

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

Zalecana dawka pazopanibu 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

Nie zaleca się stosowania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). 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). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie podczas stosowania pazopanibu, ponieważ istnieje możliwość zwiększenia ekspozycji na produkt leczniczy. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (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) byli początkowo leczeni dawką 800 mg pazopanibu 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 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

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 którąkolwiek substancję pomocniczą.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby istniejącymi przed rozpoczęciem terapii. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli leczeni na początku dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkt 4.2). Stosowanie pazopanibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków

stwierdzano zwiększenie aktywności ALAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny.

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i co najmniej raz na 4 tygodnie w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po upływie tego czasu.

- U pacjentów z izolowanym zwiększeniem aktywności aminotransferaz o $\leq 8 \times$ górna granica normy (GGN) można kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych.
- U pacjentów z aktywnością aminotransferaz $> 8 \times$ GGN leczenie pazopanibem należy przerwać 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 i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni (patrz punkt 4.2). Jeśli po wznowieniu leczenia pazopanibem aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do $> 3 \times$ GGN, należy przerwać stosowanie pazopanibu.
- W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz do $> 3 \times$ GGN równocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny do $> 2 \times$ GGN należy wykonać oznaczenia frakcji bilirubiny. Jeśli stężenie bilirubiny bezpośredniej (sprężonej) wyniesie $> 35\%$ stężenia bilirubiny całkowitej, należy przerwać stosowanie pazopanibu.

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 i w razie potrzeby zastosować standardowe leczenie hipotensyjne (patrz punkt 4.8). Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (39% przypadków wystąpiło do dnia 9. a 88% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18 tygodni). W przypadku nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo stosowania leczenia hipotensyjnego można zmniejszyć dawkę pazopanibu (patrz punkt 4.2). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu u pacjentów z trwałym zwiększeniem wartości ciśnienia tętniczego krwi (140/90 mm Hg) lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym, utrzymującym się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

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). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka któregokolwiek z tych zdarzeń. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Incydenty krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania 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). 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.

Niewydolność serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

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 białkomocz w stopniu 4.

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).

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

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.

Równoczesne podawanie pazopanibu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z ketokonazolem, 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 podanie pojedynczej dawki pazopanibu w postaci kropli do oczu (w niewielkiej dawce 400 µg - 80 µl roztworu o stężeniu 5 mg/ml) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i inhibitorem P-gp, ketokonazolem, zdrowym ochotnikom skutkowało zwiększeniem średnich wartości $AUC_{(0-t)}$ i C_{max} odpowiednio 2,2 oraz 1,5 razy. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez ketokonazol przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib. Obecnie nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania silnych, swoistych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 czy ketokonazolu.

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).

Wobec powyższego należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania leków, które nie hamują izoenzymu CYP3A4, 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 dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dektrometorfanu (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”).

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, rosuwastatyny).

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.

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 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

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów $n=586$) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w kluczowym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, $n=290$), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, $n=71$) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, $n=225$) (patrz punkt 5.1).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno-mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, 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.

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 należały: biegunka, zmiana koloru włosów, nadciśnienie tętnicze, nudności, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Poniżej wymieniono związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym lub 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.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (RCC) (n=586) 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	25 (4%)	3 (< 1%)	3 (< 1%)
	Często	Neutropenia	17 (3%)	4 (< 1%)	2 (< 1%)
	Często	Leukopenia	14 (2%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	23 (4%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^c	122 (21%)	6 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipofosfatemia	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	3 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	92 (16%)	0	0
	Często	Bóle głowy	41 (7%)	0	0
	Często	Zawroty głowy	19 (3%)	0	1 (< 1%)
	Często	Senność	12 (2%)	1 (< 1%)	0
	Często	Parestezje	12 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Obwodowa neuropatia czuciowa	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przemijający napad niedokrwienności	3 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Udar niedokrwienności mózgu	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Odbarwienia rzeź	3 (< 1%)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Rzadkoskurcz	3 (< 1 %)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności serca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	225 (38%)	34 (6%)	0
	Często	Uderzenia gorąca	11 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Rumieniec	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	16 (3%)	0	0
	Często	Chrypka	15 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zatorowość płucna	4 (< 1%)	1 (< 1%)	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwioplucie	3 (< 1%)	0	0

	Niezbyt często	Krwotok z płuc	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	286 (49%)	19 (3%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Nudności	161 (27%)	3 (< 1%)	0
	Bardzo często	Wymioty	89 (15%)	7 (1%)	1 (< 1%)
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	60 (10%)	8 (1%)	0
	Często	Objawy dyspeptyczne	24 (4%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	24 (4%)	0	0
	Często	Wiatry	20 (3%)	0	0
	Często	Wzdęcie brzucha	15 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenia w jamie ustnej	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Częste wypróżnienia	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wymioty krwawe	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Obecność krwi w kale	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z żyłaków odbytu	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Smoliste stolce	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przelyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	1 (< 1%)	0	0
	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%)	0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby	20 (3%)	6 (1%)	0
	Często	Hiperbilirubinemia	18 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Hepatotoksyczność	5 (< 1%)	3 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Żółtaczka	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	231 (39%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wysypka	52 (9%)	3 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	50 (9%)	0	0
	Często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-	43 (7%)	7 (1%)	0

		podeszwowej			
	Często	Hipopigmentacja skóry	25 (4%)	0	0
	Często	Rumień	15 (3%)	0	0
	Często	Świąd	13 (2%)	0	0
	Często	Odbarwienie skóry	13 (2%)	0	0
	Często	Suchość skóry	12 (2%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	9 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Złuszczenie skóry	7 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Uogólniony świąd	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka rumieniowa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka uogólniona	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka plamista	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka z towarzyszącym świądem	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowe	15 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	12 (2%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	40 (7%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieregularne krwawienia	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	139 (24%)	16 (3%)	0
	Często	Oslabienie	41 (7%)	8 (1%)	0
	Często	Zapalenie błon śluzowych	27 (5%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obrzęki ^b	19 (3%)	0	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	14 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zaburzenia ze strony błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	83 (14%)	28 (5%)	4 (< 1%)
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	72 (12%)	17 (3%)	3 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	38 (6%)	2 (< 1%)	0

	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	13 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	11 (2%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	10 (2%)	1 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności lipazy	9 (2%)	4 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	6 (1%)	0	0
	Często	Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	6 (1%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	6 (1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	6 (1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza asparaginianowa	5 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	5 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	5 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza alaninowa	3 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu bez wystąpienia toksyczności ograniczającej wielkość dawki możliwej do zastosowania.

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. Inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka (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.

Badania kliniczne

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).

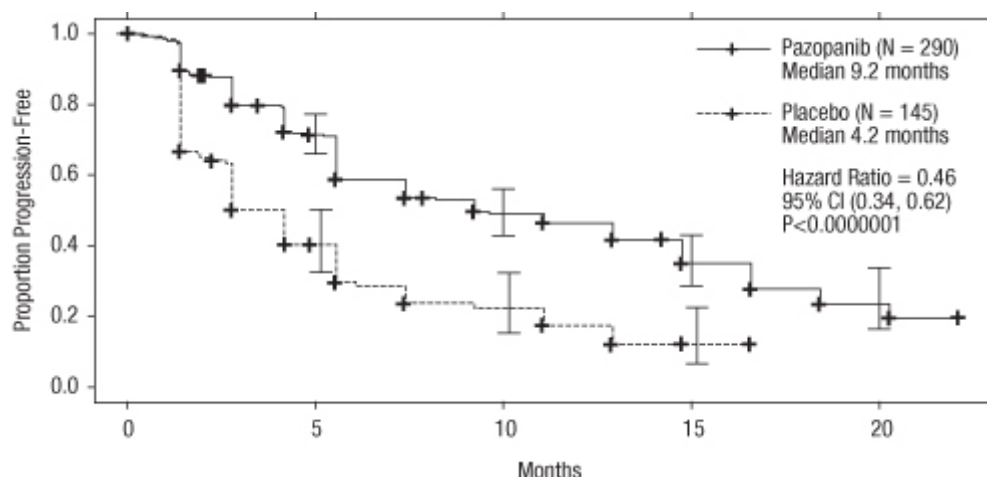
Pierwotna analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby poddane wcześniej leczeniu cytokinami).

Tabela 2. Ogólne wyniki oceny skuteczności według niezależnej oceny

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

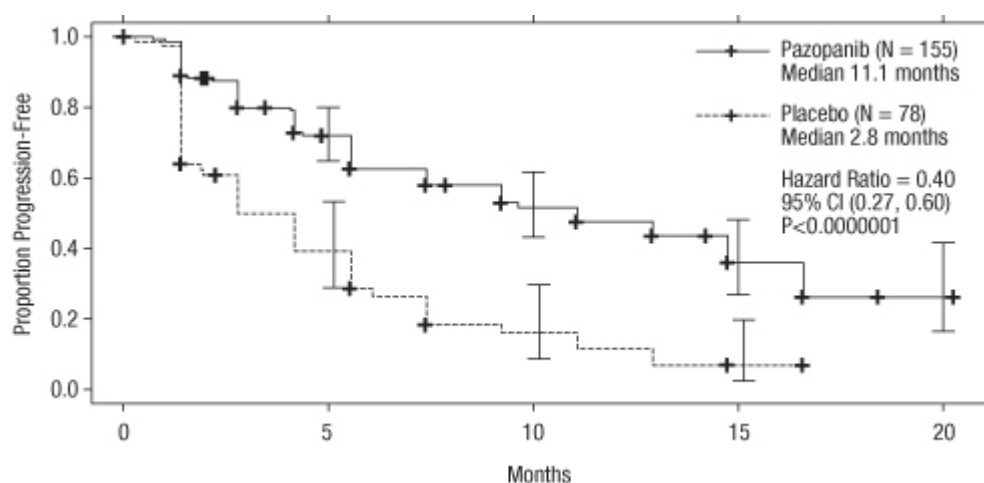
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby. * - populacja osób wcześniej nieleczonych i poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.

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



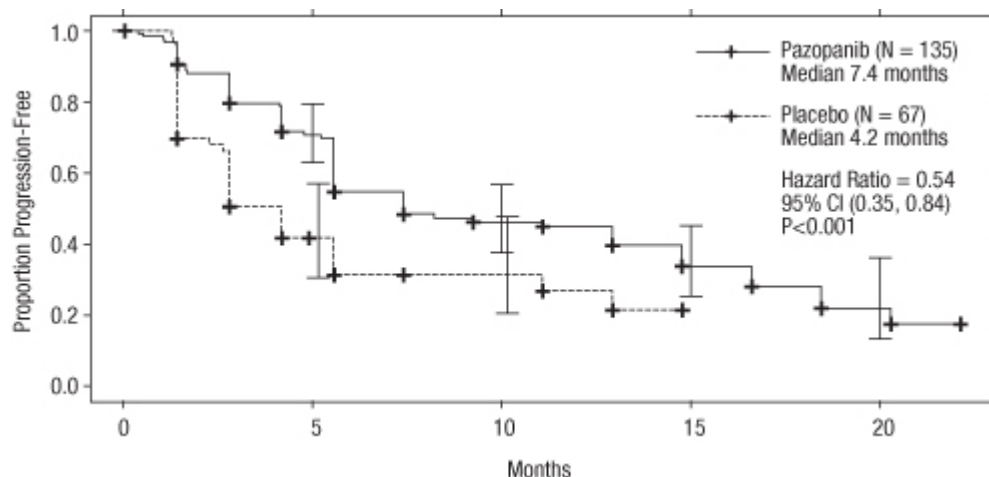
oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 290) Mediana 9,2 miesięcy; Placebo - - - (N = 145) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95 % CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

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



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



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, 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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votrient we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego.

Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

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 śródbłónka 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 $30,8 \text{ ml/min}$ 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: Mediany C_{\max} i $\text{AUC}_{(0-24)}$ 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 bezpośredniej do $1,5 \times \text{GGN}$, niezależnie od

aktywności ALAT) po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę (30,9 µg/ml, zakres 12,5-47,3 i 841,8 µg x h/ml, zakres 600,4-1078) są podobne do median u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (49,4 µg/ml, zakres 17,1-85,7 i 888,2 µg x h/ml, zakres 345,5-1482). Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli na początku leczenia dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby mediany wartości C_{max} i AUC(0-6 h) pazopanibu znormalizowane do dawki 800 mg raz na dobę były zwiększone dwukrotnie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i farmakokinetyki pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia jego dawki do 200 mg raz 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) (patrz punkt 4.2). Stosowanie pazopanibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

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 należały: 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 (gryznie). 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.

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

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego pazopanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokryształiczna

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

Glaxo Group Limited

Berkeley Avenue

Greenford

Middlesex

UB6 0NN

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 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2011

**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 chlorowodoru).

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli

Zalecana dawka pazopanibu 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

Nie zaleca się stosowania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

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

Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4). 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). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie podczas stosowania pazopanibu, ponieważ istnieje możliwość zwiększenia ekspozycji na produkt leczniczy. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (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) byli początkowo leczeni dawką 800 mg pazopanibu 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 jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

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 którąkolwiek substancję pomocniczą.
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Nie określono w pełni bezpieczeństwa stosowania ani farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby istniejącymi przed rozpoczęciem terapii. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie. Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli leczeni na początku dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkt 4.2). Stosowanie pazopanibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków

stwierdzano zwiększenie aktywności ALAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny.

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i co najmniej raz na 4 tygodnie w czasie pierwszych 4 miesięcy leczenia, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po upływie tego czasu.

- U pacjentów z izolowanym zwiększeniem aktywności aminotransferaz o $\leq 8 \times$ górna granica normy (GGN) można kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych.
- U pacjentów z aktywnością aminotransferaz $> 8 \times$ GGN leczenie pazopanibem należy przerwać 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 i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni (patrz punkt 4.2). Jeśli po wznowieniu leczenia pazopanibem aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do $> 3 \times$ GGN, należy przerwać stosowanie pazopanibu.
- W przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz do $> 3 \times$ GGN równocześnie ze zwiększeniem stężenia bilirubiny do $> 2 \times$ GGN należy wykonać oznaczenia frakcji bilirubiny. Jeśli stężenie bilirubiny bezpośredniej (sprzężonej) wyniesie $> 35\%$ stężenia bilirubiny całkowitej, należy przerwać stosowanie pazopanibu.

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 i w razie potrzeby zastosować standardowe leczenie hipotensyjne (patrz punkt 4.8). Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (39% przypadków wystąpiło do dnia 9. a 88% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18 tygodni). W przypadku nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo stosowania leczenia hipotensyjnego można zmniejszyć dawkę pazopanibu (patrz punkt 4.2). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu u pacjentów z trwałym zwiększeniem wartości ciśnienia tętniczego krwi (140/90 mm Hg) lub ciężkim nadciśnieniem tętniczym, utrzymującym się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

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). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka któregokolwiek z tych zdarzeń. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Incydenty krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się stosowania 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). 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.

Niewydolność serca

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

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 białkomocz w stopniu 4.

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).

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

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.

Równoczesne podawanie pazopanibu z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z ketokonazolem, itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodone, 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 podanie pojedynczej dawki pazopanibu w postaci kropli do oczu (w niewielkiej dawce 400 µg - 80 µl roztworu o stężeniu 5 mg/ml) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i inhibitorem P-gp, ketokonazolem, zdrowym ochotnikom skutkowało zwiększeniem średnich wartości $AUC_{(0-t)}$ i C_{max} odpowiednio 2,2 oraz 1,5 razy. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez ketokonazol przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib. Obecnie nie jest możliwe przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania silnych, swoistych inhibitorów izoenzymu CYP3A4 czy ketokonazolu.

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).

Wobec powyższego należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania leków, które nie hamują izoenzymu CYP3A4, 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 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”).

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, rosuwastatyny).

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.

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 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

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów $n=586$) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w kluczowym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, $n=290$), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, $n=71$) oraz w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, $n=225$) (patrz punkt 5.1).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno-mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, 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.

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 należały: biegunka, zmiana koloru włosów, nadciśnienie tętnicze, nudności, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Poniżej wymieniono związane z leczeniem działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym lub 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.

Tabela 1. Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (RCC) (n=586) 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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	25 (4%)	3 (< 1%)	3 (< 1%)
	Często	Neutropenia	17 (3%)	4 (< 1%)	2 (< 1%)
	Często	Leukopenia	14 (2%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	23 (4%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^c	122 (21%)	6 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipofosfatemia	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	3 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	92 (16%)	0	0
	Często	Bóle głowy	41 (7%)	0	0
	Często	Zawroty głowy	19 (3%)	0	1 (< 1%)
	Często	Senność	12 (2%)	1 (< 1%)	0
	Często	Parestezje	12 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Obwodowa neuropatia czuciowa	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przemijający napad niedokrwienności	3 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Udar niedokrwienności mózgu	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Odbarwienia rzeź	3 (< 1%)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Rzadkoskurcz	3 (< 1 %)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności serca	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	225 (38%)	34 (6%)	0
	Często	Uderzenia gorąca	11 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Rumieniec	5 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	16 (3%)	0	0
	Często	Chrypka	15 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zatorowość płucna	4 (< 1%)	1 (< 1%)	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Krwioplucie	3 (< 1%)	0	0

	Niezbyt często	Krwotok z płuc	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	286 (49%)	19 (3%)	2 (< 1%)
	Bardzo często	Nudności	161 (27%)	3 (< 1%)	0
	Bardzo często	Wymioty	89 (15%)	7 (1%)	1 (< 1%)
	Bardzo często	Ból brzucha ^a	60 (10%)	8 (1%)	0
	Często	Objawy dyspeptyczne	24 (4%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	24 (4%)	0	0
	Często	Wiatry	20 (3%)	0	0
	Często	Wzdęcie brzucha	15 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenia w jamie ustnej	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Częste wypróżnienia	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z odbytnicy	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wymioty krwawe	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Obecność krwi w kale	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z żyłaków odbytu	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Smoliste stolce	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przelyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	1 (< 1%)	0	0
	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%)	0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby	20 (3%)	6 (1%)	0
	Często	Hiperbilirubinemia	18 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Hepatotoksyczność	5 (< 1%)	3 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Żółtaczka	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Niewydolność wątroby	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	231 (39%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wysypka	52 (9%)	3 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	50 (9%)	0	0
	Często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-	43 (7%)	7 (1%)	0

		podeszwowej			
	Często	Hipopigmentacja skóry	25 (4%)	0	0
	Często	Rumień	15 (3%)	0	0
	Często	Świąd	13 (2%)	0	0
	Często	Odbarwienie skóry	13 (2%)	0	0
	Często	Suchość skóry	12 (2%)	0	0
	Często	Nadmierna potliwość	9 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Złuszczenie skóry	7 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Uogólniony świąd	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka rumieniowa	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka uogólniona	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka plamista	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Wysypka z towarzyszącym świądem	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowe	15 (3%)	2 (< 1%)	0
	Często	Kurcze mięśniowe	12 (2%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	40 (7%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Krwotok z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieregularne krwawienia	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	139 (24%)	16 (3%)	0
	Często	Oslabienie	41 (7%)	8 (1%)	0
	Często	Zapalenie błon śluzowych	27 (5%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obrzęki ^b	19 (3%)	0	0
	Często	Ból w klatce piersiowej	14 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zaburzenia ze strony błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	83 (14%)	28 (5%)	4 (< 1%)
	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	72 (12%)	17 (3%)	3 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	38 (6%)	2 (< 1%)	0

	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	13 (2%)	2 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	11 (2%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	10 (2%)	1 (< 1%)	0
	Często	Zwiększenie aktywności lipazy	9 (2%)	4 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie ciśnienia tętniczego	6 (1%)	0	0
	Często	Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	6 (1%)	0	0
	Często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	6 (1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	6 (1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza asparaginianowa	5 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	5 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	5 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	4 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Aminotransferaza alaninowa	3 (< 1%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	2 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	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

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu bez wystąpienia toksyczności ograniczającej wielkość dawki możliwej do zastosowania.

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. Inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE11

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowego czynnika wzrostu śródbłónka (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.

Badania kliniczne

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).

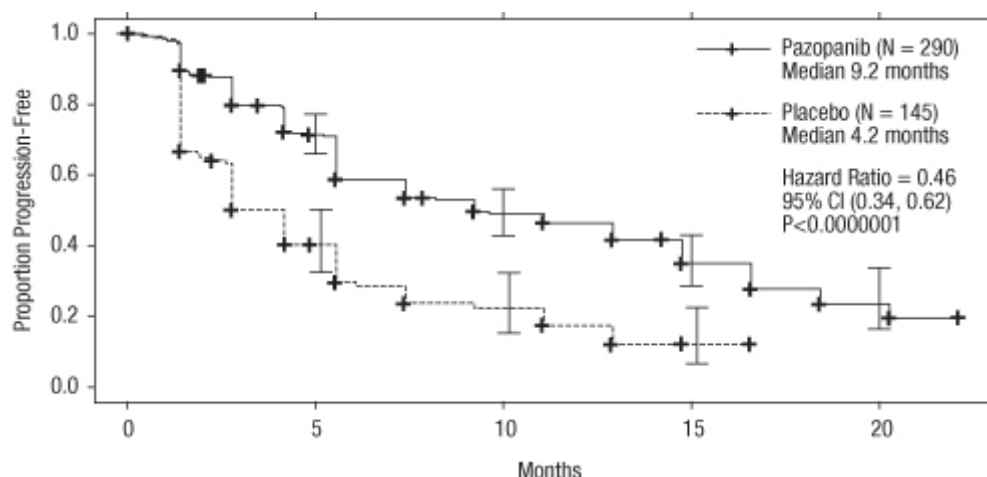
Pierwotna analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby poddane wcześniej leczeniu cytokinami).

Tabela 2. Ogólne wyniki oceny skuteczności według niezależnej oceny

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

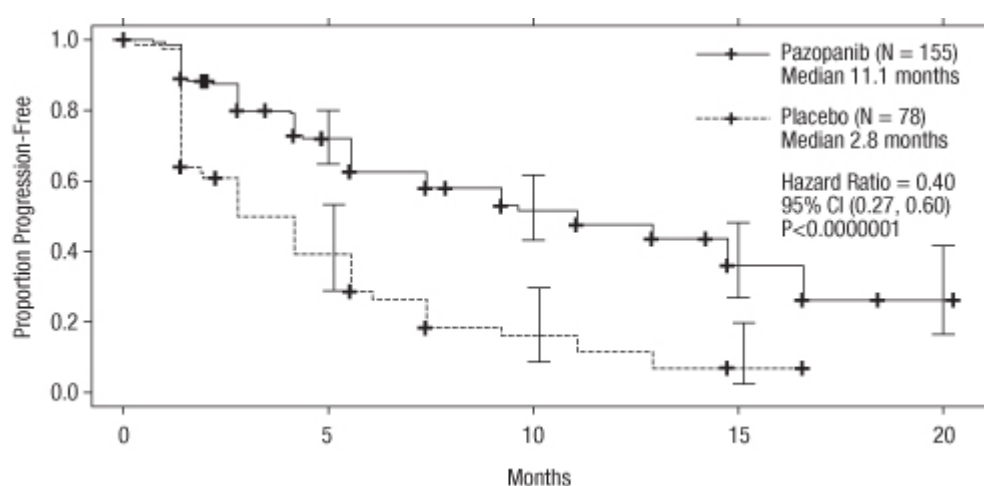
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby. * - populacja osób wcześniej nieleczonych i poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.

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



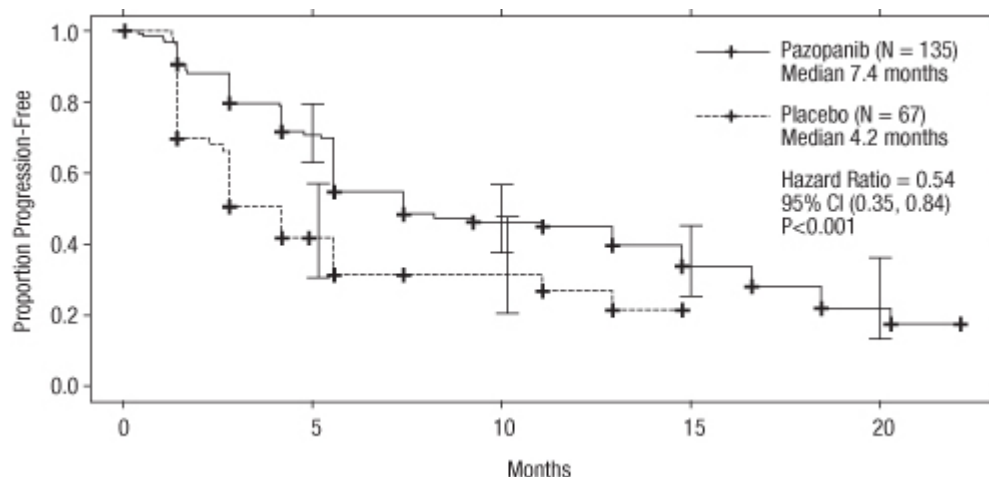
oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib —+— (N = 290) Mediana 9,2 miesięcy; Placebo - - -+ - (N = 145) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95 % CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

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



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



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, 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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Votrient we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerkowokomórkowego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego.

Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o produkcie i, w razie konieczności, nastąpi aktualizacja ChPL.

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 śródbłónka 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 $30,8 \text{ ml/min}$ 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: Mediany C_{\max} i $\text{AUC}_{(0-24)}$ 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 bezpośredniej do $1,5 \times \text{GGN}$, niezależnie od

aktywności ALAT) po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę (30,9 µg/ml, zakres 12,5-47,3 i 841,8 µg x h/ml, zakres 600,4-1078) są podobne do median u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (49,4 µg/ml, zakres 17,1-85,7 i 888,2 µg x h/ml, zakres 345,5-1482). Zaleca się, aby pacjenci z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby byli na początku leczenia dawką 800 mg pazopanibu raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby mediany wartości C_{max} i AUC(0-6 h) pazopanibu znormalizowane do dawki 800 mg raz na dobę były zwiększone dwukrotnie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, tolerancji i farmakokinetyki pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia jego dawki do 200 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 GGN, niezależnie od aktywności ALT) (patrz punkt 4.2). Stosowanie pazopanibu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

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 należały: 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 (gryznie). 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.

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

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego pazopanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Magnezu stearynian

Celuloza mikrokryształiczna

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

Glaxo Group Limited

Berkeley Avenue

Greenford

Middlesex

UB6 0NN

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 r.
Data przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2011

**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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
- C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

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

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 4 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;

- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMA.

**C. SZCZEGÓLNE OBOWIĄZKI DO SPEŁNIENIA PRZEZ PODMIOT
ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny mający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi w określonym czasie przeprowadzić następujący program badań, których wyniki będą podstawą ponownej rocznej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Ocena pod względem klinicznym

- 1) Do lutego 2012 r. należy przedłożyć raport z badania VEG108844 (badanie pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i (lub) rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami).
- 2) Należy przedstawić zbiorczą analizę danych z badań VEG108844 i VEG113078 (badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w porównaniu z sunitynibem w leczeniu pacjentów z Azji z miejscowo zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i (lub) rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami – badanie poboczne badania VEG108844). Wyniki tych badań powinny mieć odpowiednią moc statystyczną, aby wykazać równoważność leczenia (ang. non-inferiority), z marginesem 1,22. Do czerwca 2012 r. należy przedstawić analizę przydatności danych dotyczących skuteczności uzyskanych z badania VEG113078A w odniesieniu do populacji europejskiej.

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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, 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**Pudełko tekturowe – tabletki powlekane 400 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Votrient 400 mg tabletki powlekane
pazopanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, 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 NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, 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 DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Votrient 200 mg tabletki powlekane Votrient 400 mg tabletki powlekane

Pazopanib

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych 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 nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

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. Inne informacje

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

Votrient należy do grupy leków zwanych *inhibitorami kinazy białkowej*. Lek ten jest stosowany w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami do innych narządów. Działanie leku polega na hamowaniu aktywności białek biorących udział w rozroście i rozprzestrzenianiu się komórek raka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Votrient

Kiedy nie stosować leku Votrient

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

Zachować szczególną ostrożność stosując lek Votrient

Przed zastosowaniem leku Votrient należy poinformować lekarza:

- jeśli u pacjenta występuje **choroba serca**
- jeśli u pacjenta występuje **choroba wątroby**
- 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.

Nie zaleca się stosowania leku Votrient u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dotychczas nie stwierdzono jak działa lek w tej grupie pacjentów.

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.

Stosowanie innych leków z lekiem Votrient

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach oraz o rozpoczęciu stosowania nowych leków. 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**)
- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent stosuje którykolwiek z tych leków.

Stosowanie leku Votrient z jedzeniem i piciem

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 i karmienie piersią

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 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.

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 z 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, Votrient może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Stany, na które należy zwracać szczególną uwagę

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. 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.

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.

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
- zaburzenia smaku lub utrata smaku
- brak energii
- zmiany koloru włosów
- **Należy poinformować lekarza lub farmaceutę**, jeśli którykolwiek z tych objawów stanie się dokuczliwy.

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

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Częste działania niepożądane

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

- niestrawność, wzdęcie, wiatry
- zmniejszenie masy ciała
- krwawienie z nosa
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- nadmierna senność
- zaburzenia snu
- ból głowy
- zawroty głowy
- uderzenia gorąca

- obrzęki twarzy, dłoni, nóg w okolicy kostek, stóp lub powiek, spowodowane nagromadzeniem płynu
- mrowienie lub drętwienie dłoni, rąk, nóg lub stóp
- wysypka, zaczerwienienie, swędzenie, suchość skóry
- odbarwienie skóry
- zaczerwienienie i obrzęk powierzchni dłoniowych rąk lub podeszw stóp
- nadmierne pocenie się
- ból mięśni lub ból w klatce piersiowej, kurcze mięśni
- nadmierna utrata lub przerzedzenie włosów
- chrypka
- **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
- białko w moczu
- zmniejszenie liczby płytek krwi (krwinek biorących udział w krzepnięciu krwi)
- zmniejszenie liczby białych krwinek
- 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 (*zawał mięśnia sercowego*)
- zmniejszenie zdolności serca do pompowania krwi do całego organizmu (*zaburzenie czynności serca*)
- 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, odbytnicy lub jelit), z płuc, nerek, jamy ustnej, pochwy lub krwawienie do mózgu
- zaburzenia rytmu serca (*wydłużenie odstępu QT*)
- wolne bicie serca
- 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*)
- owrzodzenia w jamie ustnej
- wysypki, które mogą być swędzące lub związane ze stanem zapalnym (płaskie lub wypukłe plamki lub pęcherze)
- częste wypróżnienia
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne
- zakażenia, z jednoczesnym zmniejszeniem liczby krwinek białych (komórek zwalczających zakażenia) lub bez takich zmian

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

- małe stężenie wapnia lub magnezu we krwi
- zmiany stężenia/aktywności różnych substancji/enzymów we krwi. Lekarz poinformuje pacjenta o wynikach badań krwi i moczu.

Jeśli wystąpią działania niepożądane

Jeśli **nasili się** którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie**.

5. Jak przechowywać lek Votrient

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym 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, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Inne informacje

Co zawiera lek Votrient

Substancją czynną leku Votrient jest pazopanibu chlorowodorek. 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, polisorbit 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

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, 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.

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Ten lek otrzymał „dopuszczenie warunkowe”.

Oznacza to, że oczekuje się więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków (EMA) dokona każdego roku przeglądu nowych informacji o leku i treść tej ulotki zostanie uzupełniona, jeśli to będzie konieczne.

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