

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votrient 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Różowa tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie napisem GS JT.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Mięsaki tkanek miękkich (ang. Soft tissue sarcoma, STS)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Votrient może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.

Dzieci i młodzież

Pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat nie zostało ustalone (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu (patrz punkt 5.2). Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej ($> 35\%$) do $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT).

W celu uzyskania informacji dotyczących kontrolowania czynności wątroby oraz dostosowania dawki u pacjentów, u których produkt wykazał działanie hepatotoksyczne, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Pazopanib należy przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki produktu Votrient należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2 i 5.3). U tych pacjentów ekspozycja na dawkę 200 mg jest wyraźnie zmniejszona, chociaż wykazująca dużą zmienność, z wartościami uznawanymi za niewystarczające do uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego.

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków stwierdzano izolowane zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny. Pacjenci w wieku powyżej 60 lat mogą być w grupie większego ryzyka łagodnego (> 3 x GGN) do ciężkiego (> 8 x GGN) zwiększenia aktywności AlAT. Pacjenci będący nosicielami allelu HLA-B*57:01 również podlegają zwiększonemu ryzyku zwiększenia aktywności AlAT w związku ze stosowaniem pazopanibu. Czynność wątroby należy monitorować u wszystkich pacjentów otrzymujących pazopanib, niezależnie od ich genotypu lub wieku (patrz punkt 5.1).

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i w 3, 5, 7 i 9 tygodniu. Następnie, skontrolować w 3 miesiącu i w 4 miesiącu, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po 4 miesiącu leczenia.

W celu uzyskania informacji dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowymi stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i aktywnością AspAT i AlAT $\leq 2 \times \text{GGN}$, patrz tabela 1.

Tabela 1 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia hepatotoksyczności

Wyniki badania czynności wątroby	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności aminotransferaz w granicach od 3 x do 8 x GGN	Kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych
Zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 8 \times \text{GGN}$	Przerwać stosowanie pazopanibu do chwili powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Jeśli lekarz uzna, że potencjalne korzyści ze wznowienia leczenia pazopanibem przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, wówczas należy wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni. Jeśli aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do $> 3 \times \text{GGN}$, należy zaprzestać stosowania pazopanibu.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times \text{GGN}$ z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$	Należy zaprzestać stosowania pazopanibu. Pacjentów należy obserwować do czasu powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Pazopanib jest inhibitorem UGT1A1. U pacjentów z zespołem Gilberta może wystąpić łagodna, pośrednia hiperbilirubinemia (dotycząca bilirubiny niesprężonej). Pacjenci z łagodną, pośrednią hiperbilirubinemią, stwierdzonym zespołem Gilberta lub z jego podejrzeniem oraz zwiększeniem aktywności AlAT $> 3 \times \text{GGN}$ powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi izolowanego zwiększenia aktywności AlAT.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa ryzyko podwyższonej aktywności AlAT (patrz punkt 4.5) i należy je podejmować z ostrożnością i pod ścisłą obserwacją.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko jednocześnie stosując leczenie obniżające ciśnienie krwi i modyfikując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

Obserwowano PRES / RPLS po zastosowaniu pazopanibu. PRES / RPLS może objawiać się bólem głowy, nadciśnieniem tętniczym, napadami drgawkowymi, sennością, splątaniem, ślepotą oraz innymi zaburzeniami widzenia lub innymi zaburzeniami neurologicznymi i może prowadzić do zgonu. U pacjentów, u których wystąpił PRES / RPLS, należy trwale przerwać leczenie pazopanibem.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) / zapalenie płuc

W związku z zastosowaniem pazopanibu obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (ILD), która może zakończyć się śmiercią (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na ILD / zapalenie płuc i zakończyć stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których wystąpiła ILD lub zapalenie płuc.

Zaburzenia czynności serca / niewydolność serca

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie, należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania pazopanibu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca lub pacjentów ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) poniżej wartości uznanych za prawidłowe.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, występowały przypadki zaburzeń czynności serca takie jak zastoinowa niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (patrz punkt 4.8). W randomizowanym badaniu porównującym pazopanib i sunitynib w leczeniu RCC (VEG108844), u pacjentów wykonywano pomiary LVEF na początku i w trakcie leczenia. Zaburzenia czynności serca wystąpiły u 13% (47/362) pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do 11% (42/369) pacjentów stosujących sunitynib. Zastoinową niewydolność serca obserwowano u 0,5% pacjentów w obu ramionach badania. Zastoinową niewydolność serca zaobserwowano u 3 z 240 pacjentów (1%) w badaniu III fazy VEG110727 w STS. Zmniejszenie LVEF u pacjentów, u których wykonano dodatkowy pomiar po ustaleniu wartości początkowych oraz kolejne pomiary LVEF w trakcie leczenia, wykryto u 11% pacjentów (15/140) z ramienia pazopanibu w porównaniu do 3% pacjentów (1/39) w ramieniu placebo.

Czynniki ryzyka: trzynastu z 15 pacjentów z ramienia pazopanibu w badaniu III fazy w STS miało współistniejące nadciśnienie tętnicze, które poprzez obciążenie następce mogło nasilić zaburzenia czynności serca u pacjentów z grupy ryzyka. 99% pacjentów (243/246) włączonych do badania III fazy w STS, włączając 15 pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, przyjmowało antracykliny. Uprzednie leczenie antracyklinami może stanowić czynnik ryzyka zaburzeń czynności serca.

Rezultat: u czterech z 15 pacjentów nastąpiła całkowita poprawa (w zakresie 5% wartości początkowych), a u 5 nastąpiła częściowa poprawa (w zakresie normy, jednak > 5% poniżej wartości początkowych). U jednego pacjenta nie było poprawy, a dla 5 pacjentów nie były dostępne dane z obserwacji.

Postępowanie: u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem LVEF, przerwanie leczenia pazopanibem i (lub) zmniejszenie dawki powinno być połączone z leczeniem nadciśnienia tętniczego (jeśli występuje, patrz ostrzeżenie dotyczące nadciśnienia tętniczego zamieszczone powyżej), zgodnie z potrzebą kliniczną.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności serca zaleca się wykonanie wyjściowej i okresowej oceny LVEF.

Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu Torsade de pointes

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały zdarzenia w postaci wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca typu Torsade de pointes (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, u pacjentów stosujących leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, i u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W trakcie stosowania pazopanibu zaleca się początkowe i okresowe kontrolowanie elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w granicach wartości uznanych za prawidłowe (normy).

Tętnicze incydenty zakrzepowe

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i przemijający napad niedokrwienny (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zgonów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowych lub z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których wystąpił incydent zakrzepowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył i zator płucny zakończony zgonem. Choć obserwowane zarówno w badaniach u pacjentów z RCC jak i z STS, częstość występowania była większa w grupie STS (5%) niż w grupie RCC (2%).

Mikroangiopatia zakrzepowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w monoterapii, w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz w skojarzeniu z topotekaniem obserwowano mikroangiopatię zakrzepową (patrz punkt 4.8). U pacjentów, których wystąpiła mikroangiopatia zakrzepowa należy trwale przerwać leczenie pazopanibem. Ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej obserwowano po przerwaniu leczenia. Pazopanib nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Incydenty krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Obserwowano incydenty krwotoczne zakończone zgonem. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwiotłucie lub krwotok do mózgu, albo istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku.

Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały przypadki perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki perforacji zakończone zgonem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje ryzyko perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego.

Gojenie ran

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran. Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

Niedoczynność tarczycy

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy należy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów podczas leczenia pazopanibem należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Okresowo należy kontrolować laboratoryjne wskaźniki czynności tarczycy i postępować zgodnie ze standardowymi zasadami.

Białkomocz

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia oraz obserwację w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać stosowanie pazopanibu, jeśli u pacjenta wystąpi zespół nerczycowy.

Odma opłucnowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w zaawansowanym mięsaku tkanek miękkich wystąpiły przypadki odmy opłucnowej (patrz punkt 4.8). Pacjenci przyjmujący pazopanib powinni być uważnie obserwowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów odmy opłucnowej.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na to, że mechanizm działania pazopanibu może wywierać znaczący wpływ na wzrost organów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju pourodzeniowego u gryzoni (patrz punkt 5.3), pazopanib nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Zakażenia

Obserwowano ciężkie zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

Skójaznienie z innymi przeciwnowotworowymi lekami systemowymi

Badania kliniczne z zastosowaniem pazopanibu w skójaznieniu z pemetreksedem (niedrobnokomórkowy rak płuc, ang. *non-small cell lung cancer (NSCLC)*) i lapatynibem (rak szyjki macicy) zostały wcześnie zakończone z uwagi na ryzyko zwiększonej toksyczności i (lub) śmiertelności, a dawka zapewniająca skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu skójaznionym nie została ustalona.

Ciąża

Badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.6).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP), ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania hamującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem obserwowano przypadki hiperglikemii.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1) (np. irynotekanem), ponieważ pazopanib jest inhibitorem UGT1A1 (patrz punkt 4.5).

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pazopanib

Z badań *in vitro* wynika, że oksydacyjny metabolizm pazopanibu w mikrosomach ludzkiej wątroby zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Dlatego inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 mogą zmieniać metabolizm pazopanibu.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib jest substratem izoenzymu CYP3A4, P-gp i BCRP.

Jednoczesne podawanie pazopanibu (w dawce 400 mg raz na dobę) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i P-gp, ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę) przez 5 kolejnych dni, spowodowało odpowiednio 66% i 45% wzrost średniej $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu względem pazopanibu podawanego pojedynczo (w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pazopanibu, C_{max} (zakres średniej 27,5 do 58,1 $\mu\text{g/ml}$), $AUC_{(0-24)}$ (zakres średniej 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), po podawaniu pazopanibu pojedynczo w dawce 800 mg i po podawaniu pazopanibu w dawce 400 mg jednocześnie z ketokonazolem w dawce 400 mg (średni C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, średnie $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) wykazało, że w obecności silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp zmniejszenie dawki pazopanibu do 400 mg raz na dobę w większości przypadków powoduje ekspozycję na pazopanib podobną do obserwowanej po podaniu pazopanibu pojedynczo w dawce 800 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów ekspozycja na pazopanib może być jednak większa od zaobserwowanej po podaniu 800 mg pazopanibu pojedynczo.

Równoczesne podawanie pazopanibu z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może doprowadzić do zwiększenia stężenia pazopanibu. Sok grejpfrutowy zawiera inhibitor izoenzymu CYP3A4 i może również powodować zwiększenie stężenia pazopanibu w osoczu.

Podanie 1 500 mg lapatynibu (substratu i słabego inhibitora izoenzymu CYP3A4 i P-gp oraz silnego inhibitora BCRP) z dawką 800 mg pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 50% do 60% średnich wartości $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu w porównaniu z podaniem samego pazopanibu w dawce 800 mg. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez lapatynib przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z inhibitorem izoenzymu CYP3A4, P-gp, i BCRP, takim jak lapatynib, prowadzi do zwiększenia stężenia pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Należy unikać jednoczesnego podawania pazopanibu z silnym inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie jest dostępna medycznie akceptowalna alternatywa dla silnego inhibitora CYP3A4, dawka pazopanibu podczas podawania skojarzonego powinna być zmniejszona do 400 mg na dobę (patrz punkt 4.4). Dalsze zmniejszenie dawki może być rozważane w razie zaobserwowania możliwych zdarzeń niepożądanych.

Należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania leków, które nie hamują P-gp lub BCRP lub hamują je tylko w minimalnym stopniu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP:

Induktory izoenzymu CYP3A4, takie jak ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie pazopanibu z silnymi induktorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaleca się zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania indukującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Wpływ pazopanibu na inne produkty lecznicze

Z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wynika, że pazopanib hamuje izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Badanie *in vitro* z zastosowaniem testu ludzkiego PXR wykazało zdolność leku do indukowania ludzkiego izoenzymu CYP3A4. W badaniach farmakologii klinicznej z użyciem pazopanibu podawanego w dawce 800 mg raz na dobę wykazano, że pazopanib nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kofeiny (modelowego substratu izoenzymu CYP1A2), warfaryny (modelowego substratu izoenzymu CYP2C9) lub omeprazolu (modelowego substratu izoenzymu CYP2C19) u pacjentów z nowotworami. Podanie pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 30% średnich wartości AUC i C_{max} midazolamu (modelowego substratu izoenzymu CYP3A4) i zwiększenia o 33% do 64% stosunku stężenia dektrometorfanu do stężenia dektrofanu w moczu po doustnym podaniu dektrometorfanu (modelowego substratu CYP2D6). Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę z paklitaksellem (substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C8) w dawce 80 mg/m² p.c. raz na tydzień doprowadziło do zwiększenia AUC i C_{max} paklitakselu odpowiednio o średnio 25% i 31%.

Na podstawie wartości IC_{50} *in vitro* i C_{max} *in vivo* w osoczu można wnioskować, że metabolity pazopanibu GSK1268992 i GSK1268997 mogą przyczyniać się do jego wypadkowego działania hamującego na BCRP. Ponadto nie można wykluczyć zahamowania BCRP i P-gp przez pazopanib w przewodzie pokarmowym. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pazopanibu z innymi podawanymi doustnie substratami BCRP i P-gp.

W badaniach *in vitro* pazopanib hamował ludzki polipeptyd transportujący aniony organiczne (OATP1B1). Nie można wykluczyć, że pazopanib zmienia farmakokinetykę substratów OATP1B1 (np. statyn, patrz punkt „Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny”).

In vitro pazopanib jest inhibitorem transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1). Czynny metabolit irynotekanu, SN-38, jest substratem OATP1B1 i UGT1A1. Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 400 mg raz na dobę z cetuksymabem w dawce 250 mg/m² i irynotekanem w dawce 150 mg/m² spowodowało około 20% zwiększenie ekspozycji na SN-38. Pazopanib może mieć większy wpływ na dyspozycję SN-38 u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1*38 w odniesieniu do pacjentów z allelem typu dzikiego. Jednakże genotyp UGT1A1 nie zawsze pozwalał przewidzieć wpływ pazopanibu na dyspozycję SN-38. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami UGT1A1.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny

Podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu i symwastatyny zwiększa się częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT. W wynikach metaanalizy wykorzystującej zbiorcze dane z badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano aktywność AlAT > 3 x GGN u 126 z 895 (14%) pacjentów nieprzyjmujących statyn w porównaniu do 11 z 41 (27%) pacjentów jednocześnie przyjmujących symwastatynę ($p = 0,038$). Jeśli u pacjenta przyjmującego jednocześnie symwastatynę wystąpi zwiększenie aktywności AlAT, należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania pazopanibu i przerwać stosowanie symwastatyny (patrz punkt 4.4). Ponadto, jednoczesne stosowanie pazopanibu i innych statyn powinno być podejmowane z ostrożnością, ponieważ dane umożliwiające ocenę ich wpływu na aktywność AlAT są niewystarczające. Nie można wykluczyć wpływu pazopanibu na farmakokinetykę innych statyn (np. atorwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny).

Wpływ pokarmu na pazopanib

Podawanie pazopanibu z posiłkiem zawierającym dużo tłuszczu lub mało tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego pazopanib należy podawać co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Produkty lecznicze zwiększające pH soku żołądkowego

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z esomeprazolem zmniejsza biodostępność pazopanibu o około 40% (AUC i C_{max}) i należy unikać skojarzonego stosowania pazopanibu z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego. Jeśli jednoczesne zastosowanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton-pump inhibitor, PPI) jest konieczne ze względów medycznych, zaleca się przyjmowanie dawki pazopanibu raz na dobę wieczorem, bez jedzenia, jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej. Jeśli jednoczesne zastosowanie antagonisty receptora H2 jest konieczne ze względów medycznych, pazopanib należy przyjmować bez jedzenia przynajmniej 2 godziny przed lub przynajmniej 10 godzin po dawce antagonisty receptora H2. Pazopanib należy przyjmować przynajmniej 1 godzinę przed lub przynajmniej 2 godziny po zastosowaniu krótkodziałającego leku zobojętniającego. Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H2 oparte są na przesłankach fizjologicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pazopanibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Pazopanibu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pazopanibu. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o tym, że powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przynajmniej przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia i unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w czasie karmienia piersią nie zostało ustalone. Nie wiadomo czy pazopanib przenika do ludzkiego mleka. Brak danych dotyczących przenikania pazopanibu do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia pazopanibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują na to, że leczenie pazopanibem może wpływać na płodność osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakologiczne pazopanibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W przypadku rozpatrywania zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych pazopanibu. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy, zmęczenia lub osłabienia pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557) (patrz punkt 5.1).

Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z STS (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG20002, n=142) (patrz punkt 5.1).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1%

leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmę płucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienny mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Poniżej wymieniono związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z RCC lub STS w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych, częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Kategorie zostały przypisane na podstawie danych dotyczących bezwzględnych częstości określonych zdarzeń w badaniach klinicznych. Ocenie poddano również dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej objawy niepożądane o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2. Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z RCC (n=1149) lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	wszystkich stopni n (%)	stopnia 3. n (%)	stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii) †	Nieznana	nieznana	nieznana
	Niezbyt często	Zakażenia dziąseł	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zakaźne zapalenie okrężnicy	1 (< 1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Ból nowotworowy	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	80 (7%)	10 (< 1%)	5 (< 1%)
	Często	Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (< 1%)
	Często	Leukopenia	63 (5%)	5 (< 1%)	0
	Rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	Nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	83 (7%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Często	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	16 (1%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	10 (< 1%)	0	0
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	30 (3%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	254 (22%)	1 (< 1%)	0
	Bardzo często	Bóle głowy	122 (11%)	11 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	55 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Letarg	30 (3%)	3 (< 1%)	0
	Często	Parestezje	20 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	17 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	8 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przemijający atak niedokrwienny	7 (< 1%)	4 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zawał mózgu	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Rzadko	Odwracalna tylna encefalopatia / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii †	Nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	19 (2%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Przedarcie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Odbarwienie rzęs	4 (< 1%)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności serca ^f	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	473 (41%)	115 (10%)	1 (< 1%)
	Często	Uderzenia gorąca	16 (1%)	0	0
	Często	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe ^g	13 (1%)	6 (< 1%)	7 (< 1%)
	Często	Rumieniec	12 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwotok	1 (< 1%)	0	0

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	50 (4%)	1 (< 1%)	0
	Często	Chrypka	48 (4%)	0	0
	Często	Duszność	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Krwioplucie	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa	8 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z płuc	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Odma opłucnowa	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	Nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Nudności	386 (34%)	14 (1%)	0
	Bardzo często	Wymioty	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	96 (8%)	4 (< 1%)	0
	Często	Objawy dyspepsji	83 (7%)	2 (< 1%)	0
	Często	Wiatry	43 (4%)	0	0
	Często	Wzdęcie brzucha	36 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Owrzodzenie jamy ustnej	28 (2%)	3 (< 1%)	0
	Często	Suchość w jamie ustnej	27 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Obecność świeżej krwi w kale	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Smoliste stolce	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Przyspieszona perystaltyka	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytu	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwawe wymioty	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwawienie z guzków krwawniczych	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zaburzenia czynności wątroby	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)
	Często	Hepatotoksyczność	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Żółtaczką	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Polekowe uszkodzenie wątroby	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	404 (35%)	1 (< 1%)	0
	Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	206 (18%)	39 (3%)	0
	Bardzo często	Łysienie	130 (11%)	0	0
	Bardzo często	Wysypka	129 (11%)	7 (< 1%)	0
	Często	Hipopigmentacja skóry	52 (5%)	0	0
	Często	Suchość skóry	50 (4%)	0	0
	Często	Świąd	29 (3%)	0	0
	Często	Rumień	25 (2%)	0	0
	Często	Depigmentacja skóry	20 (2%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	17 (1%)	0	0
	Często	Zaburzenia paznokci	11 (< 1%)	0	0
	Często	Złuszczenie skóry	10 (< 1%)	0	0
	Często	Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (< 1%)	0	0
	Często	Wysypka rumieniowa	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia skóry	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka plamkowa	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka z towarzyszącym świądem	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Świąd uogólniony	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka uogólniona	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów	48 (4%)	8 (< 1%)	0
	Często	Bóle mięśniowe	35 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	25 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy	9 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	135 (12%)	32 (3%)	0
	Niezbyt często	Krwawienie z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok maciczny	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	415 (36%)	65 (6%)	1 (< 1%)
	Często	Zapalenie błon śluzowych	86 (7%)	5 (< 1%)	0
	Często	Oslabienie	82 (7%)	20 (2%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki ^b	72 (6%)	1 (< 1%)	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	18 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Dreszcze	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0

Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	211 (18%)	51 (4%)	10 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	96 (8%)	7 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61 (5%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	55 (5%)	3 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności lipazy	51 (4%)	21 (2%)	7 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	51 (4%)	3 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	36 (3%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	35 (3%)	7 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	31 (3%)	9 (< 1%)	4 (< 1%)
	Często	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	15 (1%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	12 (1%)	1 (< 1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	12 (1%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	11 (< 1%)	4 (< 1%)	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	7 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	7 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	7 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0

† Działania niepożądane związane z leczeniem uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).
 Połączono następujące pojęcia:
^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha
^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy
^c Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku
^d Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów
^e Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt
^f Zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca
^g Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodysplastyczny dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Tabela 3. Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z STS (n=382)

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	wszystkich stopni n (%)	stopnia 3. n (%)	stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dziąseł	4 (1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Ból nowotworowy	121 (32%)	32 (8%)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
	Bardzo często	Małopłytkowość	86 (36%)	7 (3%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	18 (5%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	108 (28%)	12 (3%)	0
	Bardzo często	Hipoalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenna	5 (1%)	1 (< 1%)	0

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	79 (21%)	0	0
	Bardzo często	Bóle głowy	54 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	30 (8%)	1 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	15 (4%)	0	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Parestezje	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mózgu	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	15 (4%)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności serca ^g	21 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zaburzenia czynności lewej komory	13 (3%)	3 (< 1%)	0
	Często	Bradykardia	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	152 (40%)	26 (7%)	0
	Często	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
	Często	Uderzenia gorąca	12 (3%)	0	0
	Często	Rumieniec	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	22 (6%)	0	0
	Często	Chrypka	20 (5%)	0	0
	Często	Duszność	14 (4%)	3 (< 1%)	0
	Często	Kaszel	12 (3%)	0	0
	Często	Odma opłucnowa	7 (2%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Czkawka	4 (1%)	0	0
	Często	Krwotok z płuc	4 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Ból części ustnej gardła	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z oskrzeli	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwioplucie	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	Nieznana	nieznana	nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	174 (46%)	17 (4%)	0
	Bardzo często	Nudności	167 (44%)	8 (2%)	0
	Bardzo często	Wymioty	96 (25%)	7 (2%)	0
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	41 (11%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wzdęcie brzucha	16 (4%)	2 (1%)	0
	Często	Suchość w jamie ustnej	14 (4%)	0	0
	Często	Objawy dyspepsji	12 (3%)	0	0
	Często	Krwotok z jamy ustnej	5 (1%)	0	0
	Często	Wiatry	5 (1%)	0	0
	Często	Krwotok z odbytu	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z żołądka	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Smoliste stolce	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie otrzewnej	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	93 (24%)	0	0
	Bardzo często	Hipopigmentacja skóry	80 (21%)	0	0
	Bardzo często	Złuszczająca wysypka	52 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	30 (8%)	0	0
	Często	Zaburzenia skóry ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
	Często	Suchość skóry	21 (5%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	18 (5%)	0	0
	Często	Zaburzenia paznokci	13 (3%)	0	0
	Często	Świąd	11 (3%)	0	0
	Często	Rumień	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenie skóry	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy	35 (9%)	2 (< 1%)	0
	Często	Bóle mięśniowe	28 (7%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	8 (2 %)	0	0
	Niezbyt często	Bóle stawów	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	2 (< 1%)	0	0

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	178 (47%)	34 (9%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki ^b	18 (5%)	1 (< 1%)	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	12 (3%)	4 (1%)	0
	Często	Dreszcze	10 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie błon śluzowych ^e	1 (<1%)	0	0
	Niezbyt często	Oslabienie	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne^h	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	86 (23%)	5 (1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badania ucha, oka, gardła ^c	29 (8%)	4 (1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	8 (2%)	4 (1%)	2 (< 1%)
	Często	Nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi	6 (2%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	5 (1%)	2 (< 1%)	2 (< 1%)
	Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	4 (1%)	0	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza asparaginianowa	2 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Aminotransferaza alaninowa	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0

† Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i ciężkie działania niepożądane zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

Połączono następujące pojęcia:

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki powiek

^c Większość przypadków stanowiło zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

^d Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe – w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

^e Większość przypadków stanowiły zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

^f Częstość oparta na tablicach wartości laboratoryjnych uzyskanych z VEG110727 (N=240). Objawy te były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

^g Zaburzenia czynności serca – w tym zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

^h Częstość oparta jest na działaniach niepożądanych zgłoszonych przez badaczy. Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3. stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2 000 mg i 1 000 mg na dobę.

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania pazopanibu. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Farmakogenomika

W farmakogenetycznej meta-analizie danych z 31 badań klinicznych z pazopanibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami aktywność A1AT > 5 x GGN (stopnia 3. wg NCI CTC) wystąpiła u 19% nosicieli allelu HLA-B*57:01 oraz u 10% pacjentów niebędących nosicielami tego allelu. W tej puli danych 133/2235 (6%) pacjentów było nosicielami allelu HLA-B*57:01 (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wieloośrodkowym. Pacjentów (N= 435) z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym miejscowo i (lub) z przerzutami przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Podstawowym celem badania było dokonanie oceny i porównanie obu grup terapeutycznych pod kątem przeżycia bez progresji choroby (PFS), a głównym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Inne cele obejmowały ocenę ogólnego wskaźnika odpowiedzi na lek i czas trwania tej odpowiedzi.

Z ogólnej liczby 435 uczestników badania, 233 pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 202 pacjentów zastosowane w badaniu leczenie było leczeniem drugiego rzutu, po uprzednio zastosowanej terapii pierwszego rzutu z IL-2 lub INF α . Stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG był podobny w grupach pazopanibu i placebo (ECOG 0: 42% wobec 41%, ECOG 1: 58% wobec 59%). U większości pacjentów istniały albo korzystne (39%), albo pośrednie (54%) czynniki rokownicze wg MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzera. U wszystkich pacjentów w badaniu histopatologicznym stwierdzono jasnokomórkowy lub przede wszystkim jasnokomórkowy typ nowotworu. U około połowy wszystkich pacjentów choroba zajmowała 3 lub więcej narządów, przy czym miejscem przerzutów choroby na początku badania u większości jego uczestników były płuca (74%) i (lub) węzły chłonne (54%).

W obu grupach podobne były odsetki pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu i otrzymujących wcześniej cytokiny (53% i 47% w grupie pazopanibu, 54% i 46% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami u większości osób (75%) stosowano schemat na bazie interferonu.

W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których wykonano uprzednio resekcję nerki (89% i 88% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo) i (lub) zastosowano wcześniej radioterapię (22% i 15% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo).

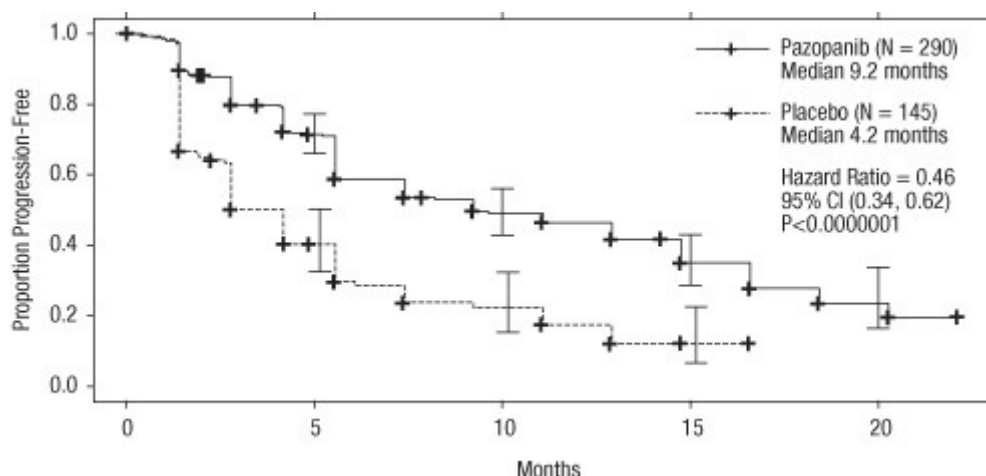
Pierwotna analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby poddane wcześniej leczeniu cytokinami).

Tabela 4. Ogólne wyniki oceny skuteczności w RCC według niezależnej oceny (VEG105192)

Punkty końcowe/badana populacja	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (jednostronna)
PFS				
Ogólna* ITT	N = 290	N = 145		
Mediana (miesiące)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

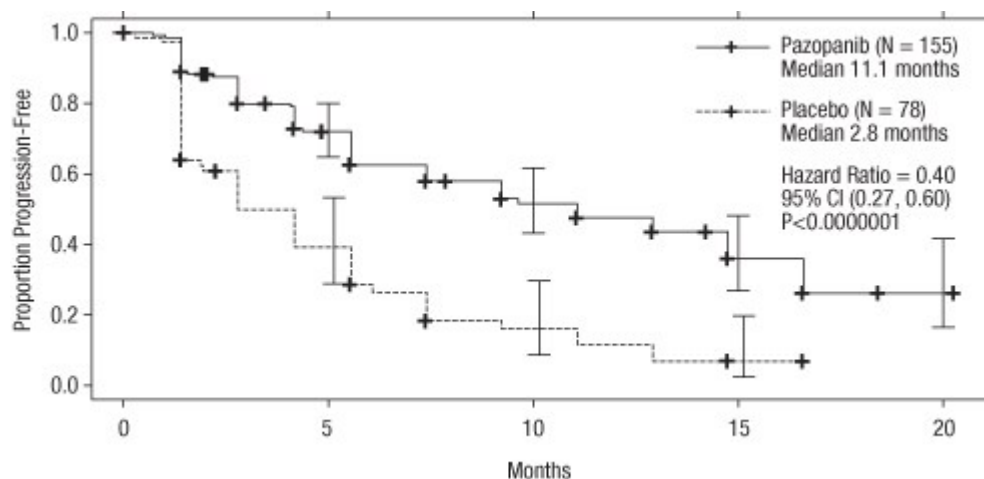
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby. * - populacja osób wcześniej nieleczonych i poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (osób wcześniej nieleczonych i osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami) (VEG105192)



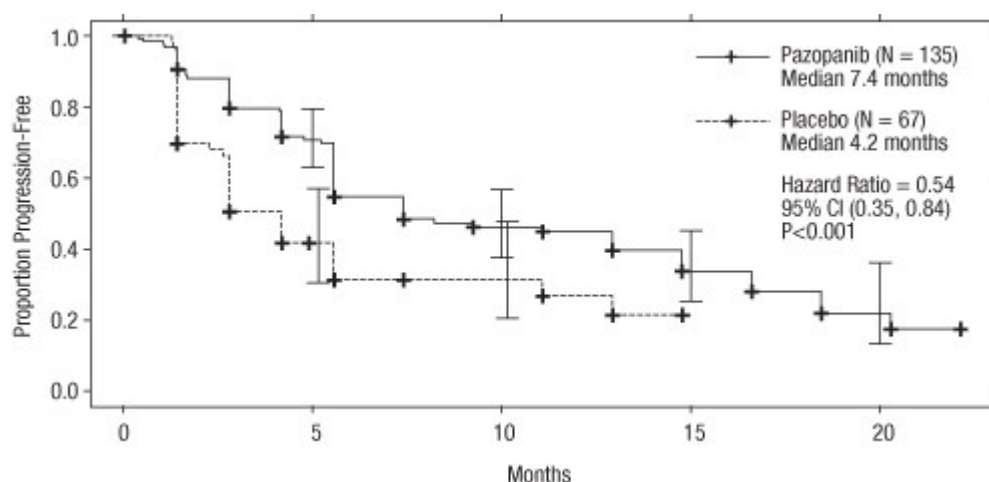
oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 290) Mediana 9,2 miesięcy; Placebo - - - - (N = 145) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95 % CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób wcześniej nieleczonych (VEG105192)



oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 155) Mediana 11,1 miesięcy; Placebo - - - - (N = 78) Mediana 2,8 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,40; 95 % CI (0,27; 0,60), P < 0,0000001

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami (VEG105192)



oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 135) Mediana 7,4 miesięcy; Placebo - - - - - (N = 67) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,54; 95 % CI (0,35; 0,84), $P < 0,001$

Według niezależnego przeglądu danych (VEG105192), w grupie pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej wynosiła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 58,7 tygodni.

W chwili przeprowadzenia analizy pierwszorzędnego punktu końcowego dane dotyczące przeżycia ogólnego były niewystarczające. Mediany przeżycia ogólnego (ang. *overall survival*, OS) w zawartej w protokole końcowej analizie przeżycia wynosiły 22,9 miesięcy i 20, 5 miesięcy [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; $p = 0.224$)] odpowiednio u pacjentów randomizowanych do ramion z pazopanibem i z placebo. Wyniki OS podlegały potencjalnym zakłóceniom, ponieważ 54% pacjentów z ramienia placebo otrzymywało pazopanib w części uzupełniającej badania, po stwierdzeniu progresji choroby. Sześćdziesiąt sześć procent pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie po zakończeniu badania w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących pazopanib.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod względem ogólnej jakości życia mierzonej według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

Według niezależnego przeglądu danych, w badaniu fazy 2 obejmującym 225 pacjentów z miejscowym nawrotem raka jasnokomórkowego nerki lub z przerzutową postacią tego nowotworu, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych wynosił 35%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 68 tygodni. Mediana PFS wynosiła 11,9 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844).

W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsiałym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznany raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania.

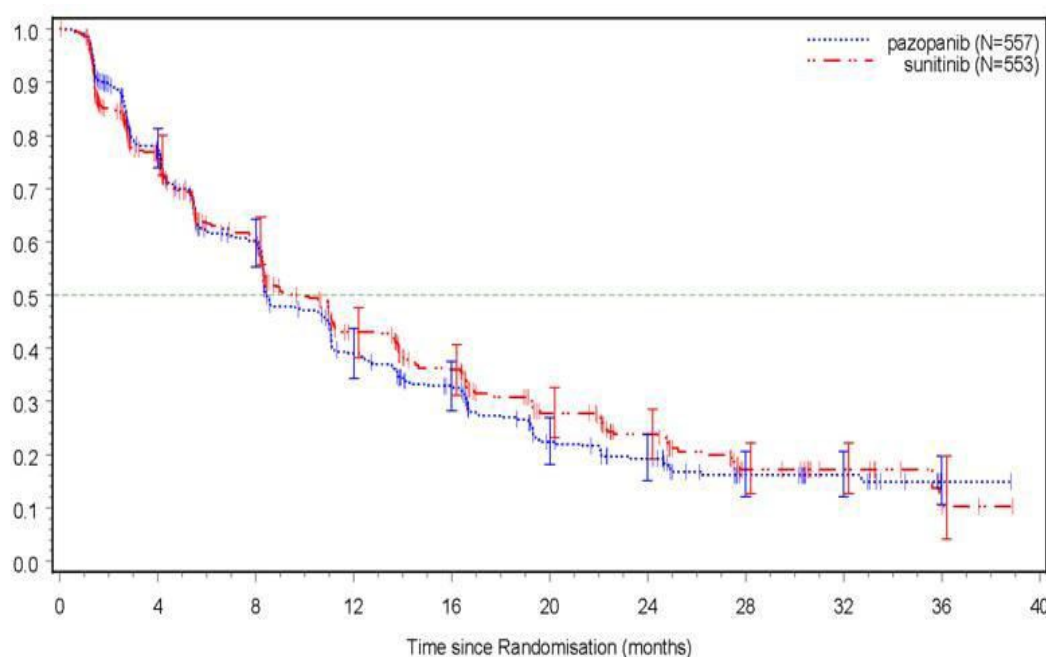
W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25. Ogólne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Ogólne wyniki oceny skuteczności (VEG108844)

Punkt końcowy	Pazopanib N = 557	Sunitynib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Ogólny			
Mediana (miesiące) (95 % CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Przeżycie całkowite			
Mediana (miesiące) (95 % CI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR = Współczynnik ryzyka; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ^a wartość $P = 0.245$ (2-stronna)

Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (VEG108844)



Analizę PFS w podgrupach przeprowadzono dla 20 czynników demograficznych i prognostycznych. 95% przedziały ufności dla wszystkich podgrup zawierają współczynnik ryzyka równy 1. W trzech najmniejszych z 20 podgrup estymacja punktowa współczynnika ryzyka przekroczyła 1,25, tj. u pacjentów nie poddanych nefrektomii ($n=186$, $HR=1,403$, 95% CI (0,955; 2,061)), wyjściowym LDH $> 1,5 \times$ GGN ($n=68$, $HR=1,72$, 95 % CI (0,943; 3,139)) i niekorzystnym rokowaniem według kryteriów MSKCC ($n=119$, $HR=1,472$, 95 % CI (0,937; 2,313)).

Mięsaki tkanek miękkich (STS)

Bezpieczeństwo i skuteczność pazopanibu w STS oceniano w głównym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu III fazy (VEG110727). W sumie 369 pacjentów z zaawansowanym STS randomizowano albo do grupy otrzymujących 800 mg pazopanibu raz na dobę albo do grupy placebo. Co istotne, tylko pacjenci z określonymi podtypami histologicznymi STS mogli wziąć udział w badaniu, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu można uznać za dowiedzione tylko dla tych podgrup STS, a leczenie pazopanibem powinno być ograniczone do tych podtypów STS.

Następujące typy nowotworów spełniały kryteria włączenia:

Fibroblastyczne (włókniakomięsaki dorosłych (ang. adult fibrosarcoma), włókniakomięsak śluzowaty (ang. myxofibrosarcoma), stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak (ang. sclerosing epithelioid fibrosarcoma), złośliwy ograniczony włóknisty guz (ang. malignant solitary fibrous tumours), guzy nazywane również włókniakohistiocytarnymi (pleomorficzny włókniakomięsak histiocytarny (ang. pleomorphic malignant fibrous histiocytoma [MFH]), postać olbrzymiokomórkowa MFH, postać zapalna MFH), mięśniakomięsak gładkokomórkowy, złośliwe kłębczaki (ang. malignant glomus tumours), wywodzące się z mięśni szkieletowych (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy), naczyniowe (nabłonkowy śródbłoniak (ang. epithelioid hemangioendothelioma), mięsak naczyniowy), guzy o niepewnej histogenezie (mięsak maziówkowy (ang. synovial sarcoma), mięsak nabłonkowy (ang. epithelioid sarcoma), mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma), mięsak z jasnych komórek (ang. clear cell sarcoma), desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (ang. desmoplastic small round cell tumor), pozanerkowy guz rabdoidalny (ang. extra-renal rhabdoid tumor), złośliwy guz mezenchymalny (ang. malignant mesenchymoma), nowotwór z okołonaczyniowym nabłonkowym różnicowaniem komórek (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. intimal sarcoma)), złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumours), nieodróżniane mięsaki tkanek miękkich, których nie można sklasyfikować (ang. not otherwise specified, NOS) oraz inne typy mięsaków (niewymienione jako niespełniające kryteria włączenia).

Następujące typy nowotworów nie spełniały kryteriów włączenia:

Tłuszczakomięsaki (wszystkie podtypy), wszystkie mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, chrzęstniakomięsaki, mięsaki kościopochodne, mięsaki Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET), GIST, włókniakomięsaki guzowate skóry (ang. dermatofibromatosis sarcoma protuberans), zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma), złośliwe międzybłoniaki (ang. malignant mesothelioma), mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy (ang. mixed mesodermal tumours of the uterus).

Pacjenci z tłuszczakomięsakami zostali wyłączeni z głównego badania III fazy, ponieważ we wstępnym badaniu II fazy (VEG20002), skuteczność pazopanibu (PFS w 12 tygodniu) nie osiągnęła wskaźnika wymaganego do kontynuowania badań.

Innymi kluczowymi kryteriami włączenia do badania VEG110727 były: histologicznie udokumentowany złośliwy mięsak tkanek miękkich w stopniu złośliwości histologicznej średnim lub wysokim i progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po zastosowaniu chemioterapii w chorobie przerzutowej lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu leczenia (neo)adjuwantowego.

Dziewięćdziesiąt osiem procent (98%) pacjentów otrzymało wcześniej doksorubicynę, 70% ifosfamid, a 65% pacjentów otrzymało co najmniej trzy chemioterapeutyki lub więcej przed włączeniem do badania.

Pacjenci zostali pogrupowani według wyjściowych wskaźników skali sprawności WHO (ang. WHO performance status, WHO PS) (0 lub 1) oraz liczby otrzymanych linii chemioterapii ogólnoustrojowej w chorobie zaawansowanej (0 lub 1 vs 2+). W każdej grupie badanej był nieznacznie większy odsetek pacjentów z 2+ linii otrzymanych wcześniej chemioterapii w chorobie zaawansowanej (odpowiednio 58% i 55% dla ramion placebo i pazopanibu) w porównaniu do 0 lub 1 linii otrzymanej uprzednio terapii ogólnoustrojowej (odpowiednio 42% i 45% dla ramion placebo i pazopanibu). Mediana trwania obserwacji pacjentów (definiowana jako okres od randomizacji do ostatniego kontaktu lub śmierci) była podobna w obu ramionach badania (9,36 miesiąca dla placebo [zakres 0,69 do 23,0 miesięcy] oraz 10,04 miesiąca dla pazopanibu [zakres 0,2 do 24,3 miesiąca]).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS oceniany przez niezależną analizę radiologiczną), a do drugorzędowych punktów końcowych należały przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na i czas trwania odpowiedzi.

Tabela 6: Ogólne wyniki oceny skuteczności w STS według niezależnej oceny (VEG110727)

Punkty końcowe / populacja badana	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (dwustronna)
PFS				
Ogólna ITT Mediana (tygodnie)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy Mediana (tygodnie)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Podgrupa mięsaków maziówkowych Mediana (tygodnie)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Podgrupa „Inne STS” Mediana (tygodnie)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Ogólna ITT Mediana (miesiące)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy* Mediana (miesiące)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Podgrupa mięsaków maziówkowych* Mediana (miesiące)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Podgrupa „Inne STS” Mediana (miesiące)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325

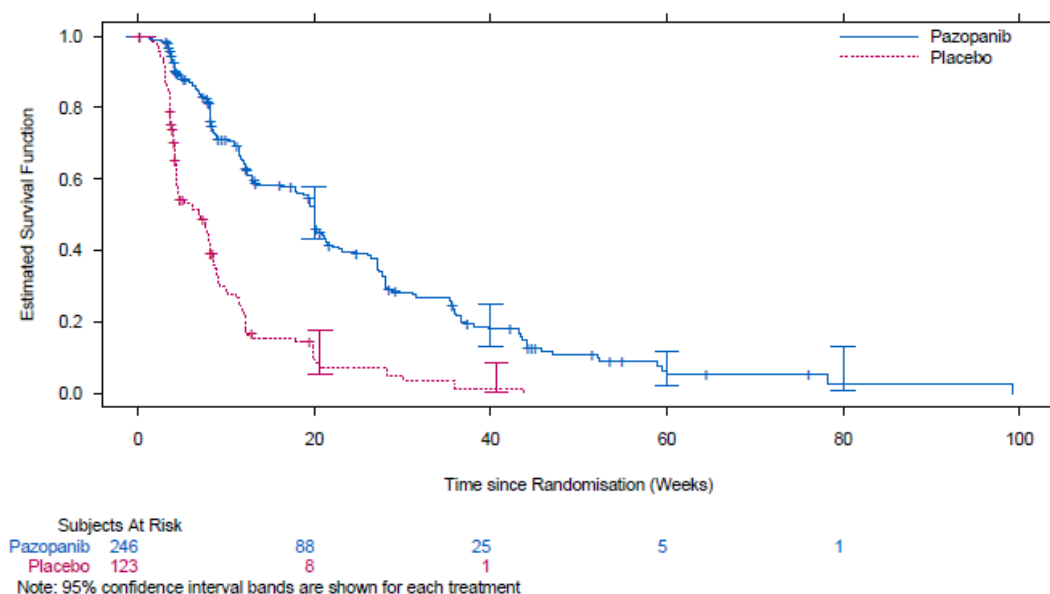
Wskaźnik odpowiedzi (CR+PR)				
% (95 % CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana (tygodnie) (95 % CI)	38,9 (16,7, 40,0)			

HR = Współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; OS = przeżycie całkowite

* Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach histologicznych STS (mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy i „inne” STS) należy interpretować ostrożnie z uwagi na małą liczbę pacjentów i szerokimi przedziałami ufności.

W ocenie badaczy stwierdzono podobne wydłużenie PFS w ramieniu pazopanibu w porównaniu do placebo (w całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia HR: 0,39; 95 % CI, 0,30 to 0,52, $p < 0,001$).

Rycina 5: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby w STS według niezależnej oceny dla populacji całkowitej (VEG110727).



Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w OS pomiędzy dwoma ramionami badania w końcowej analizie OS wykonanej po wystąpieniu 76% zdarzeń (280/369) (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 $p=0,256$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votrient we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki i raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka z jasnych komórek, mezoblastyczny nerczak wrodzony, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerek).

Europejska Agencja Leków odroczyła konieczność przedstawienia wyników badań stosowania produktu Votrient w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci w leczeniu mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, mięsaków tkanek miękkich nie będących mięśniakomięsakami prążkowanokomórkowymi i guzami z rodziny mięsaków Ewinga (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 800 mg pazopanibu pacjentom z guzami litymi maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{\max}) wynoszące około $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ uzyskiwano po medianie 3,5 godziny (zakres: 1,0-11,9 h) a wartości $\text{AUC}_{0-\infty}$ wynosiły około $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Codzienne stosowanie leku prowadzi do zwiększenia AUC_{0-T} o 1,23 do 4 razy.

Nie stwierdzono spójnego zwiększania wartości AUC lub C_{\max} po podawaniu pazopanibu w dawkach większych niż 800 mg.

Ekspozycja na pazopanib zwiększa się po podaniu go z pokarmem. Podawanie pazopanibu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu lub małej zawartości tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{\max} . Dlatego należy go podawać co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 4.2).

Podanie pazopanibu w postaci rozkruszonej tabletki 400 mg spowodowało zwiększenie $\text{AUC}_{(0-72)}$ o 46% i C_{\max} około dwukrotnie, a także skrócenie t_{\max} o około 2 godziny w porównaniu z podaniem całej tabletki. Wyniki te wskazują na to, że dostępność biologiczna i szybkość wchłaniania pazopanibu po podaniu doustnym ulegają zwiększeniu po podaniu rozkruszonej tabletki w porównaniu do podania całej tabletki (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Stopień wiązania pazopanibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vivo* przekraczał 99%, przy czym nie stwierdzano jego zależności od stężenia w zakresie od 10 do 100 $\mu\text{g/ml}$. Z badań *in vitro* wynika, że pazopanib jest substratem P-gp i BCRP.

Metabolizm

Z badań *in vitro* wynika, że metabolizm pazopanibu zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Cztery podstawowe metabolity leku odpowiadają jedynie za 6% ekspozycji w osoczu. Jeden z tych metabolitów hamuje proliferację stymulowanych przez VEGF komórek śródbłónki ludzkiej żyły pępowinowej z podobną siłą działania do pazopanibu, inne są od 10 do 20 razy mniej aktywne. Dlatego aktywność pazopanibu zależy przede wszystkim od ekspozycji na pazopanib w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Pazopanib jest eliminowany powoli. Jego średni okres półtrwania wynosi 30,9 h po podaniu zalecanej dawki 800 mg. Eliminacja następuje przede wszystkim z kałem. Przez nerki zostaje wydalone jedynie < 4% podanej dawki.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek: wyniki badań wskazują na to, że mniej niż 4% dawki pazopanibu podanego doustnie jest wydalone z moczem w postaci pazopanibu i jego metabolitów. Wyniki badań z użyciem populacyjnego modelowania farmakokinetycznego (dane dotyczące osób z początkowymi wartościami CL_{CR} w zakresie od 30,8 ml/min do 150 ml/min) wskazują na to, że zaburzenia czynności nerek nie powinny wywierać istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę pazopanibu. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Należy zachować ostrożność w przypadku osób z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem pazopanibu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

Łagodne

Mediany C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (określanymi jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do $1,5 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę są podobne do median u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) maksymalna tolerowana dawka pazopanibu (MTD, ang. maximally tolerated dose) to 200 mg raz na dobę. Mediany wartości C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 44% i 39% median wartości C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia jego dawki do 200 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Ciężkie

Mediany wartości C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 18% i 15% median wartości C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Opierając się na zmniejszonej ekspozycji oraz ograniczonej rezerwie czynnościowej wątroby stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2).

Tabela 7: Mediany parametrów farmakokinetycznych pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Grupa pacjentów	Badana dawka	C_{\max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x h/ml)	Zalecana dawka
Prawidłowa czynność wątroby	800 mg raz na dobę	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności wątroby	800 mg raz na dobę	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nie zalecana

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne parametry bezpieczeństwa pazopanibu oceniano w badaniach na myszach, szczurach, królikach i małpach. W prowadzonych na gryzoniach badaniach obejmujących podawanie wielokrotnych dawek produktu, działania na różne tkanki (kości, zęby, łożyska pazurów, narządy rozrodcze, tkanki hematologiczne, nerki i trzustkę) okazały się związane z farmakologią hamowania VEGFR i (lub) zakłócaniem szlaków sygnalizacji za pośrednictwem VEGF, przy czym większość działań wystąpiła po uzyskaniu stężeń w osoczu zapewniających ekspozycję mniejszą od uzyskiwanej w warunkach klinicznych. Do innych zaobserwowanych skutków podania leku należą: zmniejszenie masy ciała, biegunki i (lub) objawy chorobowe, które były albo konsekwencją miejscowych zaburzeń w obrębie przewodu pokarmowego spowodowanych znaczną miejscową ekspozycją na produkt leczniczy w obrębie błony śluzowej (małpy), albo działaniem farmakologicznym (gryzonie). Proliferacyjne zmiany w wątrobie (ogniska eozynofilii i gruczolaki) obserwowano u samic myszy po podaniu im dawek skutkujących 2,5 razy większą ekspozycją niż ekspozycja u ludzi, oceniana na podstawie wartości AUC.

W badaniach toksyczności u młodych osobników, w których lek podawano karmionym mlekiem matki szczurom w okresie od 9 do 14 dnia po narodzinach, pazopanib spowodował zgony i nieprawidłowy wzrost lub rozwój nerek, płuc, wątroby i serca, po stosowaniu dawek skutkujących ekspozycją stanowiącą 0,1 klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC. Gdy szczurom nie karmionym mlekiem matki podawano lek w okresie od 21. do 62. dnia po narodzinach, wyniki badań toksykologicznych były podobne do tych uzyskanych u dorosłych szczurów przy porównywalnej ekspozycji. W porównaniu do dorosłych pacjentów, u dzieci i młodzieży występuje zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących kości i zębów, ponieważ zmiany obejmujące zahamowanie wzrostu (skrócenie kończyn), łamliwość kości i przebudowa zębów zaobserwowano u młodych szczurów po stosowaniu dawek ≥ 10 mg/kg/dzień (co jest równe około 0,1-0,2 klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Wpływ na reprodukcję i płodność oraz działania teratogenne

Wykazano, że pazopanib jest embriotoksyczny i teratogeny, gdy podaje się go szczurom i królikom w dawkach powodujących ekspozycję ponad 300 razy mniejszą niż ekspozycja u ludzi u ludzi (w oparciu o wartości AUC). Do stwierdzanych działań należały: zmniejszenie płodności u samic, zwiększenie strat przed- i poimplantacyjnych, wczesne resorpcje, obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodu i wady rozwojowe układu krążenia. U gryzoni odnotowywano również zmniejszenie liczby ciałek żółtych, zwiększenie liczby torbieli i zanik jajników. W badaniu dotyczącym wpływu leku na płodność samców szczura nie stwierdzono, aby wywierał on działanie na krycie lub płodność, jednak stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz zmniejszenie szybkości wytwarzania plemników, ruchomości plemników oraz stężenia plemników w najądrzach i jądrach po podaniu dawek powodujących ekspozycję stanowiącą 0,3 ekspozycji u człowieka w oparciu o wartości AUC.

Genotoksyczność

Pazopanib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego w testach genotoksyczności (w teście Ames, w teście aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych i w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura). Syntetyczny produkt pośredni w produkcji pazopanibu, który występuje również w małych ilościach w ostatecznej substancji czynnej, nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames, jednak okazał się genotoksyczny w badaniu na komórkach chłoniaka myszy i w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

Rakotwórczość

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczym wpływem pazopanibu odnotowano zwiększenie liczby gruczolaków wątroby u myszy i gruczolakoraków dwunastnicy u szczurów. Z uwagi na właściwą dla gryzoni patogenezę i mechanizm powstawania tych zmian, uważa się, że nie przedstawiają one zwiększonego ryzyka rakotwórczości dla pacjentów przyjmujących pazopanib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z polipropylenowymi zakrętkami z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 30 lub 90 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2010
Data przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votrient 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z wytłoczonym na jednej stronie napisem GS UHL.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Mięsaki tkanek miękkich (ang. Soft tissue sarcoma, STS)

Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Votrient może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.

Modyfikacja dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.

Dzieci i młodzież

Pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat nie zostało ustalone (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu (patrz punkt 5.2). Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej ($> 35\%$) do $1,5 \times$ górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny $> 1,5 \times$ do $3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności AlAT).

W celu uzyskania informacji dotyczących kontrolowania czynności wątroby oraz dostosowania dawki u pacjentów, u których produkt wykazał działanie hepatotoksyczne, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Pazopanib należy przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki produktu Votrient należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2 i 5.3). U tych pacjentów ekspozycja na dawkę 200 mg jest wyraźnie zmniejszona, chociaż wykazująca dużą zmienność, z wartościami uznawanymi za niewystarczające do uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego.

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków stwierdzano izolowane zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny. Pacjenci w wieku powyżej 60 lat mogą być w grupie większego ryzyka łagodnego (> 3 x GGN) do ciężkiego (> 8 x GGN) zwiększenia aktywności AlAT. Pacjenci będący nosicielami allelu HLA-B*57:01 również podlegają zwiększonemu ryzyku zwiększenia aktywności AlAT w związku ze stosowaniem pazopanibu. Czynność wątroby należy monitorować u wszystkich pacjentów otrzymujących pazopanib, niezależnie od ich genotypu lub wieku (patrz punkt 5.1).

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i w 3, 5, 7 i 9 tygodniu. Następnie, skontrolować w 3 miesiącu i w 4 miesiącu, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po 4 miesiącu leczenia.

W celu uzyskania informacji dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowymi stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i aktywnością AspAT i AlAT $\leq 2 \times \text{GGN}$, patrz tabela 1.

Tabela 1 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia hepatotoksyczności

Wyniki badania czynności wątroby	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności aminotransferaz w granicach od 3 x do 8 x GGN	Kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych
Zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 8 \times \text{GGN}$	Przerwać stosowanie pazopanibu do chwili powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Jeśli lekarz uzna, że potencjalne korzyści ze wznowienia leczenia pazopanibem przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, wówczas należy wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni. Jeśli aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do $> 3 \times \text{GGN}$, należy zaprzestać stosowania pazopanibu.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz $> 3 \times \text{GGN}$ z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2 \times \text{GGN}$	Należy zaprzestać stosowania pazopanibu. Pacjentów należy obserwować do czasu powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Pazopanib jest inhibitorem UGT1A1. U pacjentów z zespołem Gilberta może wystąpić łagodna, pośrednia hiperbilirubinemia (dotycząca bilirubiny niesprężonej). Pacjenci z łagodną, pośrednią hiperbilirubinemią, stwierdzonym zespołem Gilberta lub z jego podejrzeniem oraz zwiększeniem aktywności AlAT $> 3 \times \text{GGN}$ powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi izolowanego zwiększenia aktywności AlAT.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa ryzyko podwyższonej aktywności AlAT (patrz punkt 4.5) i należy je podejmować z ostrożnością i pod ścisłą obserwacją.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko jednocześnie stosując leczenie obniżające ciśnienie krwi i modyfikując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

Obserwowano PRES / RPLS po zastosowaniu pazopanibu. PRES / RPLS może objawiać się bólem głowy, nadciśnieniem tętniczym, napadami drgawkowymi, sennością, splątaniem, ślepotą oraz innymi zaburzeniami widzenia lub innymi zaburzeniami neurologicznymi i może prowadzić do zgonu. U pacjentów, u których wystąpił PRES / RPLS, należy trwale przerwać leczenie pazopanibem.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD, ang. interstitial lung disease) / zapalenie płuc

W związku z zastosowaniem pazopanibu obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (ILD), która może zakończyć się śmiercią (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na ILD / zapalenie płuc i zakończyć stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których wystąpiła ILD lub zapalenie płuc.

Zaburzenia czynności serca / niewydolność serca

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie, należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania pazopanibu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca lub pacjentów ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) poniżej wartości uznanych za prawidłowe.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, występowały przypadki zaburzeń czynności serca takie jak zastoinowa niewydolność serca i zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) (patrz punkt 4.8). W randomizowanym badaniu porównującym pazopanib i sunitynib w leczeniu RCC (VEG108844), u pacjentów wykonywano pomiary LVEF na początku i w trakcie leczenia. Zaburzenia czynności serca wystąpiły u 13% (47/362) pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do 11% (42/369) pacjentów stosujących sunitynib. Zastoinową niewydolność serca obserwowano u 0,5% pacjentów w obu ramionach badania. Zastoinową niewydolność serca zaobserwowano u 3 z 240 pacjentów (1%) w badaniu III fazy VEG110727 w STS. Zmniejszenie LVEF u pacjentów, u których wykonano dodatkowy pomiar po ustaleniu wartości początkowych oraz kolejne pomiary LVEF w trakcie leczenia, wykryto u 11% pacjentów (15/140) z ramienia pazopanibu w porównaniu do 3% pacjentów (1/39) w ramieniu placebo.

Czynniki ryzyka: trzynastu z 15 pacjentów z ramienia pazopanibu w badaniu III fazy w STS miało współistniejące nadciśnienie tętnicze, które poprzez obciążenie następne mogło nasilić zaburzenia czynności serca u pacjentów z grupy ryzyka. 99% pacjentów (243/246) włączonych do badania III fazy w STS, włączając 15 pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, przyjmowało antracykliny. Uprzednie leczenie antracyklinami może stanowić czynnik ryzyka zaburzeń czynności serca.

Rezultat: u czterech z 15 pacjentów nastąpiła całkowita poprawa (w zakresie 5% wartości początkowych), a u 5 nastąpiła częściowa poprawa (w zakresie normy, jednak > 5% poniżej wartości początkowych). U jednego pacjenta nie było poprawy, a dla 5 pacjentów nie były dostępne dane z obserwacji.

Postępowanie: u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem LVEF, przerwanie leczenia pazopanibem i (lub) zmniejszenie dawki powinno być połączone z leczeniem nadciśnienia tętniczego (jeśli występuje, patrz ostrzeżenie dotyczące nadciśnienia tętniczego zamieszczone powyżej), zgodnie z potrzebą kliniczną.

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności serca zaleca się wykonanie wyjściowej i okresowej oceny LVEF.

Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu Torsade de pointes

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały zdarzenia w postaci wydłużenia odstępu QT i zaburzeń rytmu serca typu Torsade de pointes (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, u pacjentów stosujących leki przeciwyrtmiczne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, i u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W trakcie stosowania pazopanibu zaleca się początkowe i okresowe kontrolowanie elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w granicach wartości uznanych za prawidłowe (normy).

Tętnicze incydenty zakrzepowe

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i przemijający napad niedokrwienny (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zgonów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowych lub z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których wystąpił incydentem zakrzepowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu występowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył i zator płucny zakończony zgonem. Chociaż obserwowane zarówno w badaniach u pacjentów z RCC jak i z STS, częstość występowania była większa w grupie STS (5%) niż w grupie RCC (2%).

Mikroangiopatia zakrzepowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w monoterapii, w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz w skojarzeniu z topotekaniem obserwowano mikroangiopatię zakrzepową (patrz punkt 4.8). U pacjentów, których wystąpiła mikroangiopatia zakrzepowa należy trwale przerwać leczenie pazopanibem. Ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej obserwowano po przerwaniu leczenia. Pazopanib nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Incydenty krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Obserwowano incydenty krwotoczne zakończone zgonem. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwioplucie lub krwotok do mózgu, albo istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku.

Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały przypadki perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki perforacji zakończone zgonem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje ryzyko perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego.

Gojenie ran

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran. Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

Niedoczynność tarczycy

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie oznaczeń laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy należy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów podczas leczenia pazopanibem należy poddać ścisłej obserwacji w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Okresowo należy kontrolować laboratoryjne wskaźniki czynności tarczycy i postępować zgodnie ze standardowymi zasadami.

Białkomocz

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia oraz obserwację w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać stosowanie pazopanibu, jeśli u pacjenta wystąpi zespół nerczycowy.

Odma opłucnowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w zaawansowanym mięsaku tkanek miękkich wystąpiły przypadki odmy opłucnowej (patrz punkt 4.8). Pacjenci przyjmujący pazopanib powinni być uważnie obserwowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów odmy opłucnowej.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na to, że mechanizm działania pazopanibu może wywierać znaczący wpływ na wzrost organów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju pourodzeniowego u gryzoni (patrz punkt 5.3), pazopanib nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Zakażenia

Obserwowano ciężkie zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

Skojarzenie z innymi przeciwnowotworowymi lekami systemowymi

Badania kliniczne z zastosowaniem pazopanibu w skojarzeniu z pemetreksedem (niedrobnokomórkowy rak płuc, ang. *non-small cell lung cancer (NSCLC)*) i lapatynibem (rak szyjki macicy) zostały wcześniej zakończone z uwagi na ryzyko zwiększonej toksyczności i (lub) śmiertelności, a dawka zapewniająca skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu skojarzonym nie została ustalona.

Ciąża

Badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.6).

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP), ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania hamującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem obserwowano przypadki hiperglikemii.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1) (np. irynotekaniem), ponieważ pazopanib jest inhibitorem UGT1A1 (patrz punkt 4.5).

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pazopanib

Z badań *in vitro* wynika, że oksydacyjny metabolizm pazopanibu w mikrosomach ludzkiej wątroby zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Dlatego inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 mogą zmieniać metabolizm pazopanibu.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib jest substratem izoenzymu CYP3A4, P-gp i BCRP.

Jednoczesne podawanie pazopanibu (w dawce 400 mg raz na dobę) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i P-gp, ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę) przez 5 kolejnych dni, spowodowało odpowiednio 66% i 45% wzrost średniej $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu względem pazopanibu podawanego pojedynczo (w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pazopanibu, C_{max} (zakres średniej 27,5 do 58,1 $\mu\text{g/ml}$), $AUC_{(0-24)}$ (zakres średniej 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), po podawaniu pazopanibu pojedynczo w dawce 800 mg i po podawaniu pazopanibu w dawce 400 mg jednocześnie z ketokonazolem w dawce 400 mg (średni C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, średnie $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) wykazało, że w obecności silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp zmniejszenie dawki pazopanibu do 400 mg raz na dobę w większości przypadków powoduje ekspozycję na pazopanib podobną do obserwowanej po podaniu pazopanibu pojedynczo w dawce 800 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów ekspozycja na pazopanib może być jednak większa od zaobserwowanej po podaniu 800 mg pazopanibu pojedynczo.

Równoczesne podawanie pazopanibu z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może doprowadzić do zwiększenia stężenia pazopanibu. Sok grejpfrutowy zawiera inhibitor izoenzymu CYP3A4 i może również powodować zwiększenie stężenia pazopanibu w osoczu.

Podanie 1 500 mg lapatynibu (substratu i słabego inhibitora izoenzymu CYP3A4 i P-gp oraz silnego inhibitora BCRP) z dawką 800 mg pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 50% do 60% średnich wartości $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu w porównaniu z podaniem samego pazopanibu w dawce 800 mg. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez lapatynib przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z inhibitorem izoenzymu CYP3A4, P-gp, i BCRP, takim jak lapatynib, prowadzi do zwiększenia stężenia pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Należy unikać jednoczesnego podawania pazopanibu z silnym inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie jest dostępna medycznie akceptowalna alternatywa dla silnego inhibitora CYP3A4, dawka pazopanibu podczas podawania skojarzonego powinna być zmniejszona do 400 mg na dobę (patrz punkt 4.4). Dalsze zmniejszenie dawki może być rozważane w razie zaobserwowania możliwych zdarzeń niepożądanych.

Należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania leków, które nie hamują P-gp lub BCRP lub hamują je tylko w minimalnym stopniu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP:

Induktory izoenzymu CYP3A4, takie jak ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenie pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie pazopanibu z silnymi induktorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaleca się zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez działania indukującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Wpływ pazopanibu na inne produkty lecznicze

Z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wynika, że pazopanib hamuje izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Badanie *in vitro* z zastosowaniem testu ludzkiego PXR wykazało zdolność leku do indukowania ludzkiego izoenzymu CYP3A4. W badaniach farmakologii klinicznej z użyciem pazopanibu podawanego w dawce 800 mg raz na dobę wykazano, że pazopanib nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kofeiny (modelowego substratu izoenzymu CYP1A2), warfaryny (modelowego substratu izoenzymu CYP2C9) lub omeprazolu (modelowego substratu izoenzymu CYP2C19) u pacjentów z nowotworami. Podanie pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 30% średnich wartości AUC i C_{max} midazolamu (modelowego substratu izoenzymu CYP3A4) i zwiększenia o 33% do 64% stosunku stężenia dekstrometorfanu do stężenia dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dekstrometorfanu (modelowego substratu CYP2D6). Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę z paklitaksem (substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C8) w dawce 80 mg/m² p.c. raz na tydzień doprowadziło do zwiększenia AUC i C_{max} paklitakselu odpowiednio o średnio 25% i 31%.

Na podstawie wartości IC_{50} *in vitro* i C_{max} *in vivo* w osoczu można wnioskować, że metabolity pazopanibu GSK1268992 i GSK1268997 mogą przyczyniać się do jego wypadkowego działania hamującego na BCRP. Ponadto nie można wykluczyć zahamowania BCRP i P-gp przez pazopanib w przewodzie pokarmowym. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pazopanibu z innymi podawanymi doustnie substratami BCRP i P-gp.

W badaniach *in vitro* pazopanib hamował ludzki polipeptyd transportujący aniony organiczne (OATP1B1). Nie można wykluczyć, że pazopanib zmienia farmakokinetykę substratów OATP1B1 (np. statyn, patrz punkt „Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny”).

In vitro pazopanib jest inhibitorem transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1). Czynny metabolit irynotekanu, SN-38, jest substratem OATP1B1 i UGT1A1. Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 400 mg raz na dobę z cetuksymabem w dawce 250 mg/m² i irynotekaniem w dawce 150 mg/m² spowodowało około 20% zwiększenie ekspozycji na SN-38. Pazopanib może mieć większy wpływ na dyspozycję SN-38 u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1*38 w odniesieniu do pacjentów z allelem typu dzikiego. Jednakże genotyp UGT1A1 nie zawsze pozwalał przewidzieć wpływ pazopanibu na dyspozycję SN-38. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami UGT1A1.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny

Podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu i symwastatyny zwiększa się częstość występowania podwyższonej aktywności AlAT. W wynikach metaanalizy wykorzystującej zbiorcze dane z badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano aktywność AlAT > 3 x GGN u 126 z 895 (14%) pacjentów nieprzyjmujących statyn w porównaniu do 11 z 41 (27%) pacjentów jednocześnie przyjmujących symwastatynę ($p = 0,038$). Jeśli u pacjenta przyjmującego jednocześnie symwastatynę wystąpi zwiększenie aktywności AlAT, należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania pazopanibu i przerwać stosowanie symwastatyny (patrz punkt 4.4). Ponadto, jednoczesne stosowanie pazopanibu i innych statyn powinno być podejmowane z ostrożnością, ponieważ dane umożliwiające ocenę ich wpływu na aktywność AlAT są niewystarczające. Nie można wykluczyć wpływu pazopanibu na farmakokinetykę innych statyn (np. atorwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny).

Wpływ pokarmu na pazopanib

Podawanie pazopanibu z posiłkiem zawierającym dużo tłuszczu lub mało tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego pazopanib należy podawać co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Produkty lecznicze zwiększające pH soku żołądkowego

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z esomeprazolem zmniejsza biodostępność pazopanibu o około 40% (AUC i C_{max}) i należy unikać skojarzonego stosowania pazopanibu z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego. Jeśli jednoczesne zastosowanie inhibitora pompy protonowej (ang. proton-pump inhibitor, PPI) jest konieczne ze względów medycznych, zaleca się przyjmowanie dawki pazopanibu raz na dobę wieczorem, bez jedzenia, jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej. Jeśli jednoczesne zastosowanie antagonisty receptora H2 jest konieczne ze względów medycznych, pazopanib należy przyjmować bez jedzenia przynajmniej 2 godziny przed lub przynajmniej 10 godzin po dawce antagonisty receptora H2. Pazopanib należy przyjmować przynajmniej 1 godzinę przed lub przynajmniej 2 godziny po zastosowaniu krótkodziałającego leku zobojętniającego. Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H2 oparte są na przesłankach fizjologicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pazopanibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Pazopanibu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pazopanibu. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub zajścia w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce, na czym polegają potencjalne zagrożenia dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o tym, że powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przynajmniej przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia i unikać zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w czasie karmienia piersią nie zostało ustalone. Nie wiadomo czy pazopanib przenika do ludzkiego mleka. Brak danych dotyczących przenikania pazopanibu do mleka zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia pazopanibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują na to, że leczenie pazopanibem może wpływać na płodność osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakologiczne pazopanibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W przypadku rozpatrywania zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych pazopanibu. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy, zmęczenia lub osłabienia pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557) (patrz punkt 5.1).

Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z STS (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG20002, n=142) (patrz punkt 5.1).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odnę opłucnową.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Poniżej wymieniono związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z RCC lub STS w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych, częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Kategorie zostały przypisane na podstawie danych dotyczących bezwzględnych częstości określonych zdarzeń w badaniach klinicznych. Ocenie poddano również dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji u pacjentów zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej objawy niepożądane o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2. Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z RCC (n=1149) lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	wszystkich stopni n (%)	stopnia 3. n (%)	stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii) †	nie znana	nie znana	nie znana
	Niezbyt często	Zakażenia dziąseł	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zakaźne zapalenie okrężnicy	1 (< 1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Ból nowotworowy	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	80 (7%)	10 (< 1%)	5 (< 1%)
	Często	Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (< 1%)
	Często	Leukopenia	63 (5%)	5 (< 1%)	0
	Rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	nieznana	nieznana	nieznana

Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	83 (7%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^c	317 (28%)	14 (1%)	0
	Często	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	16 (1%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	10 (< 1%)	0	0
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	30 (3%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	254 (22%)	1 (< 1%)	0
	Bardzo często	Bóle głowy	122 (11%)	11 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	55 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Letarg	30 (3%)	3 (< 1%)	0
	Często	Parestezje	20 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	17 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	8 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przemijający atak niedokrwienny	7 (< 1%)	4 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zawał mózgu	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Rzadko	Odwracalna tylna encefalopatia / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii †	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	19 (2%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Przedarcie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Odbarwienie rzęs	4 (< 1%)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności serca ^f	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	473 (41%)	115 (10%)	1 (< 1%)
	Często	Uderzenia gorąca	16 (1%)	0	0
	Często	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe ^g	13 (1%)	6 (< 1%)	7 (< 1%)
	Często	Rumieniec	12 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwotok	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	50 (4%)	1 (< 1%)	0
	Często	Chrypka	48 (4%)	0	0
	Często	Duszność	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Krwioplucie	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa	8 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z płuc	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Odma opłucnowa	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	nieznana	nieznana	nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Nudności	386 (34%)	14 (1%)	0
	Bardzo często	Wymioty	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	96 (8%)	4 (< 1%)	0
	Często	Objawy dyspepsji	83 (7%)	2 (< 1%)	0
	Często	Wiatry	43 (4%)	0	0
	Często	Wzdęcie brzucha	36 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Owrzodzenie jamy ustnej	28 (2%)	3 (< 1%)	0
	Często	Suchość w jamie ustnej	27 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Obecność świeżej krwi w kale	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Smoliste stolce	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Przyspieszona perystaltyka	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytu	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skinna	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwawe wymioty	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwawienie z guzków krwawniczych	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok zaostrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zaburzenia czynności wątroby	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)
	Często	Hepatotoksyczność	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Żółtaczka	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Polekowe uszkodzenie wątroby	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	404 (35%)	1 (< 1%)	0
	Bardzo często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	206 (18%)	39 (3%)	0
	Bardzo często	Łysienie	130 (11%)	0	0
	Bardzo często	Wysypka	129 (11%)	7 (< 1%)	0
	Często	Hipopigmentacja skóry	52 (5%)	0	0
	Często	Suchość skóry	50 (4%)	0	0
	Często	Świąd	29 (3%)	0	0
	Często	Rumień	25 (2%)	0	0
	Często	Depigmentacja skóry	20 (2%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	17 (1%)	0	0
	Często	Zaburzenia paznokci	11 (< 1%)	0	0
	Często	Złuszczenie skóry	10 (< 1%)	0	0
	Często	Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (< 1%)	0	0
	Często	Wysypka rumieniowa	6 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia skóry	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka plamkowa	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka z towarzyszącym świądem	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Świąd uogólniony	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka uogólniona	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów	48 (4%)	8 (< 1%)	0
	Często	Bóle mięśniowe	35 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	25 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy	9 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	135 (12%)	32 (3%)	0
	Niezbyt często	Krwawienie z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok maciczny	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	415 (36%)	65 (6%)	1 (< 1%)
	Często	Zapalenie błon śluzowych	86 (7%)	5 (< 1%)	0
	Często	Oslabienie	82 (7%)	20 (2%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki ^b	72 (6%)	1 (< 1%)	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	18 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Dreszcze	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0

Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	211 (18%)	51 (4%)	10 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	96 (8%)	7 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61 (5%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	55 (5%)	3 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności lipazy	51 (4%)	21 (2%)	7 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	51 (4%)	3 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	36 (3%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	35 (3%)	7 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	31 (3%)	9 (< 1%)	4 (< 1%)
	Często	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	15 (1%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	12 (1%)	1 (< 1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	12 (1%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	11 (< 1%)	4 (< 1%)	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	7 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	7 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	7 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0

† Działania niepożądane związane z leczeniem uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).
 Połączono następujące pojęcia:
^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha
^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy
^c Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku
^d Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów
^e Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt
^f Zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca
^g Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Tabela 3. Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z STS (n=382)

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	wszystkich stopni n (%)	stopnia 3. n (%)	stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dziąseł	4 (1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Ból nowotworowy	121 (32%)	32 (8%)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
	Bardzo często	Małopłytkowość	86 (36%)	7 (3%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	18 (5%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	108 (28%)	12 (3%)	0
	Bardzo często	Hipoalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	5 (1%)	1 (< 1%)	0

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	79 (21%)	0	0
	Bardzo często	Bóle głowy	54 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	30 (8%)	1 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	15 (4%)	0	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Parestezje	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mózgu	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	15 (4%)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności serca ^g	21 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zaburzenia czynności lewej komory	13 (3%)	3 (< 1%)	0
	Często	Bradykardia	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	152 (40%)	26 (7%)	0
	Często	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
	Często	Uderzenia gorąca	12 (3%)	0	0
	Często	Rumieniec	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	22 (6%)	0	0
	Często	Chrypka	20 (5%)	0	0
	Często	Duszność	14 (4%)	3 (< 1%)	0
	Często	Kaszel	12 (3%)	0	0
	Często	Odma opłucnowa	7 (2%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Czkawka	4 (1%)	0	0
	Często	Krwotok z płuc	4 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Ból części ustnej gardła	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z oskrzeli	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwioplucie	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc [†]	nieznana	nieznana	nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	174 (46%)	17 (4%)	0
	Bardzo często	Nudności	167 (44%)	8 (2%)	0
	Bardzo często	Wymioty	96 (25%)	7 (2%)	0
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
	Bardzo często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	41 (11%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wzdęcie brzucha	16 (4%)	2 (1%)	0
	Często	Suchość w jamie ustnej	14 (4%)	0	0
	Często	Objawy dyspepsji	12 (3%)	0	0
	Często	Krwotok z jamy ustnej	5 (1%)	0	0
	Często	Wiatry	5 (1%)	0	0
	Często	Krwotok z odbytu	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z żołądka	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Smoliste stolce	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie otrzewnej	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	93 (24%)	0	0
	Bardzo często	Hipopigmentacja skóry	80 (21%)	0	0
	Bardzo często	Złuszczająca wysypka	52 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	30 (8%)	0	0
	Często	Zaburzenia skóry ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
	Często	Suchość skóry	21 (5%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	18 (5%)	0	0
	Często	Zaburzenia paznokci	13 (3%)	0	0
	Często	Świąd	11 (3%)	0	0
	Często	Rumień	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenie skóry	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy	35 (9%)	2 (< 1%)	0
	Często	Bóle mięśniowe	28 (7%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	8 (2 %)	0	0
	Niezbyt często	Bóle stawów	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	2 (< 1%)	0	0

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	178 (47%)	34 (9%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki ^b	18 (5%)	1 (< 1%)	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	12 (3%)	4 (1%)	0
	Często	Dreszcze	10 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie błon śluzowych ^e	1 (<1%)	0	0
	Niezbyt często	Oslabienie	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne^h	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	86 (23%)	5 (1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badania ucha, oka, gardła ^c	29 (8%)	4 (1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	8 (2%)	4 (1%)	2 (< 1%)
	Często	Nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi	6 (2%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	5 (1%)	2 (< 1%)	2 (< 1%)
	Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	4 (1%)	0	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza asparaginianowa	2 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Aminotransferaza alaninowa	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0

† Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i ciężkie działania niepożądane zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

Połączono następujące pojęcia:

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki powiek

^c Większość przypadków stanowiło zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

^d Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe – w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

^e Większość przypadków stanowiły zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

^f Częstość oparta na tablicach wartości laboratoryjnych uzyskanych z VEG110727 (N=240). Objawy te były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

^g Zaburzenia czynności serca – w tym zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

^h Częstość oparta jest na działaniach niepożądanych zgłoszonych przez badaczy. Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3 stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3 stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2 000 mg i 1 000 mg na dobę.

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania pazopanibu. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Farmakogenomika

W farmakogenetycznej meta-analizie danych z 31 badań klinicznych z pazopanibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami aktywność A1AT > 5 x GGN (stopnia 3. wg NCI CTC) wystąpiła u 19% nosicieli allelu HLA-B*57:01 oraz u 10% pacjentów niebędących nosicielami tego allelu. W tej puli danych 133/2235 (6%) pacjentów było nosicielami allelu HLA-B*57:01 (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wieloośrodkowym. Pacjentów (N= 435) z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym miejscowo i (lub) z przerzutami przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Podstawowym celem badania było dokonanie oceny i porównanie obu grup terapeutycznych pod kątem przeżycia bez progresji choroby (PFS), a głównym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Inne cele obejmowały ocenę ogólnego wskaźnika odpowiedzi na lek i czas trwania tej odpowiedzi.

Z ogólnej liczby 435 uczestników badania, 233 pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 202 pacjentów zastosowane w badaniu leczenie było leczeniem drugiego rzutu, po uprzednio zastosowanej terapii pierwszego rzutu z IL-2 lub INF α . Stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG był podobny w grupach pazopanibu i placebo (ECOG 0: 42% wobec 41%, ECOG 1: 58% wobec 59%). U większości pacjentów istniały albo korzystne (39%), albo pośrednie (54%) czynniki rokownicze wg MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzera. U wszystkich pacjentów w badaniu histopatologicznym stwierdzono jasnokomórkowy lub przede wszystkim jasnokomórkowy typ nowotworu. U około połowy wszystkich pacjentów choroba zajmowała 3 lub więcej narządów, przy czym miejscem przerzutów choroby na początku badania u większości jego uczestników były płuca (74%) i (lub) węzły chłonne (54%).

W obu grupach podobne były odsetki pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu i otrzymujących wcześniej cytokiny (53% i 47% w grupie pazopanibu, 54% i 46% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami u większości osób (75%) stosowano schemat na bazie interferonu.

W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których wykonano uprzednio resekcję nerki (89% i 88% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo) i (lub) zastosowano wcześniej radioterapię (22% i 15% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo).

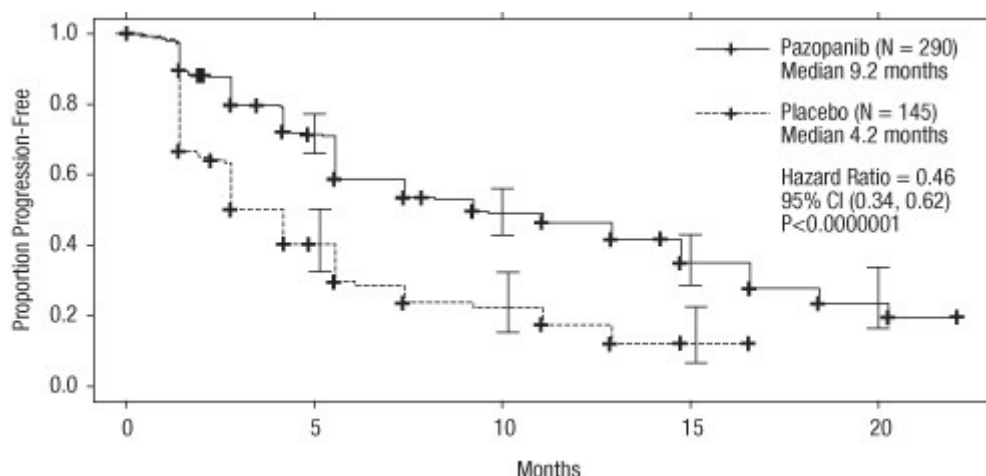
Pierwotna analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby poddane wcześniej leczeniu cytokinami).

Tabela 4. Ogólne wyniki oceny skuteczności w RCC według niezależnej oceny (VEG105192)

Punkty końcowe/badana populacja	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (jednostronna)
PFS				
Ogólna* ITT	N = 290	N = 145		
Mediana (miesiące)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

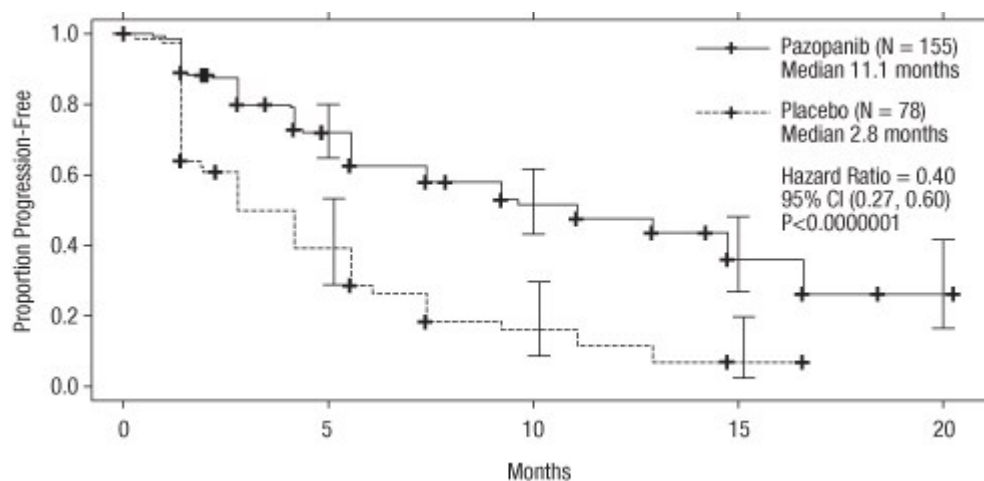
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby. * - populacja osób wcześniej nieleczonych i poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.

Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (osób wcześniej nieleczonych i osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami) (VEG105192)



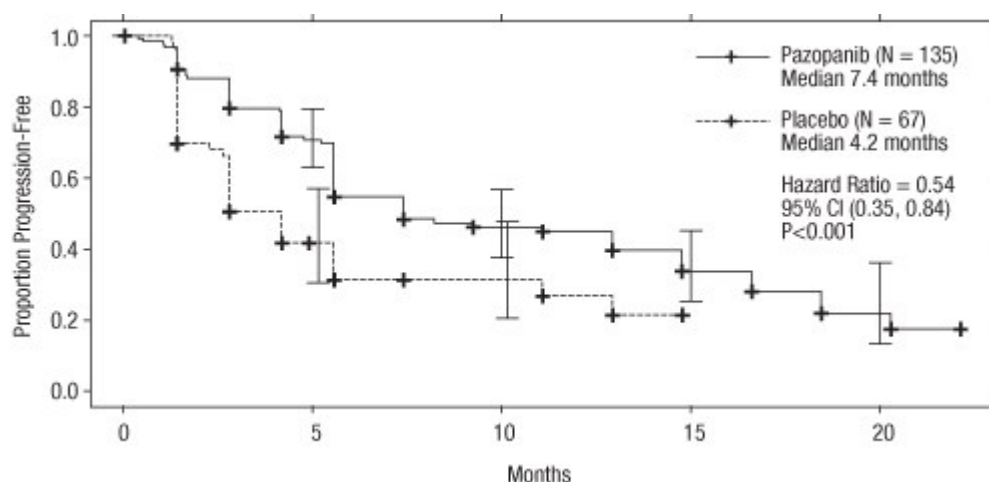
oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 290) Mediana 9,2 miesięcy; Placebo - - - (N = 145) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95 % CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób wcześniej nieleczonych (VEG105192)



oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 155) Mediana 11,1 miesięcy; Placebo - - - (N = 78) Mediana 2,8 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,40; 95 % CI (0,27; 0,60), P < 0,0000001

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami (VEG105192)



oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 135) Mediana 7,4 miesięcy; Placebo - - - - - (N = 67) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,54; 95 % CI (0,35; 0,84), $P < 0,001$

Według niezależnego przeglądu danych (VEG105192), w grupie pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej wynosiła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 58,7 tygodni.

W chwili przeprowadzenia analizy pierwszorzędnego punktu końcowego dane dotyczące przeżycia ogólnego były niewystarczające. Mediany przeżycia ogólnego (ang. *overall survival*, OS) w zawartej w protokole końcowej analizie przeżycia wynosiły 22,9 miesięcy i 20, 5 miesięcy [HR = 0.91 (95 % CI: 0.71, 1.16; $p = 0.224$)] odpowiednio u pacjentów randomizowanych do ramion z pazopanibem i z placebo. Wyniki OS podlegały potencjalnym zakłóceniom, ponieważ 54% pacjentów z ramienia placebo otrzymywało pazopanib w części uzupełniającej badania, po stwierdzeniu progresji choroby. Sześćdziesiąt sześć procent pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie po zakończeniu badania w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących pazopanib.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod względem ogólnej jakości życia mierzonej według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

Według niezależnego przeglądu danych, w badaniu fazy 2 obejmującym 225 pacjentów z miejscowym nawrotem raka jasnokomórkowego nerki lub z przerzutową postacią tego nowotworu, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych wynosił 35%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 68 tygodni. Mediana PFS wynosiła 11,9 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844).

W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsiałym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznanego raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania.

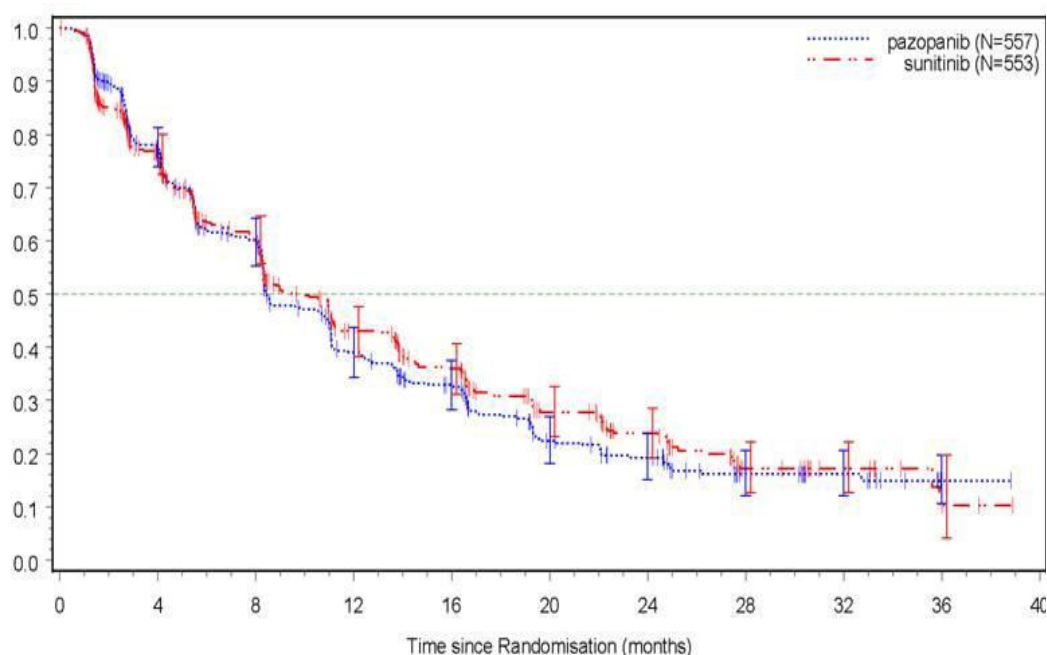
W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25. Ogólne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Ogólne wyniki oceny skuteczności (VEG108844)

Punkt końcowy	Pazopanib N = 557	Sunitynib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Ogólny			
Mediana (miesiące) (95 % CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Przeżycie całkowite			
Mediana (miesiące) (95 % CI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR = Współczynnik ryzyka; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ^a wartość $P = 0.245$ (2-stronna)

Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (VEG108844)



Analizę PFS w podgrupach przeprowadzono dla 20 czynników demograficznych i prognostycznych. 95% przedziały ufności dla wszystkich podgrup zawierają współczynnik ryzyka równy 1. W trzech najmniejszych z 20 podgrup estymacja punktowa współczynnika ryzyka przekroczyła 1,25, tj. u pacjentów nie poddanych nefrektomii ($n=186$, $HR=1,403$, 95% CI (0,955; 2,061)), wyjściowym $LDH > 1,5 \times GGN$ ($n=68$, $HR=1,72$, 95 % CI (0,943; 3,139)) i niekorzystnym rokowaniem według kryteriów MSKCC ($n=119$, $HR=1,472$, 95 % CI (0,937; 2,313)).

Mięsaki tkanek miękkich (STS)

Bezpieczeństwo i skuteczność pazopanibu w STS oceniano w głównym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wieloośrodkowym badaniu III fazy (VEG110727). W sumie 369 pacjentów z zaawansowanym STS randomizowano albo do grupy otrzymujących 800 mg pazopanibu raz na dobę albo do grupy placebo. Co istotne, tylko pacjenci z określonymi podtypami histologicznymi STS mogli wziąć udział w badaniu, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu można uznać za dowiedzione tylko dla tych podgrup STS, a leczenie pazopanibem powinno być ograniczone do tych podtypów STS.

Następujące typy nowotworów spełniały kryteria włączenia:

Fibroblastyczne (włókniakomięsaki dorosłych (ang. adult fibrosarcoma), włókniakomięsak śluzowaty (ang. myxofibrosarcoma), stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak (ang. sclerosing epithelioid fibrosarcoma), złośliwy ograniczony włóknisty guz (ang. malignant solitary fibrous tumours), guzy nazywane również włókniakohistiocytarnymi (pleomorficzny włókniakomięsak histiocytarny (ang. pleomorphic malignant fibrous histiocytoma [MFH]), postać olbrzymiokomórkowa MFH, postać zapalna MFH), mięśniakomięsak gładkokomórkowy, złośliwe kłębczaki (ang. malignant glomus tumours), wywodzące się z mięśni szkieletowych (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy), naczyniowe (nabłonkowy śródbłoniak (ang. epithelioid hemangioendothelioma), mięsak naczyniowy), guzy o niepewnej histogenezie (mięsak maziówkowy (ang. synovial sarcoma), mięsak nabłonkowy (ang. epithelioid sarcoma), mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma), mięsak z jasnych komórek (ang. clear cell sarcoma), desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (ang. desmoplastic small round cell tumor), pozanerkowy guz rabdoidalny (ang. extra-renal rhabdoid tumor), złośliwy guz mezenchymalny (ang. malignant mesenchymoma), nowotwór z okołonaczyniowym nabłonkowym różnicowaniem komórek (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. intimal sarcoma)), złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumours), nieróznicowane mięsaki tkanek miękkich, których nie można sklasyfikować (ang. not otherwise specified, NOS) oraz inne typy mięsaków (niewymienione jako niespełniające kryteria włączenia).

Następujące typy nowotworów nie spełniały kryteriów włączenia:

Tłuszczakomięsaki (wszystkie podtypy), wszystkie mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, chrzęstniakomięsaki, mięsaki kościopochodne, mięsaki Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET), GIST, włókniakomięsaki guzowate skóry (ang. dermatofibromatosis sarcoma protuberans), zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma), złośliwe międzybłoniaki (ang. malignant mesothelioma), mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy (ang. mixed mesodermal tumours of the uterus).

Pacjenci z tłuszczakomięsakami zostali wyłączeni z głównego badania III fazy, ponieważ we wstępnym badaniu II fazy (VEG20002), skuteczność pazopanibu (PFS w 12 tygodniu) nie osiągnęła wskaźnika wymaganego do kontynuowania badań.

Innymi kluczowymi kryteriami włączenia do badania VEG110727 były: histologicznie udokumentowany złośliwy mięsak tkanek miękkich w stopniu złośliwości histologicznej średnim lub wysokim i progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po zastosowaniu chemioterapii w chorobie przerzutowej lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu leczenia (neo)adjuwantowego.

Dziewięćdziesiąt osiem procent (98%) pacjentów otrzymało wcześniej doksorubicynę, 70% ifosfamid, a 65% pacjentów otrzymało co najmniej trzy chemioterapeutyki lub więcej przed włączeniem do badania.

Pacjenci zostali pogrupowani według wyjściowych wskaźników skali sprawności WHO (ang. WHO performance status, WHO PS) (0 lub 1) oraz liczby otrzymanych linii chemioterapii ogólnoustrojowej w chorobie zaawansowanej (0 lub 1 vs 2+). W każdej grupie badanej był nieznacznie większy odsetek pacjentów z 2+ linii otrzymanych wcześniej chemioterapii w chorobie zaawansowanej (odpowiednio 58% i 55% dla ramion placebo i pazopanibu) w porównaniu do 0 lub 1 linii otrzymanej uprzednio terapii ogólnoustrojowej (odpowiednio 42% i 45% dla ramion placebo i pazopanibu). Mediana trwania obserwacji pacjentów (definiowana jako okres od randomizacji do ostatniego kontaktu lub śmierci) była podobna w obu ramionach badania (9,36 miesiąca dla placebo [zakres 0,69 do 23,0 miesięcy] oraz 10,04 miesiąca dla pazopanibu [zakres 0,2 do 24,3 miesiąca]).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS oceniany przez niezależną analizę radiologiczną), a do drugorzędowych punktów końcowych należały przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na i czas trwania odpowiedzi.

Tabela 6: Ogólne wyniki oceny skuteczności w STS według niezależnej oceny (VEG110727)

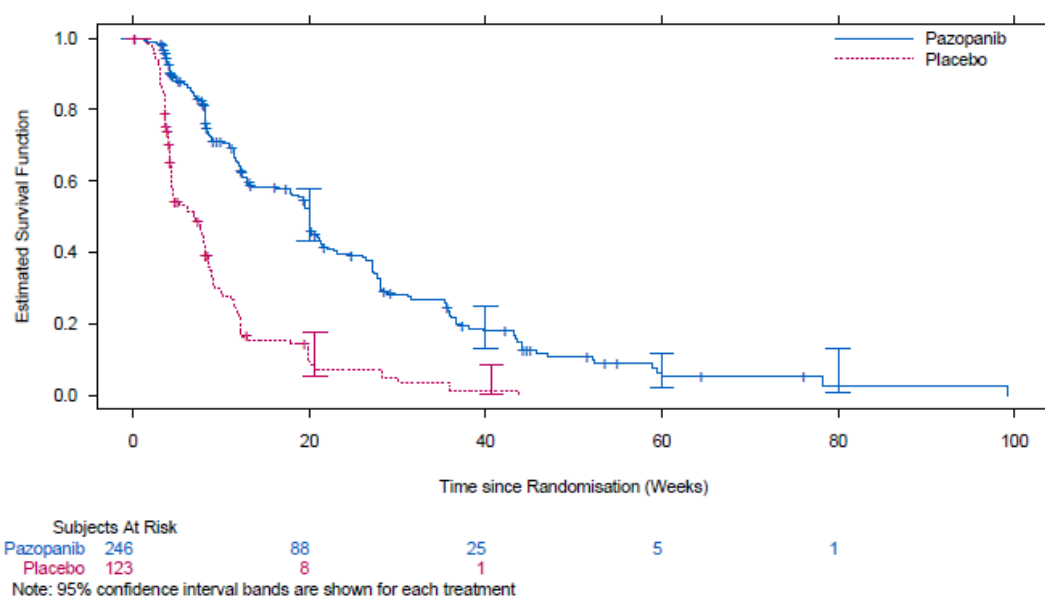
Punkty końcowe / populacja badana	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (dwustronna)
PFS				
Ogólna ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (tygodnie)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	N = 109	N = 49		
Mediana (tygodnie)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Podgrupa mięsaków maziówkowych	N = 25	N = 13		
Mediana (tygodnie)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Podgrupa „Inne STS”	N = 112	N = 61		
Mediana (tygodnie)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Ogólna ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (miesiące)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy*	N = 109	N = 49		
Mediana (miesiące)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Podgrupa mięsaków maziówkowych*	N = 25	N = 13		
Mediana (miesiące)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Podgrupa „Inne STS”	N = 112	N = 61		
Mediana (miesiące)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Wskaźnik odpowiedzi (CR+PR)				
% (95 % CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana (tygodnie)	38,9 (16,7, 40,0)			
(95 % CI)				

HR = Współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; OS = przeżycie całkowite

* Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach histologicznych STS (mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy i „inne” STS) należy interpretować ostrożnie z uwagi na małą liczbę pacjentów i szerokimi przedziałami ufności.

W ocenie badaczy stwierdzono podobne wydłużenie PFS w ramieniu pazopanibu w porównaniu do placebo (w całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia HR: 0,39; 95 % CI, 0,30 to 0,52, p < 0,001).

Rycina 5: Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby w STS według niezależnej oceny dla populacji całkowitej (VEG110727).



Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w OS pomiędzy dwoma ramionami badania w końcowej analizie OS wykonanej po wystąpieniu 76% zdarzeń (280/369) (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 p=0,256).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votrient we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki i raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka z jasnych komórek, mezoblastyczny nerczak wrodzony, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerek).

Europejska Agencja Leków odroczyła konieczność przedstawienia wyników badań stosowania produktu Votrient w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci w leczeniu mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowego, mięsaków tkanek miękkich nie będących mięśniakomięsakami prążkowanokomórkowymi i guzami z rodziny mięsaków Ewinga (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 800 mg pazopanibu pacjentom z guzami litymi maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynoszące około $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ uzyskiwano po medianie 3,5 godziny (zakres: 1,0-11,9 h) a wartości $AUC_{0-\infty}$ wynosiły około $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Codzienne stosowanie leku prowadzi do zwiększenia AUC_{0-T} o 1,23 do 4 razy.

Nie stwierdzono spójnego zwiększania wartości AUC lub C_{max} po podawaniu pazopanibu w dawkach większych niż 800 mg.

Ekspozycja na pazopanib zwiększa się po podaniu go z pokarmem. Podawanie pazopanibu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu lub małej zawartości tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego należy go podawać co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 4.2).

Podanie pazopanibu w postaci rozkruszonej tabletki 400 mg spowodowało zwiększenie $AUC_{(0-72)}$ o 46% i C_{max} około dwukrotnie, a także skrócenie t_{max} o około 2 godziny w porównaniu z podaniem całej tabletki. Wyniki te wskazują na to, że dostępność biologiczna i szybkość wchłaniania pazopanibu po podaniu doustnym ulegają zwiększeniu po podaniu rozkruszonej tabletki w porównaniu do podania całej tabletki (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Stopień wiązania pazopanibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vivo* przekraczał 99%, przy czym nie stwierdzano jego zależności od stężenia w zakresie od 10 do 100 µg/ml. Z badań *in vitro* wynika, że pazopanib jest substratem P-gp i BCRP.

Metabolizm

Z badań *in vitro* wynika, że metabolizm pazopanibu zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Cztery podstawowe metabolity leku odpowiadają jedynie za 6% ekspozycji w osoczu. Jeden z tych metabolitów hamuje proliferację stymulowanych przez VEGF komórek śródbłónki ludzkiej żyły pępowinowej z podobną siłą działania do pazopanibu, inne są od 10 do 20 razy mniej aktywne. Dlatego aktywność pazopanibu zależy przede wszystkim od ekspozycji na pazopanib w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Pazopanib jest eliminowany powoli. Jego średni okres półtrwania wynosi 30,9 h po podaniu zalecanej dawki 800 mg. Eliminacja następuje przede wszystkim z kałem. Przez nerki zostaje wydalone jedynie < 4% podanej dawki.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek: wyniki badań wskazują na to, że mniej niż 4% dawki pazopanibu podanego doustnie jest wydalone z moczem w postaci pazopanibu i jego metabolitów. Wyniki badań z użyciem populacyjnego modelowania farmakokinetycznego (dane dotyczące osób z początkowymi wartościami CL_{CR} w zakresie od 30,8 ml/min do 150 ml/min) wskazują na to, że zaburzenia czynności nerek nie powinny wywierać istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę pazopanibu. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Należy zachować ostrożność w przypadku osób z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, ponieważ brak doświadczenia ze stosowaniem pazopanibu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby:

Łagodne

Mediany C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (określanymi jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę są podobne do median u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) maksymalna tolerowana dawka pazopanibu (MTD, ang. maximally tolerated dose) to 200 mg raz na dobę. Mediany wartości C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 44% i 39% median wartości C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia jego dawki do 200 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Ciężkie

Mediany wartości C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 18% i 15% median wartości C_{\max} i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Opierając się na zmniejszonej ekspozycji oraz ograniczonej rezerwie czynnościowej wątroby stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej $> 3 \times$ GGN, niezależnie od aktywności ALAT) (patrz punkt 4.2).

Tabela 7: Mediany parametrów farmakokinetycznych pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Grupa pacjentów	Badana dawka	C_{\max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x h/ml)	Zalecana dawka
Prawidłowa czynność wątroby	800 mg raz na dobę	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności wątroby	800 mg raz na dobę	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nie zalecana

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne parametry bezpieczeństwa pazopanibu oceniano w badaniach na myszach, szczurach, królikach i małpach. W prowadzonych na gryzoniach badaniach obejmujących podawanie wielokrotnych dawek produktu, działania na różne tkanki (kości, zęby, łożyska pazurów, narządy rozrodcze, tkanki hematologiczne, nerki i trzustkę) okazały się związane z farmakologią hamowania VEGFR i (lub) zakłócaniem szlaków sygnalizacji za pośrednictwem VEGF, przy czym większość działań wystąpiła po uzyskaniu stężeń w osoczu zapewniających ekspozycję mniejszą od uzyskiwanej w warunkach klinicznych. Do innych zaobserwowanych skutków podania leku należą: zmniejszenie masy ciała, biegunki i (lub) objawy chorobowe, które były albo konsekwencją miejscowych zaburzeń w obrębie przewodu pokarmowego spowodowanych znaczną miejscową ekspozycją na produkt leczniczy w obrębie błony śluzowej (małpy), albo działaniem farmakologicznym (gryzonie). Proliferacyjne zmiany w wątrobie (ogniska eozynofilii i gruczolaki) obserwowano u samic myszy po podaniu im dawek skutkujących 2,5 razy większą ekspozycją niż ekspozycja u ludzi, oceniana na podstawie wartości AUC.

W badaniach toksyczności u młodych osobników, w których lek podawano karmionym mlekiem matki szczurom w okresie od 9 do 14 dnia po narodzinach, pazopanib spowodował zgony i nieprawidłowy wzrost lub rozwój nerek, płuc, wątroby i serca, po stosowaniu dawek skutkujących ekspozycją stanowiącą 0,1 klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC. Gdy szczurom nie karmionym mlekiem matki podawano lek w okresie od 21. do 62. dnia po narodzinach, wyniki badań toksykologicznych były podobne do tych uzyskanych u dorosłych szczurów przy porównywalnej ekspozycji. W porównaniu do dorosłych pacjentów, u dzieci i młodzieży występuje zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących kości i zębów, ponieważ zmiany obejmujące zahamowanie wzrostu (skrócenie kończyn), łamliwość kości i przebudowa zębów zaobserwowano u młodych szczurów po stosowaniu dawek ≥ 10 mg/kg/dzień (co jest równe około 0,1-0,2 klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Wpływ na reprodukcję i płodność oraz działania teratogenne

Wykazano, że pazopanib jest embriotoksyczny i teratogeny, gdy podaje się go szczurom i królikom w dawkach powodujących ekspozycję ponad 300 razy mniejszą niż ekspozycja u ludzi u ludzi (w oparciu o wartości AUC). Do stwierdzanych działań należały: zmniejszenie płodności u samic, zwiększenie strat przed- i poimplantacyjnych, wczesne resorpcje, obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodu i wady rozwojowe układu krążenia. U gryzoni odnotowywano również zmniejszenie liczby ciałek żółtych, zwiększenie liczby torbieli i zanik jajników. W badaniu dotyczącym wpływu leku na płodność samców szczura nie stwierdzono, aby wywierał on działanie na krycie lub płodność, jednak stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz zmniejszenie szybkości wytwarzania plemników, ruchomości plemników oraz stężenia plemników w najądrzach i jądrach po podaniu dawek powodujących ekspozycję stanowiącą 0,3 ekspozycji u człowieka w oparciu o wartości AUC.

Genotoksyczność

Pazopanib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego w testach genotoksyczności (w teście Ames, w teście aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych i w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura). Syntetyczny produkt pośredni w produkcji pazopanibu, który występuje również w małych ilościach w ostatecznej substancji czynnej, nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames, jednak okazał się genotoksyczny w badaniu na komórkach chłoniaka myszy i w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

Rakotwórczość

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczym wpływem pazopanibu odnotowano zwiększenie liczby gruczolaków wątroby u myszy i gruczolakoraków dwunastnicy u szczurów. Z uwagi na właściwą dla gryzoni patogenezę i mechanizm powstawania tych zmian, uważa się, że nie przedstawiają one zwiększonego ryzyka rakotwórczości dla pacjentów przyjmujących pazopanib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z polipropylenowymi zakrętkami z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierające 30 lub 60 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2010

Data przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Wielka Brytania

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Wielka Brytania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w Module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli data złożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) jest zbieżna z aktualizacją RMP, dokumenty te mogą być złożone w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko tekturowe – tabletki powlekane 200 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 200 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

votrient 200 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**NAKLEJKA NA BUTELKĘ – tabletki powlekane 200 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 200 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudélko tekturowe – tabletki powlekane 400 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 400 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

votrient 400 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**NAKLEJKA NA BUTELKĘ – tabletki powlekane 400 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 400 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Votrient 200 mg tabletki powlekane

Votrient 400 mg tabletki powlekane

Pazopanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszystkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek **Votrient** i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku **Votrient**
3. Jak stosować lek **Votrient**
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek **Votrient**
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek **Votrient i w jakim celu się go stosuje**

Votrient należy do grupy leków zwanych *inhibitorami kinazy białkowej*. Działanie leku polega na hamowaniu aktywności białek biorących udział w rozroście i rozprzestrzenianiu się komórek raka.

Votrient jest stosowany w leczeniu:

- raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami do innych narządów
- określonych postaci mięsaków tkanek miękkich, rodzaj nowotworu atakującego tkankę łączną ciała. Może wystąpić w mięśniach, naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej lub w innych tkankach, które wspierają, otaczają i chronią narządy wewnętrzne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Votrient

Kiedy nie stosować leku Votrient

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na pazopanib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- **Należy skonsultować się z lekarzem**, jeśli pacjent uważa, że powyższe stwierdzenie go dotyczy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Votrient należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występuje **choroba serca**
 - jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**
 - jeśli pacjent miał **niewydolność serca lub zawał serca**
 - jeśli pacjent ma **zapadnięcie płuca** (odmę opłucnową) w wywiadzie
 - jeśli u pacjenta występują **krwawienia, zakrzepy krwi lub zwężenie tętnic**
 - jeśli u pacjenta wystąpiły **choroby żołądka lub jelit**, takie jak *perforacja* (przedziurawienie) lub *przetoka* (wytworzenie nieprawidłowych połączeń pomiędzy różnymi częściami jelit)
- **Należy poinformować lekarza** w przypadku wystąpienia tych okoliczności. Lekarz zdecyduje, czy lek Votrient jest odpowiedni dla danego pacjenta. Może być konieczne wykonanie u pacjenta **dodatkowych badań** w celu sprawdzenia czy serce i wątroba funkcjonują prawidłowo.

Wysokie ciśnienie krwi a stosowanie leku Votrient

Lek Votrient może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Przed rozpoczęciem stosowania leku Votrient i podczas leczenia u pacjenta będzie kontrolowane ciśnienie krwi. Jeśli u pacjenta wystąpi wysokie ciśnienie krwi, lekarz zastosuje leki obniżające ciśnienie.

- **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi.

Jeśli u pacjenta jest planowana operacja chirurgiczna

Lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Votrient co najmniej 7 dni przed operacją, ponieważ lek może wpływać na proces gojenia rany pooperacyjnej. Leczenie zostanie rozpoczęte ponownie po zagojeniu rany.

Stany, na które należy zwracać szczególną uwagę

Lek Votrient może spowodować nasilenie niektórych zaburzeń lub wywołać ciężkie działania niepożądane, takie jak zaburzenia pracy serca, krwawienie, choroby tarczycy. Podczas stosowania leku Votrient należy koniecznie zwrócić uwagę na pewne objawy, aby zmniejszyć ryzyko niekorzystnych działań. Patrz „*Stany, na które należy zwracać szczególną uwagę*” w **punkcie 4**.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Votrient u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dotychczas nie stwierdzono jak działa lek w tej grupie pacjentów. Ponadto ze względów bezpieczeństwa lek nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Inne leki i Votrient

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o tych lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również preparatów ziołowych oraz innych leków, które wydawane są bez recepty.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Votrient lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych. Lek Votrient może również wpływać na działanie innych leków. Do tych leków należą:

- klarytromycyna, ketokonazol, itraconazol, ryfampicyna, telitromycyna, worykonazol (stosowane w leczeniu zakażeń)
- atazanawir, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir (stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji)
- symwastatyna i prawdopodobnie inne statyny (stosowane w leczeniu zwiększonego cholesterolu we krwi)
- leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego. Leki przyjmowane w celu zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ lub leki zobojętniające) mogą wpływać na sposób przyjmowania leku Votrient. W celu uzyskania porady, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków.

Votrient z jedzeniem i pić

Nie należy przyjmować leku Votrient z jedzeniem, ponieważ wpływa to na wchłanianie leku. Lek należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku lub jedną godzinę przed posiłkiem. Podczas leczenia lekiem Votrient **nie należy pić soku grejpfrutowego**, ponieważ może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie zaleca się stosowania leku Votrient w czasie ciąży. Nie wiadomo jak lek Votrient wpływa na przebieg ciąży.

- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę**.
- Podczas stosowania leku Votrient oraz przynajmniej przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia, należy **stosować skuteczną metodę antykoncepcji**, aby nie dopuścić do zajścia w ciążę.
- **Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania leku Votrient**.

Podczas stosowania leku Votrient nie należy karmić piersią. Nie wiadomo czy składniki leku Votrient przenikają do mleka kobiecego. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Leczenie lekiem Votrient może mieć **wpływ na płodność**. Należy porozmawiać o tym z lekarzem prowadzącym.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas stosowania leku Votrient mogą wystąpić działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy, zmęczenie lub osłabienie albo jeśli ma obniżony poziom energii.

3. Jak stosować lek Votrient

Lek Votrient należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą.

Ile tabletek leku należy przyjmować

Zazwyczaj stosowana dawka leku Votrient to dwie tabletki 400 mg (800 mg pazopanibu) raz na dobę. Jest to maksymalna dawka dobową. Lekarz może zalecić zmniejszenie dawki, jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane.

Kiedy przyjmować lek

Nie przyjmować leku Votrient z jedzeniem. Lek należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku lub jedną godzinę przed posiłkiem. Na przykład lek można przyjmować dwie godziny po śniadaniu lub jedną godzinę przed obiadem. Lek Votrient należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

Tabletki należy połykać w całości, jedną po drugiej, popijając wodą. Nie należy przełamywać ani kruszyć tabletek, ponieważ wpływa to na wchłanianie leku i może zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Votrient

W przypadku połknięcia zbyt dużej liczby tabletek należy **zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty**. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku lub tę ulotkę.

Pominięcie zastosowania leku Votrient

Nie należy przyjmować dodatkowych tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku o zwykłej porze.

Nie należy przerywać stosowania leku Votrient bez zalecenia lekarza

Lek Votrient należy stosować tak długo, jak zalecił lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że tak zaleci lekarz.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stany, na które należy zwracać szczególną uwagę

Obrzęk mózgu (*zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii*, który jest chorobą mózgu)

Rzadko lek Votrient może powodować obrzęk mózgu, który może zagrażać życiu. Do objawów należą:

- utrata mowy
- zaburzenia widzenia
- drgawki
- dezorientacja
- **Należy przerwać stosowanie leku Votrient i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów lub bólu głowy z towarzyszeniem któregośkolwiek z tych objawów.**

Zaburzenia pracy serca

Lek Votrient może wpływać na rytm serca (*wydłużenie odstępu QT*), co u niektórych osób może prowadzić do zaburzeń rytmu serca zwanych *Torsade de pointes*, które mogą mieć ciężki przebieg. Mogą one powodować bardzo szybkie bicie serca, co może prowadzić do utraty przytomności. Ryzyko takich zaburzeń może być większe u pacjentów z chorobami serca lub w przypadku stosowania innych leków. Podczas stosowania leku Votrient pacjent będzie badany w celu wykrycia zaburzeń pracy serca.

- **Należy poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpią **zmiany rytmu serca**, takie jak zbyt szybkie lub zbyt wolne bicie serca.

Zapalenie płuc

Lek Votrient może w rzadkich przypadkach wywoływać zapalenie płuc, które u niektórych pacjentów może zakończyć się śmiercią. Do objawów należą skrócenie oddechu i kaszel. Podczas stosowania leku Votrient pacjent będzie badany w celu wykrycia jakichkolwiek problemów z płucami.

- **Należy** jak najszybciej **poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Krwawienie

Votrient może spowodować ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego (z żołądka, przełyku, odbytnicy lub jelit), z płuc, nerek, jamy ustnej, pochwy lub krwawienie do mózgu, jednakże zdarza się to niezbyt często. Objawy krwawienia obejmują:

- obecność krwi w stolcu lub czarne zabarwienie stolca
 - obecność krwi w moczu
 - ból brzucha
 - odkrztuszanie krwi / wymiotowanie krwią
- **Należy** jak najszybciej **poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów.

Choroby tarczycy

Lek Votrient może zmniejszyć wytwarzanie hormonów tarczycy w organizmie. Podczas stosowania u pacjenta leku Votrient lekarz będzie kontrolował ilość tych hormonów.

Niewyraźne widzenie lub zaburzenia widzenia

Votrient może spowodować oddzielenie się lub przedarcie błony znajdującej się na tylnej powierzchni oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki). Może to wywołać niewyraźne widzenie lub zaburzenia widzenia.

- **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany widzenia.

Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić u **częściej niż 1 na 10** pacjentów:

- wysokie ciśnienie krwi
- biegunka
- nudności (mdłości) lub wymioty
- ból brzucha
- utrata apetytu
- zmniejszenie masy ciała
- zaburzenia smaku lub utrata smaku
- ból w jamie ustnej
- ból głowy
- ból nowotworowy
- brak energii, uczucie osłabienia lub zmęczenia
- zmiany koloru włosów

- nadmierna utrata lub przerzedzanie włosów
- odbarwienie skóry
- wysypka skórna z możliwym złuszczeniem się skóry
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni lub podeszwy stóp
- **Należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli którykolwiek z tych objawów stanie się dokuczliwy.

Bardzo częste działanie niepożądane, które może być wykryte w badaniach krwi lub moczu

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie stężenia albumin we krwi
- białko w moczu
- zmniejszenie liczby płytek krwi (składnik krwi umożliwiający tworzenie skrzepu)
- zmniejszenie liczby białych krwinek

Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10** pacjentów:

- niestrawność, wzdęcie, wiatry
- krwawienie z nosa
- suchość w jamie ustnej lub owrzodzenia w jamie ustnej
- zakażenia
- nadmierna senność
- zaburzenia snu
- ból w klatce piersiowej, duszność, ból nóg i obrzęk nóg lub stóp. Mogą to być objawy powstania zakrzepów krwi w organizmie (*zatorowość*). W razie oderwania się zakrzepu, może on przemieścić się do płuc, co może być zagrażające życiu lub nawet śmiertelne.
- zmniejszenie zdolności serca do pompowania krwi do całego organizmu (*zaburzenie czynności serca*)
- wolne bicie serca
- krwawienia z jamy ustnej, odbytnicy lub płuc
- zawroty głowy
- niewyraźne widzenie
- uderzenia gorąca
- obrzęki twarzy, dłoni, nóg w okolicy kostek, stóp lub powiek, spowodowane nagromadzeniem płynu
- mrowienie, osłabienie lub drętwienie dłoni, rąk, nóg lub stóp
- zaburzenia skóry, zaczerwienienie, swędzenie, suchość skóry
- zaburzenia paznokci
- uczucie pieczenia, klucia, swędzenia lub mrowienia skóry
- uczucie chłodu z towarzyszącymi dreszczami
- nadmierne pocenie się
- odwodnienie
- ból mięśni, stawów, ścięgien lub ból w klatce piersiowej, kurcze mięśni
- chrypka
- skrócenie oddechu
- kaszel
- krwioplucie
- czkawka
- zapadnięcie płuca, a powietrze zostaje uwięzione w przestrzeni pomiędzy płucem a klatką piersiową, często wywołując duszność (*odma opłucnowa*)
- **Należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli którykolwiek z tych objawów stanie się dokuczliwy.

Częste działania niepożądane, które mogą być wykryte w badaniach krwi lub moczu:

- niedoczynność tarczycy
- nieprawidłowa czynność wątroby
- zwiększenie stężenia *bilirubiny* (substancji wytwarzanej przez wątrobę)
- zwiększenie aktywności *lipazy* (enzymu biorącego udział w trawieniu)
- zwiększenie stężenia *kreatyniny* (substancji wytwarzanej w mięśniach)
- zmiany stężenia/aktywności różnych innych substancji/enzymów we krwi. Lekarz poinformuje pacjenta o wynikach badań krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100** pacjentów:

- udar mózgu
- przemijające zmniejszenie dopływu krwi do mózgu (mini-udar)
- przerwanie dopływu krwi do fragmentu serca lub zawał serca (*zawał mięśnia sercowego*)
- zakrzepy krwi, którym towarzyszy zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i komórek krwi biorących udział w krzepnięciu. Może to uszkadzać narządy takie jak mózg i nerki.
- nagłe skrócenie oddechu, zwłaszcza jeśli występuje jednocześnie z ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszeniem oddechu (*zatorowość płucna*)
- ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego (z żołądka, przełyku lub jelit), nerek, pochwy lub krwawienie do mózgu
- zaburzenia rytmu serca (*wydłużenie odstępu QT*)
- przedziurawienie (*perforacja*) żołądka lub jelita
- wytworzenie nieprawidłowych połączeń pomiędzy różnymi częściami jelit (*przetoka*)
- nadmiernie obfite lub nieregularne krwawienia miesięczne
- nagłe, gwałtowne podwyższenie ciśnienia krwi
- zapalenie trzustki
- zapalenie, nieprawidłowa czynność lub uszkodzenie wątroby
- żółte zabarwienie skóry lub białek oczu (*żółtaczka*)
- zapalenie wyściółki jamy brzusznej (*zapalenie otrzewnej*)
- wodnisty wyciek z nosa
- wysypki, które mogą być swędzące lub związane ze stanem zapalnym (płaskie lub wypukłe plamki lub pęcherze)
- częste wypróżnienia
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- osłabienie czucia lub wrażliwości, zwłaszcza skóry

Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1000** pacjentów:

- zapalenie płuc

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Votrient

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować leku Votrient po upływie terminu ważności (EXP) zamieszczonego na butelce i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Votrient

Substancją czynną leku Votrient jest pazopanib (w postaci chlorowodorku). Tabletki leku Votrient dostępne są w różnych dawkach.

Votrient 200 mg: każda tabletka zawiera 200 mg pazopanibu.

Votrient 400 mg: każda tabletka zawiera 400 mg pazopanibu.

Pozostałe składniki tabletek 200 mg i 400 mg to: hypromeloza, makrogol 400, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, polisorbat 80, powidon K30, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), tytanu dwutlenek (E171). Tabletki 200 mg zawierają również żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Votrient i co zawiera opakowanie

Votrient 200 mg: różowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem GS JT na jednej stronie. Tabletki są dostępne w butelkach zawierających 30 lub 90 tabletek.

Votrient 400 mg: białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z napisem GS UHL na jednej stronie. Tabletki są dostępne w butelkach zawierających 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań lub moce tabletek muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania.

Wytwórca

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Wielka Brytania.

Glaxo Wellcome, S.A., AvdaExtremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Hiszpania.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Wielka Brytania

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Norymberga, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.