		holesterol v krvi izven meja normale	6 (2 %)	0	0
		zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)

	občasni	zvišanje vrednosti bilirubina v krvi	2 (<1 %)	0	0
		aspartat-aminotransferaza	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		alanin-aminotransferaza	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		zmanjšanje števila trombocitov	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		podaljšanje QT na elektrokardiogramu	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
† Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja (spontano prijavljeni primeri in resni neželeni učinki iz vseh kliničnih študij s pazopanibom). *Z zdravljenjem povezan neželeni učinek, o katerem so poročali samo v obdobju trženja zdravila. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. Združeni so naslednji izrazi: ^a Bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v prebavilih ^b Edemi, periferni edemi in edem vek ^c V večini primerov je šlo za sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske ^d Venski tromboembolični dogodki - vključuje izraze globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza ^e Večina teh primerov opisuje mukozitis ^f Pogostnost temelji na preglednicah laboratorijskih vrednosti iz VEG110727 (n = 240). Raziskovalci so te neželene učinke opisali manj pogosto, kot kažejo preglednice laboratorijskih vrednosti. ^g Dogodki motenega delovanja srca - vključuje moteno delovanje levega prekata, srčno popuščanje in restriktivno kardiomiopatijo ^h Pogostnost temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali raziskovalci. Laboratorijske nepravilnosti so kot neželene učinke raziskovalci opisali manj pogosto, kot kažejo preglednice laboratorijskih vrednosti.					

Nevtropenijo, trombocitopenijo in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske so pogostejše opažali pri bolnikih vzhodnoazijskega porekla.

Pediatrična populacija

Varnostni profil je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri uporabi pazopaniba pri odraslih za odobrene indikacije na osnovi podatkov 44 pediatričnih bolnikov iz študije faze I ADVL0815 in 57 pediatričnih bolnikov iz študije faze II PZP034X2203 (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so ovrednotili uporabo pazopaniba v odmerkih do 2000 mg. Utrujenost 3. stopnje (toksični učinek, ki omejuje odmerek) oziroma hipertenzijo 3. stopnje so ugotovili pri 1 od 3 bolnikov, ki so prejeli odmerek 2000 mg oziroma 1000 mg na dan.

Specifični antidot za primere prevelikega odmerjanja pazopaniba ne obstaja. Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja mora vključevati splošne podpirne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz, drugi zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX03

Mehanizem delovanja

Pazopanib je učinkovina, ki se jo jemlje peroralno. Je močan multitarčni zaviralec tirozin kinaznih (TKI - tyrosine kinase inhibitor) receptorjev za žilni endotelijski rastni faktor (VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptors)-1, -2 in -3, trombocitni rastni faktor (PDGFR - platelet-derived growth factor)- α in - β , ter receptorje za faktor matičnih celic (stem cell factor receptor; (c-KIT). Vrednosti IC₅₀ so naslednje: VEGFR-1 10 nM, VEGFR-2 30 nM, VEGFR-3 47 nM, PDGFR- α 71 nM, PDGFR- β 84 nM in c-KIT 74 n. V predkliničnih poskusih je pazopanib v celicah v odvisnosti od odmerka zaviral z ligandom povzročeno avtofosforilacijo VEGFR-2, c-Kit in PDGFR- β receptorjev. *In vivo* je pazopanib zaviral z žilnim endotelijskim rastnim faktorjem povzročeno fosforilacijo VEGFR-2 v pljučih miši, angiogenezo pri različnih živalskih modelih in rast multiplih humanih tumorskih ksenogenskih presadkov pri miših.

Farmakogenomika

V farmakogenetski metaanalizi podatkov iz 31 kliničnih študij s pazopanibom, ki so ga bolniki prejeli bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, se je pokazalo, da je do zvišanja vrednosti ALT nad 5-kratnik ZMN (3. stopnje po kriterijih NCI CTC) prišlo pri 19 % bolnikov, ki so bili nosilci alela HLA-B*57:01, in pri 10 % tistih, ki niso bili nosilci tega alela. V tem naboru podatkov je imelo 133/2235 (6 %) bolnikov prisoten alel HLA-B*57:01 (glejte poglavje 4.4).

Klinične študije

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Varnost in učinkovitost pazopaniba pri karcinomu ledvičnih celic je bila ovrednotena z randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano multicentrično študijo. Bolniki (n = 435) z lokalno napredovalim in/ali metastatskim RCC so bili randomizirani tako, da so prejeli pazopanib v odmerku 800 mg enkrat na dan ali placebo. Primarni cilj študije je bil ovrednotiti čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in ga primerjati med obema skupinama zdravljenja, glavni sekundarni opazovani dogodek pa skupno preživetje (OS - overall survival). Drugi cilji so bili še ovrednotiti skupni delež odziva in trajanje odziva.

Od skupno 435 bolnikov, ki so bili vključeni v to študijo, se 233 bolnikov predhodno še ni zdravilo, 202 bolnika pa sta se predhodno zdravila z IL-2 ali INF α . Stanje telesne zmogljivosti (ECOG) bolnikov je bilo v skupini, ki je prejela pazopanib, podobno kot v skupini, ki je prejela placebo (ECOG 0: pazopanib 42 %, placebo 41 %, ECOG 1: pazopanib 58 %, placebo 59 %). Večina bolnikov je imela bodisi ugoden (39 %) bodisi vmesen (54 %) MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*) ali Motzer-jev prognostični faktor. Vsi bolniki so imeli čisto celično histologijo ali pretežno čisto celično histologijo. Pri približno polovici bolnikov je bolezen prizadela 3 ali več organov. V izhodišču so bile metastaze pri večini bolnikov prisotne v pljučih (74 %) in/ali bezgavkah (54 %).

V obeh skupinah je bil delež bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili, podoben deležu bolnikov, ki so se že zdravili s citokini (v skupini, ki je prejela pazopanib se 53 % bolnikov predhodno še ni zdravilo, 47 % bolnikov pa se je predhodno že zdravilo s citokini, v skupini, ki je prejela placebo pa se predhodno še ni zdravilo 54 % bolnikov, s citokini pa se je predhodno zdravilo 46 % bolnikov). V podskupini bolnikov, ki so se predhodno že zdravili s citokini, se je večina bolnikov (75 %) zdravila z interferoni.

Pri podobnem deležu bolnikov v vsaki skupini je bila predhodno opravljena nefrektomija (89 % bolnikov v skupini, ki je prejela pazopanib, in 88 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo)

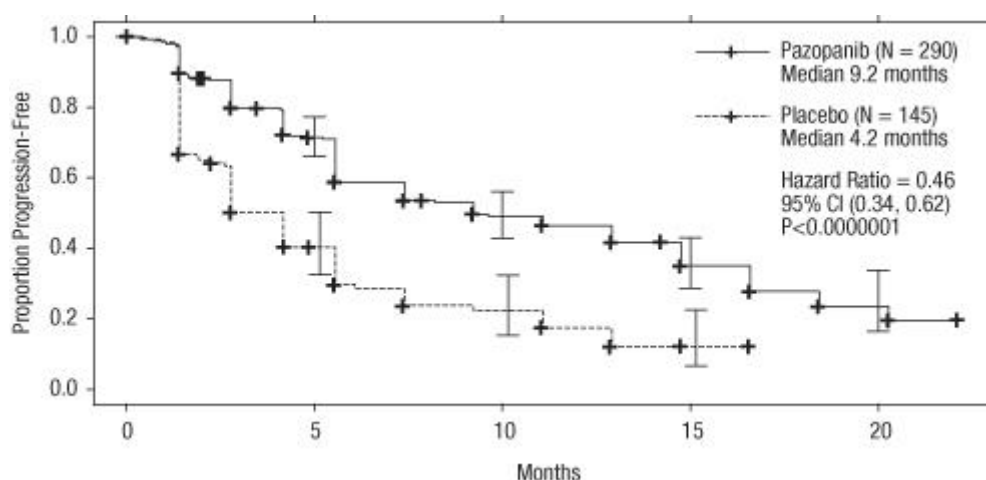
in/ali predhodno obsevanje (22 % bolnikov v skupini, ki je prejela pazopanib, in 15 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo).

Primarna analiza primarnega opazovanega dogodka, to je čas preživetja brez napredovanja bolezni, temelji na neodvisni presoji radiološkega pregleda celotne študijske populacije (predhodno še nezdravljeni bolniki in bolniki, ki so se predhodno že zdravili s citokini).

Preglednica 4 Rezultati skupne učinkovitosti pri RCC na osnovi neodvisne presoje (VEG105192)

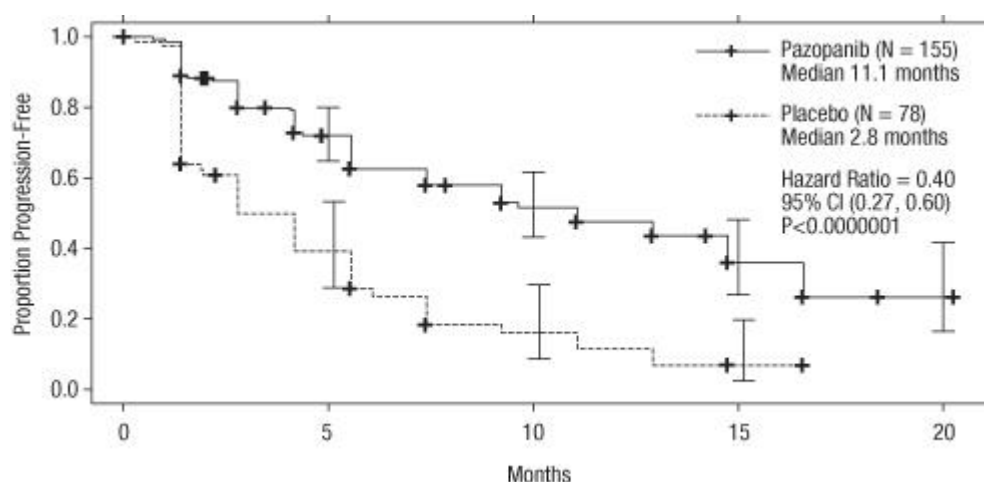
Opazovani dogodek/Študijska populacija	Pazopanib	Placebo	HR (95 % interval zaupanja)	P vrednost (enostranski test)
PFS Celokupni* ITT Mediana (meseci)	n = 290 9,2	n = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Delež odziva % (95 % interval zaupanja)	n = 290 30 (25,1; 35,6)	n = 145 3 (0,5; 6,4)	—	<0,001
HR = razmerje tveganj; ITT = vključeni bolniki; PFS = čas preživetja brez napredovanja bolezni. * - Predhodno še nezdravljeni bolniki in bolniki, ki so se predhodno že zdravili s citokini.				

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja časa preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi neodvisne presoje za celotno populacijo (predhodno še nezdravljeni bolniki in bolniki, ki so se predhodno že zdravili s citokini) (VEG105192)



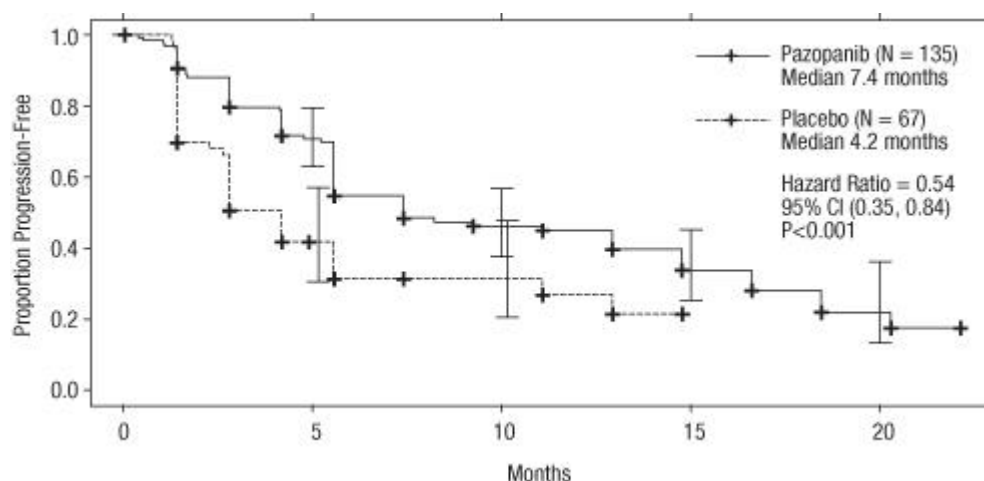
os x: meseci, os y: delež brez napredovanja, Pazopanib — (n = 290) mediana 9,2 meseca, Placebo ----- (n = 145) mediana 4,2 meseca, Razmerje tveganj = 0,46, 95 % IZ (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Slika 2 Kaplan-Meierjeva krivulja časa preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi neodvisne presoje za predhodno še nezdravljene bolnike (VEG105192)



os x: meseci, os y: delež brez napredovanja, Pazopanib — (n = 155) mediana 11,1 meseca, Placebo----- (n = 78) mediana 2,8 meseca, Razmerje tveganj = 0,40, 95 % IZ (0,27; 0,60), P < 0,0000001

Slika 3 Kaplan-Meierjeva krivulja časa preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi neodvisne presoje za bolnike, ki so se predhodno že zdravili s citokini (VEG105192)



os x: meseci, os y: delež brez napredovanja, Pazopanib — (n = 135) mediana 7,4 meseca, Placebo----- (n = 67) mediana 4,2 meseca, Razmerje tveganj = 0,54, 95 % IZ (0,35; 0,84), P < 0,001

Neodvisna presoja je pokazala, da je bila pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, mediana vrednost časa do odziva 11,9 tedna, mediana vrednost trajanja odziva pa 58,7 tedna (VEG105192).

Mediano celokupno preživetje (OS – overall survival) ob končni analizi preživetja, opredeljeni v protokolu, je bilo 22,9 meseca pri bolnikih, randomiziranih na pazopanib, in 20,5 meseca pri bolnikih, randomiziranih na placebo [razmerje ogroženosti = 0,91 (95 % IZ: 0,71; 1,16, p = 0,224)]. Rezultati celokupnega preživetja so lahko pristranski, ker je 54 % bolnikov iz skupine s placebom v podaljšanju te študije po napredovanju bolezni prav tako prejelo pazopanib. Po študiji je zdravljenje prejelo 66 % bolnikov, ki so dobivali placebo, in 30 % tistih, ki so dobivali pazopanib.

Skupna kvaliteta življenja na osnovi EORTC QLQ-C30 in EuroQoL EQ-5D se med obema skupinama zdravljenja statistično ni razlikovala.

V študiji Faze II, v katero je bilo vključenih 225 bolnikov z lokalno ponovitvijo ali metastatskim čistim karcinomom ledvičnih celic, je neodvisna presoja pokazala, da je bil objektivni delež odziva 35 %, mediana vrednost trajanja odziva pa 68 tednov. Mediana vrednost časa preživetja brez napredovanja bolezni je bila 11,9 meseca.

Varnost, učinkovitost in kakovost življenja s pazopanibom v primerjavi s sunitinibom so ocenili v randomizirani, odprti študiji neinferiornosti faze III z vzporednimi skupinami (VEG108844).

V VEG108844 so bolnike (N = 1110) z lokalno napredovalim in/ali metastatskim RCC, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja, randomizirali na prejemanje ali pazopaniba 800 mg enkrat na dan neprekinjeno ali sunitiniba 50 mg enkrat na dan v 6-tedenskih ciklikih, ki so obsegali 4 tedne zdravljenja in 2 tedna brez zdravljenja.

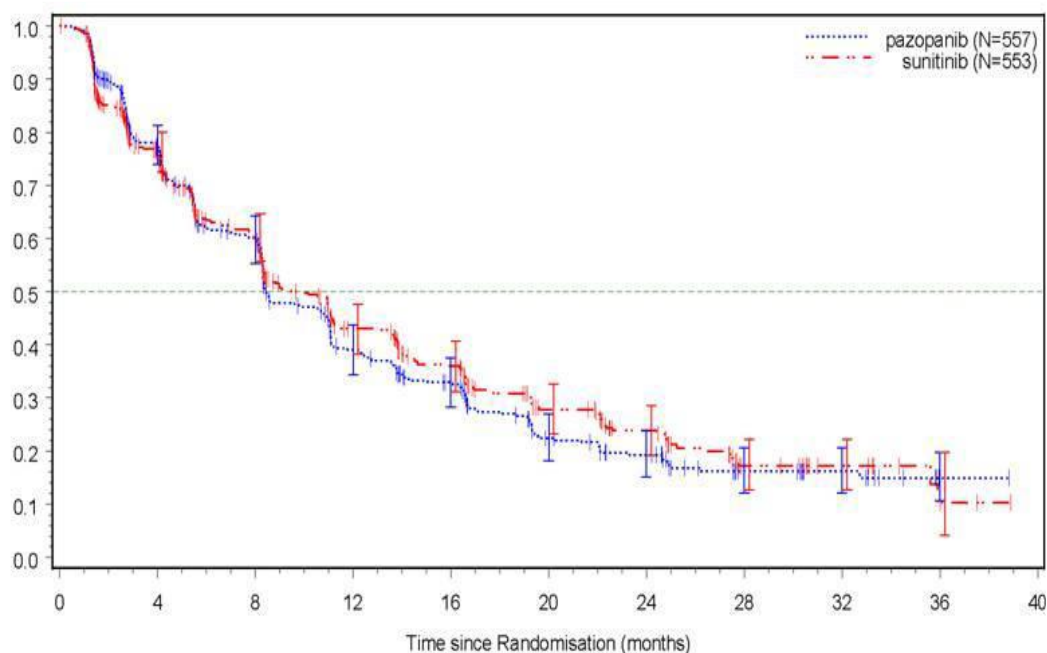
Primarni cilj študije je bila ocena in primerjava preživetja brez napredovanja pri bolnikih, zdravljenih s pazopanibom, in bolnikih, zdravljenih s sunitinibom. Demografske značilnosti med obema terapevtskima krakoma so bile podobne. Značilnosti bolezni ob uvodni diagnozi in ob presejanju so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene; večina bolnikov je imela svetlocelično histologijo in bolezen v IV. stadiju.

Študija VEG108844 je dosegla primarni opazovani dogodek preživetja brez napredovanja in je pokazala, da je pazopanib neinferoren sunitinibu, ker je bila zgornja meja 95 % IZ za razmerje ogroženosti manjša od v protokolu opredeljene meje neinferiornosti 1,25. Rezultati celokupne učinkovitosti so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5 Rezultati celokupne učinkovitosti (VEG108844)

Opazovani dogodek	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	ROg (95 % IZ)
PFS			
Skupaj			
Mediana (mesece)	8,4	9,5	1,047
(95 % IZ)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Celokupno preživetje			
Mediana (mesece)	28,3	29,1	0,915 ^a
(95 % IZ)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
ROg = razmerje ogroženosti, PFS = preživetje brez napredovanja ^a vrednost p = 0,245 (2-stranska)			

Slika 4 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja za celotno populacijo po neodvisni oceni (VEG108844)



Analize podskupin preživetja brez napredovanja so bile opravljene za 20 demografskih in prognostičnih dejavnikov. 95 % intervali zaupanja za vse podskupine vključujejo razmerje ogroženosti 1. V treh najmanjših od teh 20 podskupin je točkovna ocena razmerja ogroženosti presegla 1,25; te podskupine so bile preiskovanci brez predhodne nefrektomije ($n = 186$, Rog = 1,403, 95 % IZ (0,955, 2,061)), izhodiščna LDH $> 1,5 \times$ ZMN ($n = 68$, Rog = 1,72, 95 % IZ (0,943; 3,139)) in MSKCC: neugodno tveganje ($n = 119$, Rog = 1,472, 95 % IZ (0,937; 2,313)).

Sarkom mehkih tkiv (STS)

Varnost in učinkovitost pazopaniba pri STS so ocenili v ključni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični študiji faze III (VEG110727). Preiskovanci ($n = 369$) z napredujočim STS so bili randomizirani na prejemanje 800 mg pazopaniba na dan ali placeba. Pomembno je, da so lahko v tej študiji sodelovali le bolniki z določenimi histološkimi podvrstami STS. Učinkovitost in varnost pazopaniba sta torej ugotovljeni le za te podskupine STS in zdravljenje s pazopanibom mora biti omejeno na te podvrste STS.

Primerni so bili naslednji tipi tumorjev:

Fibroblastni (odrasli fibrosarkom, miksofibrosarkom, sklerozirajoči epitelioidni fibrosarkom, maligni solitarni fibrozni tumorji), t. i. fibrohistiocitni (pleomorfni maligni fibrozni histiocitom [MFH], gigantocelularni MFH, vnetni MFH), leiomiosarkom, maligni glomusni tumorji, skeletnomišični (pleomorfni in alveolarni rabdomiosarkom), žilni (epitelioidni hemangioendotelom, angiosarkom), negotovo diferencirani (sinovijski, epitelioidni, alveolarni mehki del, svetlocelični, dezmoplastični drobni okroglocelični, zunajledvični rabdoid, maligni mezenhimom, PECO, intimalni sarkom), maligne tumorje ovojnic perifernih živcev, nediferencirane sarkome mehkih tkiv, ne dodatno opredeljene (NOS) in druge vrste sarkomov (ki niso bili naštet kot neprimerni).

Neprimerni so bili naslednji tipi tumorjev:

Adipocitni sarkom (vsi podtipi), vsi rabdomiosarkomi, ki niso bili alveolarni ali pleomorfni, hondrosarkom, osteosarkom, Ewingovi tumorji/primitivni nevroektodermalni tumorji (PNET), GIST, dermatofibromatosis sarcoma protuberans, vnetni miofibroblastni sarkom, maligni mezoteliom in mešani mezodermalni tumorji maternice.

Opozoriti velja, da v ključno študijo faze III niso bili vključeni bolniki z adipocitnim sarkomom. Preliminarna študija faze II (VEG20002) je namreč pokazala, da s pazopanibom opaženo delovanje (preživetje brez napredovanja po 12 tednih) pri adipocitnem sarkomu ni izpolnilo vnaprej zahtevanega deleža, ki bi dopuščal nadaljnje klinično preizkušanje.

Druga ključna merila primernosti za študijo VEG110727 so bila: histološko dokazan maligni STS intermediarne ali visoke stopnje in napredovanje bolezni v 6 mesecih po začetku zdravljenja metastatske bolezni, ali ponovitev v 12 mesecih po začetku (neo)-adjuvantnega zdravljenja.

Osemindvetdeset odstotkov (98 %) preiskovancev je predhodno prejelo doksorubicin, 70 % ifosfamid in 65 % preiskovancev je pred vključitvijo v študijo prejelo vsaj tri ali več kemoterapevtskih sredstev.

Bolnike so stratificirali po faktorjih stanja zmogljivosti po Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO PS) (0 ali 1) izhodiščno in po številu linij predhodnega sistemskega zdravljenja za napredovalo bolezen (0 ali 1 v prim. z 2 ali več). V vsaki terapevtski skupini je bil rahlo večji odstotek preiskovancev z 2 ali več linijami predhodnega sistemskega zdravljenja napredovale bolezni (58 % v skupini s placebom, 55 % v skupini s pazopanibom) kot z 0 ali 1 linijo predhodnega sistemskega zdravljenja (42 % v skupini s placebom in 45 % v skupini s pazopanibom). Mediano trajanje spremljanja preiskovancev (opredeljeno kot obdobje od datuma randomizacije do datuma zadnjega stika ali smrti) je bilo v obeh terapevtskih skupinah podobno (9,36 meseca za placebo [razpon od 0,69 do 23,0 meseca] in 10,04 meseca za pazopanib [razpon od 0,2 do 24,3 meseca]).

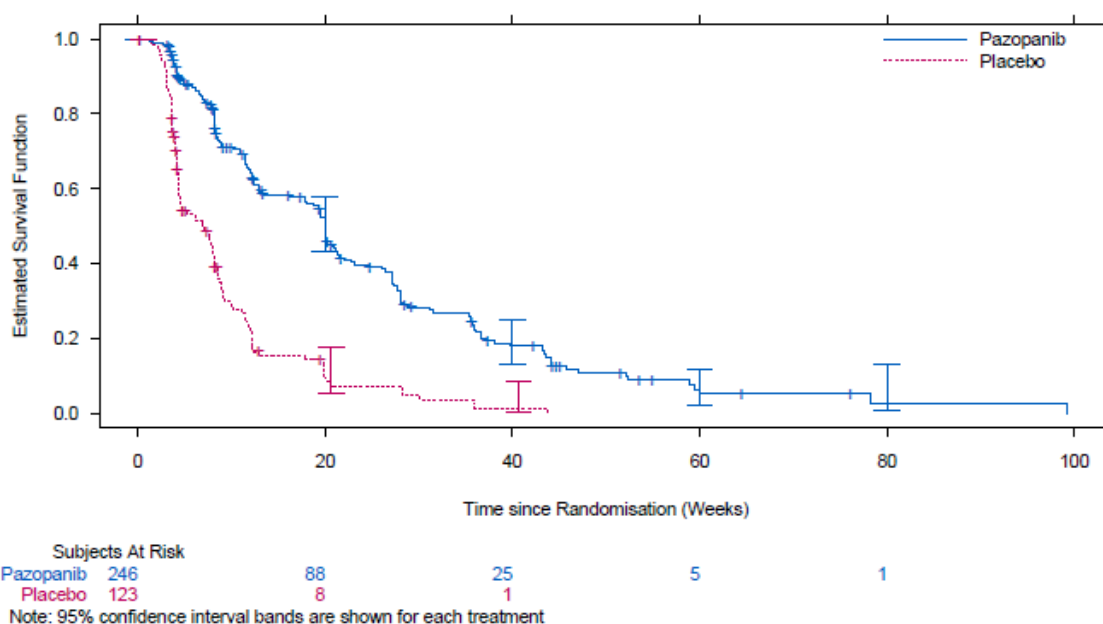
Primarni cilj študije je bila ocena in primerjava obeh terapevtskih skupin glede preživetja brez napredovanja (PFS, ki je bilo ocenjeno z neodvisnim radiološkim pregledom); med sekundarnimi opazovanimi dogodki pa so bili celokupno preživetje (OS), delež celokupnega odziva in trajanje odziva.

Preglednica 6 Rezultati celokupne učinkovitosti pri STS po neodvisni oceni (VEG110727)

Opazovani dogodki/raziskovana populacija	Pazopanib	Placebo	ROg (95 % IZ)	Vrednost p (dvostranska)
PFS				
Celokupni ITT	n = 246	n = 123		
Mediana (tedni)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom	n = 109	n = 49		
Mediana (tedni)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Podskupine sinovijskega sarkoma	n = 25	n = 13		
Mediana (tedni)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Podskupina "drugi STS"	n = 112	n = 61		
Mediana (tedni)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
Celokupni ITT	n = 246	n = 123		
Mediana (meseci)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkom*	n = 109	n = 49		
Mediana (meseci)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Podskupine sinovijskega sarkoma*	n = 25	n = 13		
Mediana (meseci)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Podskupine "drugi STS"*	n = 112	n = 61		
Mediana (meseci)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Delež odziva (popolni odziv + delni odziv)				
% (95 % IZ)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Trajanje odziva				
Mediana (tedni) (95 % IZ)	38,9 (16,7; 40,0)			
ROg = razmerje ogroženosti, ITT = vključeni bolniki, PFS = preživetje brez napredovanja, PO = popolni odziv, DO = delni odziv. OS = celokupno preživetje * Celokupno preživetje za zadevne histološke podskupine STS (leiomyosarkom, sinovijski sarkom in "drugi" STS) je treba zaradi majhnega števila preiskovancev in širokih intervalov zaupanja tolmačiti previdno.				

Izboljšanje PFS v skupini s pazopanibom v primerjavi s placebom je bilo po oceni raziskovalcev podobno (razmerje ogroženosti v celotni populaciji ITT: 0,39, 95 % IZ od 0,30 do 0,52, $p < 0,001$).

Slika 5 Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez napredovanja pri STS za celotno populacijo po neodvisni oceni (VEG110727)



Celokupno preživetje se po končni analizi, opravljeni potem, ko se je pojavilo 76 % (280/369) dogodkov (razmerje ogroženosti 0,87, 95 % IZ 0,67; 1,12, $p = 0,256$), med terapevtskima krakoma ni značilno razlikovalo.

Pediatrična populacija

Študijo faze I (ADVL0815) s pazopanibom so izvedli pri 44 pediatričnih bolnikih z različnimi ponovljenimi oziroma neodzivnimi solidnimi tumorji. Primarni cilj študije je bil raziskati največji tolerirani odmerek (MTD - maximally tolerated dose), varnostni profil in farmakokinetične lastnosti pazopaniba pri otrocih. Mediano trajanje izpostavljenosti v tej študiji je bilo 3 mesece (1 do 23 mesecev).

Študijo faze II (PZP034X2203) s pazopanibom so izvedli pri 57 pediatričnih bolnikih z neodzivnimi solidnimi tumorji, vključno z rabdomiosarkomom ($N=12$), nerabdomiosarkomskim sarkomom mehkih tkiv ($N=11$), Ewingovim sarkomom/periferim primitivnim nevroektodermalnim tumorjem (pPNET) ($N=10$), osteosarkomom ($N=10$), nevroblastomom ($N=8$) in hepatoblastomom ($N=6$). Gre za odprto, nekontrolirano študijo z enim samim študijskim zdravilom za ugotavljanje terapevtske aktivnosti pazopaniba pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do manj kot 18 let. Pazopanib so bolnikom dajali enkrat na dan v obliki tablet z odmerkom 450 mg/m^2 /odmerek ali v obliki peroralne suspenzije z odmerkom 225 mg/m^2 /odmerek. Najvišji dovoljeni dnevni odmerek je bil 800 mg pri uporabi tablet in 400 mg pri uporabi peroralne suspenzije. Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 1,8 meseca (1 dan do 29 mesecev).

Rezultati te študije niso pokazali pomembne protitumorske aktivnosti v opisani pediatrični populaciji. Iz tega razloga pazopanib ni priporočen za zdravljenje teh tumorjev pri pediatrični populaciji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Votrient za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje ledvičnega karcinoma in karcinoma ledvičnega pielona (izključujoč nefroblastom, nefroblastomatozo, svetlocelični sarkom, mezoblastni nefrom, ledvični medularni karcinom in rabdoidni tumor ledvic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnega 800 mg odmerka pazopaniba je bila pri bolnikih s solidnim tumorjem dosežena največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) približno $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ po mediani vrednosti 3,5 ure (razpon od 1,0 do 11,9 ur) in dosežena vrednost $\text{AUC}_{0-\infty}$ približno $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Pri dnevnem odmerjanju se vrednost AUC_{0-T} poveča za 1,23-krat do 4-krat.

Pri odmerkih pazopaniba, večjih od 800 mg, ni konsistentnega povečanja vrednosti AUC ali $C_{\max}$.

Pri uporabi pazopaniba skupaj s hrano se sistemska izpostavljenost pazopanibu poveča. Pri uporabi pazopaniba skupaj z obrokom z veliko ali majhno vsebnostjo maščob sta se vrednosti AUC in $C_{\max}$ pazopaniba povečali za približno 2-krat. Pazopanib je zato treba uporabljati vsaj dve uri po jedi ali eno uro pred jedjo (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi zdrobljene 400 mg tablete pazopaniba se je vrednost $\text{AUC}_{(0-72)}$ povečala za približno 46 %, $C_{\max}$ za približno 2-krat, vrednost $t_{\max}$ pa skrajšala za približno 2 uri v primerjavi z uporabo cele tablete. Ti rezultati kažejo, da se biološka uporabnost in stopnja absorpcije pazopaniba pri peroralni uporabi zdrobljene tablete v primerjavi z uporabo cele tablete poveča (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Vezava pazopaniba na humane plazemske proteine je *in vivo* večja od 99 % in v razponu od 10-100 $\mu\text{g/ml}$ ni odvisna od koncentracije. *In vitro* študije kažejo, da je pazopanib substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein, odporen za raka dojke (BCRP - breast cancer resistant protein).

Biotransformacija

Rezultati *in vitro* študij kažejo, da presnova pazopaniba poteka predvsem s CYP3A4 in le v manjši meri s CYP1A2 in CYP2C8. Štirje glavni presnovki pazopaniba predstavljajo le 6 % izpostavljenosti v plazmi. Eden od teh presnovkov zavira z žilnim endotelijskim rastnim faktorjem (VEGF) stimulirano proliferacijo humanih endotelnih celic umbilikalne vene z enako jakostjo kot pazopanib, ostali pa so za od 10- do 20-krat manj aktivni. Delovanje pazopaniba je tako v glavnem odvisno od izpostavljenosti izvorni učinkovini.

Izločanje

Pazopanib se izloča počasi. Pri uporabi priporočenega 800 mg odmerka je srednji razpolovni čas 30,9 ure. Izločanje v glavnem poteka preko blata, preko ledvic se izloči manj kot 4 % uporabljenega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Rezultati kažejo, da se manj kot 4 % peroralno uporabljenega odmerka pazopaniba izloči z urinom v obliki pazopaniba in presnovkov. Rezultati populacijskega farmakokinetičnega modeliranja (podatki od oseb z izhodiščno vrednostjo kreatininskega očistka v razponu od 30,8 ml/min do 150 ml/min) kažejo, da je malo verjetno, da bi okvara ledvic imela klinično pomemben učinek na farmakokinetiko pazopaniba. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim od 30 ml/min, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, je potrebna previdnost, saj pri tej skupini bolnikov ni izkušenj z uporabo pazopaniba (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Blaga

Mediani $C_{\max}$ in $\text{AUC}_{(0-24)}$ v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blagimi nepravilnostmi jetrnih parametrov (opredeljenimi bodisi kot normalen bilirubin in kakršno koli zvišanje alanin-

aminotransferaze (ALT) bodisi kot zvišanje bilirubina do 1,5-kratne ZMN ne glede na vrednost ALT) po uporabi 800 mg enkrat na dan sta podobni medianama pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte preglednico 7). Za bolnike z blagimi nepravilnostmi serumskih jetrnih testov je priporočeni odmerek 800 mg pazopaniba enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Zmerna

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (opredeljeno kot zvišanje bilirubina na > 1,5- do 3-kratno ZMN ne glede na vrednost ALT) je bil največji tolerirani odmerek (MTD - maximally tolerated dose) pazopaniba 200 mg enkrat na dan. V stanju dinamičnega ravnovesja, po uporabi 200 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, je bila mediana C_{max} približno 44 %, mediana $AUC_{(0-24)}$ pa 39 % ustrezne mediane C_{max} oz. $AUC_{(0-24)}$ po uporabi 800 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte preglednico 7).

Na osnovi podatkov o varnosti in prenašanju je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter odmerek pazopaniba zmanjšati na 200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Huda

V stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi 200 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bila mediana C_{max} približno 18 %, mediana $AUC_{(0-24)}$ pa 15 % ustrezne mediane C_{max} oz. $AUC_{(0-24)}$ po uporabi 800 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Glede na manjšo izpostavljenost in majhno jetrno rezervo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (opredeljeno kot celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost ALT) uporaba pazopaniba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 7 Mediane farmakokinetike pazopaniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z okvaro jeter

Skupina	Raziskovani odmerek	C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hr/ml)	Priporočeni odmerek
Normalno delovanje jeter	800 mg 1x na dan	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg 1x na dan
Blaga okvara jeter	800 mg 1x na dan	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg 1x na dan
Zmerna okvara jeter	200 mg 1x na dan	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg 1x na dan
Huda okvara jeter	200 mg 1x na dan	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	ni priporočljivo

Pediatrična populacija

Po odmerjanju pazopaniba 225 mg/m² (v obliki peroralne suspenzije) pediatričnim bolnikom so bili farmakokinetični parametri (C_{max} , T_{max} in AUC) podobni parametrom, o katerih so prej poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih z odmerki 800 mg pazopaniba. Rezultati ne kažejo, da bi bile med otroci in odraslimi izrazite razlike v očistku pazopaniba po normalizaciji glede na velikost telesne površine.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Profil varnosti pazopaniba je bil predklinično ovrednoten pri miših, podganah, kuncih in opicah. Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri glodavcih so bili učinki na različna tkiva (kosti, zobje, nohtni matriks, reproduktivni organi, hematološko tkivo, ledvice in trebušna slinavka) v skladu s farmakološkim delovanjem, to je zaviranjem receptorjev za žilni endotelijski rastni faktor (VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptors) in/ali motenjem signalnih poti za žilni endotelijski rastni faktor. Večina učinkov se je pojavila pri vrednosti plazemske izpostavljenosti, ki je bila manjša od tiste pri klinični uporabi. Drugi opaženi učinki so bili: zmanjšanje telesne mase, driska in/ali morbidnosti, ki so bile bodisi sekundarnega porekla zaradi lokalnih gastrointestinalnih učinkov, povzročenih z visoko lokalno izpostavljenostjo sluznice zdravilu (opice) ali farmakoloških učinkov (glodavci). Proliferativne jetrne spremembe (eozinofilna žarišča in adenomi) so bili pri mišjih samcih opaženi pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi AUC 2,5-krat večja od izpostavljenosti človeka.

V študijah juvenilne toksičnosti, v katerih so podgane pred prenehanjem dojenja prejemale pazopanib od 9. do 14. postpartalnega dneva, je pazopanib povzročil poginjanje in nenormalno rast/dozorevanje organov (ledvic, pljuč, jeter in srca) v odmerkih, ki so bili približno 0,1-kratnik klinične izpostavljenosti na podlagi AUC pri odraslih ljudeh. Ko so podgane po prenehanju dojenja pazopanib prejemale od 21. do 62. postpartalnega dneva, so bile toksikološke ugotovitve podobne kot pri odraslih podganah pri primerljivih izpostavljenostih. Pri človeku obstaja pri pediatričnih bolnikih večje tveganje za učinke na kosti in zobe kot pri odraslih: te spremembe - vključno z zavrtjem rasti (krajši udi), krhkimi kostmi in remodeliranjem zob - so bile pri mladih podganah prisotne pri ≥ 10 mg/kg/dan (to je približno 0,1- do 0,2-kratnik klinične izpostavljenosti na podlagi AUC pri odraslih ljudeh) (glejte poglavje 4.4).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja, plodnost in teratogeni učinki

Pri podganah in kuncih je pazopanib pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 300-krat manjša od izpostavljenosti človeka (na osnovi AUC), deloval embriotoksično in teratogeno. Učinki so obsegali, zmanjšano plodnost samic, pogostejše izgube pred in po nidaciji, zgodnje resorpcije, smrtnost zarodkov, zmanjšano telesno maso zarodkov in kardiovaskularne malformacije. Pri glodavcih so opazili tudi zmanjšanje rumenih telesc, pogostejše ciste in atrofije jajčnikov. Pri študiji plodnosti pri samcih podgan niso opazili učinkov na parjenje ali plodnost, opazili pa so zmanjšanje mase mod in epididimisov z manjšim nastajanjem sperme, manjšo gibljivostjo semenčic in manjšo koncentracijo sperme v nadmodkih in modih, in sicer pri izpostavljenosti, ki je na osnovi AUC ustrezala 0,3-kratni izpostavljenosti človeka.

Genotoksičnost

Pazopanib pri testih genotoksičnosti (Amesov test, test kromosomskih aberacij na humanih perifernih limfocitih ter *in vivo* mikronukleusni test pri podganah) ni povzročal genetskih poškodb. Sintetični intermediat, ki se uporablja pri izdelavi pazopaniba in je v majhnih količinah prisoten tudi v končni zdravilni učinkovini pri Amesovem testu ni deloval mutageno, je pa bil genotoksičen pri testu na mišjem limfomu ter *in vivo* testu na mišjih mikronukleusih.

Kancerogenost

V študijah kancerogenega potenciala pazopaniba, ki so trajale 2 leti, so opazili povečano število adenomov jeter pri miših in povečano število adenokarcinomov dvanajstnika pri podganah. Glede na specifično patogenezo pri glodalcih in mehanizem nastanka teh sprememb, se smatra, da ne predstavljajo povečanega kancerogenega tveganja za bolnike, ki jemljejo pazopanib.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

magnezijev stearat

mikrokristalna celuloza

povidon (K30)

natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

hipromeloza
rdeči železov oksid (E172)
makrogol 400
polisorbat 80
titanov dioksid (E171)

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon (K30)
natrijev karboksimetilškrob

Obloga tablete

hipromeloza
makrogol 400
polisorbat 80
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet.

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

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

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. junij 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če vložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 200 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete
pazopanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/628/001

30 filmsko obloženih tablet

EU/1/10/628/002

90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

votrient 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENICI – 200 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete
pazopanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/628/001

30 filmsko obloženih tablet

EU/1/10/628/002

90 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA – 400 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete
pazopanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/628/003

30 filmsko obloženih tablet

EU/1/10/628/004

60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

votrient 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENICI – 400 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete
pazopanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/10/628/003

30 filmsko obloženih tablet

EU/1/10/628/004

60 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

pazopanib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Votrient in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Votrient
3. Kako jemati zdravilo Votrient
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Votrient
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Votrient in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Votrient spada v skupino zdravil, imenovano *zaviralci protein-kinaze*. Zdravilo deluje tako, da prepreči aktivnost proteinov, ki so udeleženi pri rasti in širjenju rakavih celic.

Zdravilo Votrient se uporablja pri odraslih za zdravljenje:

- raka ledvic, ki je napredoval ali se je razširil v druge organe.
- določenih vrst sarkoma mehkih tkiv; to je vrsta raka, ki prizadene podporna tkiva telesa. Pojavi se lahko v mišicah, žilah, maščobnem tkivu ali drugih tkivih, ki podpirajo, obdajajo in varujejo organe.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Votrient

Ne jemljite zdravila Votrient

- če ste **alergični** na pazopanib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da se zgornja navedba nanaša na vas, **se posvetujte s svojim zdravnikom**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Votrient se posvetujte z zdravnikom:

- če imate katero koli **bolezen srca**,
- če imate katero koli **bolezen jeter**,
- če ste kdaj v preteklosti imeli **srčno popuščanje ali srčni infarkt**,
- če ste kdaj v preteklosti imeli **kolaps pljuč (sesedenje pljuč)**,
- če ste kdaj imeli težave s **krvavitvami, krvnimi strdki ali zoženjem arterij**,
- če ste kdaj imeli težave z **želodcem ali črevesom**, kot je *perforacija* (predrtje) ali *fistula* (nenormalna povezava med dvema deloma črevesa),
- če imate **težave s ščitnico**,
- če imate težave z **delovanjem ledvic**,
- če imate ali ste imeli **anevrizmo** (razširitev in oslabilitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni

krvne žile.

Če se kar koli od navedenega nanaša na vas, **o tem obvestite svojega zdravnika**. Zdravnik bo presodil, če je zdravljenje z zdravilom Votrient primerno za vas. Zdravnik bo morda moral opraviti **dodatne preiskave**, s katerimi bo preveril delovanje ledvic, srca in jeter.

Visok krvni tlak in zdravilo Votrient

Zdravilo Votrient lahko zviša krvni tlak. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votrient bo zdravnik preveril vrednost krvnega tlaka in ga nato med zdravljenjem redno spremljal. Če imate visok krvni tlak, vam bo zdravnik predpisal zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka.

- Če imate visok krvni tlak, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Če imate predviden kirurški poseg

Zdravnik bo zdravljenje z zdravilom Votrient prekinil vsaj 7 dni pred načrtovanim kirurškim posegom. Zdravilo Votrient lahko vpliva na celjenje rane. Zdravljenje z zdravilom Votrient se lahko ponovno uvede, ko bo rana ustrezno zaceljena.

Stanja, na katera morate biti pozorni

Zdravilo Votrient lahko poslabša nekatera zdravstvena stanja ali povzroči resne neželene učinke. Med zdravljenjem z zdravilom Votrient morate biti še posebej pozorni na nekatere simptome, da bi se tako zmanjšalo tveganje za pojav kakršnih koli resnejših težav. Glejte **poglavje 4**.

Otroci in mladostniki

Pri bolnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila Votrient ni priporočljiva. V tej starostni skupini delovanje zdravila še ni popolnoma znano. Poleg tega se ga zaradi varnostnih pomislekov ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let.

Druga zdravila in zdravilo Votrient

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, vključno z zdravili rastlinskega izvora.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Votrient ali povečajo možnost za pojav neželenih učinkov. Tudi zdravilo Votrient lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Takšna zdravila so:

- klaritromicin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin, telitromicin in vorikonazol (uporabljamo jih za **zdravljenje okužb**),
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir (uporabljamo jih za **zdravljenje okužbe z virusom HIV**),
- nefazodon (uporabljamo ga za **zdravljenje depresije**),
- simvastatin in morda tudi drugi statini (uporabljajo se za **zdravljenje zvišanega holesterola**),
- zdravila, ki **zmanjšujejo želodčno kislino**. Določena vrsta zdravil, ki se uporabljajo za zmanjšanje želodčne kisline (npr. zaviralci protonske črpalke, antagonisti H2 ali antacidi) lahko vplivajo na to, kako se jemlje zdravilo Votrient. Za nasvet se posvetujte s svojim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če jemljete katero koli od navedenih zdravil, o tem **obvestite svojega zdravnika** ali farmacevta.

Zdravilo Votrient skupaj s hrano in pijačo

Zdravila Votrient ne smete jemati skupaj s hrano. Hrana vpliva na absorpcijo zdravila iz prebavil.

Zdravilo Votrient morate vzeti vsaj dve uri po jedi ali eno uro pred jedjo (glejte poglavje 3).

Med zdravljenjem z zdravilom Votrient **ne smete uživati soka grenivke**. V tem primeru se lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Med nosečnostjo uporaba zdravila Votrient ni priporočljiva. Učinek zdravila Votrient med nosečnostjo ni znan.

- Če ste noseči ali nameravate zanositi, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

- Med zdravljenjem in še najmanj 2 tedna po zaključku zdravljenja z zdravilom Votrient morate **uporabljati zanesljivo metodo kontracepcije** in tako preprečiti zanositev.
- Če med zdravljenjem z zdravilom Votrient **zanosite**, o tem obvestite svojega zdravnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Votrient ne smete dojiti. Ni znano, če se sestavine zdravila Votrient izločajo z materinim mlekom. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

Bolniki moškega spola (tudi tisti, ki so imeli vazektomijo), katerih partnerka je noseča ali lahko zanosi (kar vključuje tudi tiste partnerke, ki uporabljajo še druge metode kontracepcije), morajo v času jemanja zdravila Votrient in še najmanj 2 tedna po tem, ko vzamejo zadnji odmerek, pri spolnih odnosih uporabljati kondom.

Zdravljenje z zdravilom Votrient lahko **vpliva na plodnost**. O tem se pogovorite s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki zdravila Votrient lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

- Če ste omotični, utrujeni, oslabei ali brez energije, ne smete upravljati z vozili ali stroji.

Zdravilo Votrient vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Votrient

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kolikšen odmerek zdravila Votrient vzeti

Običajen odmerek je 800 mg enkrat na dan. Odmerek lahko vzamete kot 2 tableti po 400 mg ali 4 tablete po 200 mg. Odmerek 800 mg enkrat na dan je največji dnevni odmerek. V primeru pojava neželenih učinkov bo zdravnik morda moral odmerek zmanjšati.

Kdaj vzeti zdravilo Votrient

Ne jemljite zdravila Votrient skupaj s hrano. Zdravilo Votrient vzemite vsaj dve uri po jedi ali eno uro pred jedjo.

Na primer, zdravilo lahko vzamete dve uri po zajtrku ali eno uro pred kosilom. Zdravilo Votrient vzemite vsak dan ob približno istem času.

Tablete pogoltnite cele skupaj z vodo, eno po eno. Tablet ne smete razpolavljati ali drobiti. To lahko vpliva na absorpcijo zdravila iz črevesa in poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Votrient, kot bi smeli

Če ste vzeli večje število tablet, kot bi smeli, se posvetujte **z zdravnikom ali farmacevtom**.

Zdravniku ali farmacevtu po možnosti pokažite ovojnino zdravila ali to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Votrient

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Vzemite le naslednji predvideni odmerek ob običajnem času.

Zdravila Votrient ne smete nehati jemati brez nasveta zdravnika

Zdravilo Votrient morate jemati tako dolgo, kot vam je to predpisal zdravnik. Zdravila Votrient ne smete nehati jemati brez nasveta zdravnika.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni resni neželeni učinki

Oteklost možganov (reverzibilni posteriorni levkoencefalopatski sindrom)

Zdravilo Votrient lahko v redkih primerih povzroči otekanje možganov, ki je lahko smrtno nevarno.

Med simptomi so:

- izguba govora,
- sprememba vida,
- konvulzije (napadi krčev),
- zmedenost,
- visok krvni tlak.

Nehajte jemati zdravilo Votrient in nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavi kateri koli od teh simptomov, ali če se vam pojavi glavobol, ki ga spremlja kateri od teh simptomov.

Hipertenzivna kriza (nenaden porast krvnega tlaka na zelo visoke vrednosti)

Zdravilo Votrient lahko občasno povzroči nenaden porast krvnega tlaka na zelo visoke vrednosti.

Takšno stanje je znano kot hipertenzivna kriza. Zdravnik bo med zdravljenjem z zdravilom Votrient nadzoroval vaš krvni tlak. Znaki in simptomi hipertenzivne krize lahko vključujejo:

- hudo bolečino v prsih,
- hud glavobol,
- zamegljen vid,
- zmedenost,
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- hudo zaskrbljenost,
- kratko sapo,
- epileptični napad (krče),
- omedlevico.

Če se pri vas pojavi hipertenzivna kriza, **prenehajte z jemanjem zdravila Votrient in takoj poiščite zdravniško pomoč**.

Težave s srcem

Tveganje za pojav takšnih težav je lahko večje pri ljudeh, ki že imajo težave s srcem ali pa jemljejo še druga zdravila. Med zdravljenjem z zdravilom Votrient vas bo zdravnik nadzoroval glede pojava težav s srcem.

Srčno popuščanje, srčna kap

Zdravilo Votrient lahko vpliva na delovanje vašega srca in lahko poveča tveganje za srčno kap. Znaki in simptomi vključujejo:

- nereden ali hiter srčni utrip,
- hitro utripanje srca,
- omedlevico,
- bolečino ali pritisk v prsih,
- bolečine v rokah, hrbtu, vratu ali čeljusti,
- kratko sapo,
- zatekanje nog.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč**.

Spremembe srčnega ritma (podaljšanje intervala QT)

Zdravilo Votrient lahko vpliva na srčni ritem, kar se pri posameznih bolnikih lahko razvije v potencialno resno hitro utripanje srca, poznano kot *torsade de pointes*. To lahko povzroči zelo hitro bitje srca in posledično nenadno izgubo zavesti.

Če zaznate kakršne koli neobičajne spremembe srčnega utripa, kot je prepočasno ali prehitro utripanje srca, **o tem obvestite svojega zdravnika**.

Možganska kap

Zdravilo Votrient lahko poveča tveganje za možgansko kap. Znaki in simptomi možganske kapi lahko vključujejo:

- odrevenelost ali šibkost ene strani vašega telesa,
- težave pri govorjenju,
- glavobol,
- omotico.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Krvavitve

Zdravilo Votrient lahko povzroči hude krvavitve v prebavilih (npr. želodcu, požiralniku, danki ali črevesu), pljučih, ledvicah, ustih, nožnici ali možganih. To so sicer občasni neželeni učinki. Simptomi teh krvavitev so lahko:

- kri v blatu ali črno blato,
- kri v urinu,
- bolečina v želodcu,
- izkašljevanje ali bruhanje krvi.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Perforacija in fistula

Zdravilo Votrient lahko povzroči predrtje (perforacijo) stene želodca ali črevesa ali razvoj neobičajnih povezav med dvema deloma prebavnega trakta (fistula). Znaki in simptomi lahko vključujejo:

- hudo bolečino v želodcu,
- siljenje na bruhanje in/ali bruhanje,
- zvišano telesno temperaturo,
- nastanek luknje (perforacije) v želodcu ali črevesju, od koder se izloča krvav ali smrdeč gnojen izcedek.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Težave z jetri

Zdravilo Votrient lahko povzroči težave z jetri, ki se lahko poslabšajo do resnega stanja, kot sta slabše delovanje jeter ali odpoved jeter, ki je lahko smrtna. Med zdravljenjem z zdravilom Votrient bo zdravnik nadzoroval vaše jetrne encime. Znaki, da vaša jetra mogoče ne delujejo pravilno lahko vključujejo:

- porumenelost kože ali beločnic (zlatenica),
- temen urin,
- utrujenost,
- siljenje na bruhanje,
- bruhanje,
- izguba apetita,
- bolečina na desni strani trebuha,
- hiter nastanek modric.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Krvni strdki

Globoka venska tromboza in pljučna embolija

Zdravilo Votrient lahko povzroči nastanek krvnih strdkov v vaših venah, še posebej v venah nog (globoka venska tromboza), ki lahko nato potujejo v pljuča (pljučna embolija). Znaki in simptomi lahko vključujejo:

- ostro bolečino v prsih,
- kratko sapo,
- hitro dihanje,
- bolečino v nogah,
- zatekanje rok in dlani ali nog in stopal.

Trombotična mikroangiopatija

Zdravilo Votrient lahko povzroči nastanek krvnih strdkov v majhnih krvnih žilah ledvic in možganov, ki jih spremlja zmanjšanje števila rdečih krvnih celic in celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (trombotična mikroangiopatija). Znaki in simptomi lahko vključujejo:

- hiter nastanek modric,
- visok krvni tlak,
- zvišano telesno temperaturo,
- zmedenost,
- dremavost,
- epileptični napad (krče),
- zmanjšano izločanje urina.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Sindrom tumorske lize

Zdravilo Votrient lahko povzroči hiter razpad rakavih celic, kar lahko pripelje do sindroma tumorske lize, ki se pri nekaterih bolnikih lahko konča s smrtjo. Simptomi sindroma tumorske lize so med drugim lahko nereden srčni utrip, napadi s krči (epileptični napadi), zmedenost, mišični krči ali spazmi in zmanjšano izločanje urina. Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Okužbe

Okužbe, ki se pojavijo v času jemanja zdravila Votrient, se lahko razvijejo v resne okužbe. Simptomi okužbe lahko vključujejo:

- zvišano telesno temperaturo,
- simptome, ki spominjajo na gripo, kot so kašelj, utrujenost in bolečine po telesu, ki ne izginejo,
- kratka sapa in/ali piskanje v prsih,
- bolečina pri uriniranju,
- ureznine, praske ali rane, ki so pordele, tople, otekle ali boleče.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Vnetje pljuč

Zdravilo Votrient lahko v redkih primerih povzroči vnetje pljuč (intersticijsko bolezen pljuč, pnevmonitis), ki je lahko za nekatere bolnike smrtno. Med simptomi sta težko dihanje ali kašelj, ki ne mine. Med zdravljenjem z zdravilom Votrient vas bodo pregledovali glede morebitnih težav s pljuči.

Če se pri vas pojavi kateri od teh simptomov, **takoj poiščite zdravniško pomoč.**

Težave s ščitnico

Zdravilo Votrient lahko zmanjša tvorbo ščitničnih hormonov v telesu. To lahko povzroči povečanje telesne mase in utrujenost. Med zdravljenjem z zdravilom Votrient bo zdravnik spremljal vrednost ščitničnih hormonov.

Obvestite zdravnika, če opazite znatno povečanje telesne mase ali utrujenost.

Zamegljen vid ali okvara vida

Zdravilo Votrient lahko povzroči odstop ali pretrganje tanke plasti na zadnji strani očesnega zrkla (odstop mrežnice ali pretrganje mrežnice). Posledica je lahko zamegljen vid ali okvara vida.

Obvestite zdravnika, če opazite kakršnokoli spremembo vida.

Možni neželeni učinki (vključno z možnimi resnimi neželenimi učinki v ustrezni skupini glede na pogostnost):

Zelo pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- visok krvni tlak,
- driska,
- siljenje na bruhanje ali bruhanje,
- bolečina v želodcu,
- izguba apetita,
- hujšanje,

- motnje čuta za okušanje ali izguba okusa,
- vnetja usta,
- glavobol,
- tumorska bolečina,
- pomanjkanje energije, občutek šibkosti ali utrujenosti,
- spremembe barve las,
- neobičajno izpadanje ali redčenje las,
- izguba kožnega barvila,
- izpuščaj na koži, ki lahko vključuje luščenje kože,
- pordelost in oteklost dlani in podplatov.

Če kateri koli od teh neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta**.

Zelo pogosti neželeni učinki, ki se lahko odkrijejo pri preiskavah krvi ali urina:

- zvišana vrednost jetrnih encimov,
- znižanje vrednosti albumina v krvi,
- beljakovine v urinu,
- zmanjšanje števila krvnih ploščic (trombocitov, tj. celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi),
- zmanjšano število belih krvnih celic.

Pogosti neželeni učinki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- prebavne težave, napihnjenost, nabiranje plinov v črevesu,
- krvavitev iz nosu,
- suha usta ali razjede v ustih,
- okužbe,
- nenormalna zaspanost,
- motnje spanja,
- bolečina v prsih, kratka sapa, bolečine v nogah in oteklost nog/stopal. To so lahko znaki krvnega strdka v telesu (trombembolije). Če se strdek odtrga, lahko potuje v pljuča; to je lahko smrtno nevarno ali celo usodno.
- poslabšanje učinkovitosti srca za črpanje krvi po telesu (moteno delovanje srca),
- počasno bitje srca,
- krvavitev v ustih, danki ali pljučih,
- omotica,
- zamegljen vid,
- vročinski valovi,
- oteklost obraza, dlani, gležnjev, stopal ali vek zaradi tekočine,
- zbadanje, šibkost ali odrevenelost dlani, rok, nog ali stopal,
- spremembe na koži, rdečina kože, srbenje in suha koža,
- spremembe na nohtih,
- pekoč, zbadajoč, srbeč ali mravljinčast občutek v koži,
- občutek hladu z mraženjem,
- prekomerno znojenje,
- dehidracija,
- bolečina v mišicah, sklepih, tetivah ali prsih, mišični krči,
- hripavost,
- težko dihanje,
- kašelj,
- izkašljevanje krvi,
- kolcanje,
- kolaps pljuč z zrakom, ujetim v prostoru med pljuči in prsnim košem; to pogosto povzroči kratko sapo (pnevmotoraks).

Če kateri koli od teh neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika ali farmacevta**.

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko odkrijejo pri preiskavah krvi ali urina:

- zmanjšano delovanje ščitnice,

- nenormalno delovanje jeter,
- zvišanje vrednosti bilirubina (substanca, ki nastaja v jetrih),
- zvišanje vrednosti lipaze (encim, ki sodeluje pri prebavi),
- zvišanje vrednosti kreatinina (substanca, ki nastaja v mišicah),
- spremembe koncentracije različnih drugih snovi ali encimov v krvi. Zdravnik vas bo seznanil z rezultati preiskav krvi.

Občasni neželeni učinki (lahko se pojavijo pri **največ 1 od 100** bolnikov):

- možganska kap,
- prehodno zmanjšanje oskrbe možganov s krvjo (tranzitorna ishemična ataka),
- prekinitev oskrbe dela srca s krvjo ali srčni napad (srčna kap),
- delna prekinitev oskrbe dela srca s krvjo (miokardna ishemija),
- krvni strdki, ki jih spremlja zmanjšanje števila rdečih krvnih celic in celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi (trombotična mikroangiopatija). To lahko povzroči poškodbo organov, na primer možganov in ledvic.
- povečano število rdečih krvnih celic,
- nenadno težko dihanje, zlasti če ga spremlja ostra bolečina v prsih in/ali hitro dihanje (pljučna embolija),
- huda krvavitev v prebavilih (npr. v želodcu, požiralniku ali črevesu), ledvicah, nožnici ali možganih,
- motnje srčnega ritma (podaljšanje intervala QT),
- predrte (perforacija) želodca ali črevesa,
- nenormalna povezava med dvema deloma črevesa (fistula),
- močne ali neredne menstruacije,
- nenadno, močno zvišanje krvnega tlaka (hipertenzivna kriza),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- vnetje, slabo delovanje ali okvara jeter,
- rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic (zlatenica),
- vnetje mrežnice, ki pokriva trebušno votlino (peritonitis),
- izcedek iz nosu,
- izpuščaji, ki so lahko srbeči ali vneti (ploščate ali dvignjene lise ali mehurji),
- pogosto iztrebljanje,
- večja občutljivost kože za svetlobo,
- zmanjšano zaznavanje ali občutljivost, zlasti na koži,
- rana na koži, ki se ne celi (razjeda na koži).

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo pri **največ 1 od 1.000** bolnikov):

- vnetje pljuč (pnevmonitis),
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij).

Neznana pogostnost (je ni mogoče ocenti iz razpoložljivih podatkov):

- sindrom tumorske lize zaradi hitrega razpada rakavih celic,
- odpoved jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, **se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Votrient

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na platenki in

škafli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Votrient

- Učinkovina je pazopanib (v obliki pazopanibijevega klorida).
Ena Votrient 200 mg filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg pazopaniba.
Ena Votrient 400 mg filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg pazopaniba.
- Druge sestavine 200 mg in 400 mg filmsko obloženih tablet so: hipromeloza, makrogol 400, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, polisorbit 80, povidon (K30), natrijev karboksimetilškrob in titanov dioksid (E171). 200 mg filmsko obložene tablete vsebujejo tudi rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Votrient in vsebina pakiranja

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete so rožnate tablete v obliki kapsule. Na eni strani imajo oznako "GS JT". Na voljo so v plastenkah, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet.

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete so bele tablete v obliki kapsule. Na eni strani imajo oznako "GS UHL". Na voljo so v plastenkah, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj ali jakosti zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
RoonstraÙe 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.