

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votrient 200 mg филмирани таблетки

Votrient 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Votrient 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg пазопаниб (pazopanib) (под формата на хидрохлорид).

Votrient 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg пазопаниб (pazopanib) (под формата на хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Votrient 200 mg филмирани таблетки

Розова, филмирана таблетка с формата на капсула и вдлъбнато релефно означение GS JT от едната страна.

Votrient 400 mg филмирани таблетки

Бяла, филмирана таблетка с формата на капсула и вдлъбнато релефно означение GS UHL от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Votrient е показан при възрастни за лечение от първа линия на напреднал бъбречноклетъчен карцином (RCC) и при пациенти, които са получили предшестващо лечение с цитокини за напреднало заболяване.

Сарком на меките тъкани (STS)

Votrient е показан за лечение на възрастни пациенти с определени подвидове на напреднал сарком на меките тъкани (STS), които са получили предшестваща химиотерапия за метастатично заболяване или при които е настъпила прогресия до 12 месеца след (нео) адювантна терапия.

Ефикасността и безопасността са установени само при определени хистологични туморни подвидове на STS (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Votrient трябва да се започва само от лекар с опит в приложението на противотуморни лекарствени продукти.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза пазопаниб за лечение на RCC или STS е 800 mg веднъж дневно.

Корекция на дозата

За да се овладеят нежеланите реакции, корекцията на дозата (понижаване или повишаване) трябва да се прави стъпаловидно с по 200 mg низходящо или възходящо въз основа на индивидуалната поносимост. Дозата на пазопаниб не трябва да надвишава 800 mg.

Педиатрична популация

Пазопаниб не трябва да се прилага при деца на възраст под 2 години поради съображения за безопасност относно растежа и развитието на органите (вж. точки 4.4 и 5.3).

Безопасността и ефикасността на пазопаниб при деца на възраст от 2 до 18 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Данните за приложение на пазопаниб при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. В проучвания с пазопаниб при бъбречноклетъчен карцином като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността на пазопаниб между хора на възраст над 65 години и по-млади пациенти. Клиничният опит не показва разлики в повлияването между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, но не може да се изключи повишена чувствителност при някои пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Малко вероятно е бъбречното увреждане да оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пазопаниб, като се има предвид ниската бъбречна екскреция на пазопаниб и неговите метаболити (вж. точка 5.2). Поради тази причина не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min се препоръчва повишено внимание, тъй като няма опит с пазопаниб при тази популация пациенти.

Чернодробно увреждане

Препоръките за дозиране при пациенти с чернодробно увреждане са основани на фармакокинетичните проучвания на пазопаниб при пациенти с различна степен на чернодробна дисфункция. (вж. точка 5.2). Преди започване и по време на лечение с пазопаниб на всички пациенти трябва да се правят изследвания на чернодробната функция, за да се определи дали имат чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). Приложението на пазопаниб при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание и при внимателно проследяване на поносимостта. Препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни показатели (дефинирани или като нормални стойности на билирубина и повишение на аланин-аминотрансфераза (АЛАТ) от всяка степен, или като повишение на билирубина (>35% директен) до 1,5 пъти горната граница на нормата (ГН), независимо от стойността на АЛАТ) е 800 mg пазопаниб веднъж дневно. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (дефинирано като повишение на билирубин >1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойностите на АЛАТ) се препоръчва намалена доза пазопаниб 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (дефинирано като общ билирубин >3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ).

Вижте точка 4.4 за проследяване на чернодробната функция и за промяна на дозата при пациенти с лекарствено индуцирана хепатотоксичност.

Начин на приложение

Пазопаниб е за перорално приложение. Той трябва да се приема без храна, поне един час преди или два часа след хранене (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки трябва да се приемат цели с вода и да не се чупят или натрошават (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни ефекти

По време на приложение на пазопаниб са съобщавани случаи на чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи). Приложението на пазопаниб при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание и при внимателно проследяване. Препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни показатели (дефинирани или като нормални стойности на билирубина и повишение на АЛАТ от всяка степен, или като повишение на билирубина до 1,5 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) е 800 mg пазопаниб веднъж дневно. При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва намалена доза пазопаниб 200 mg веднъж дневно (повишение на билирубина >1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойностите на АЛАТ) (вж. точка 4.2 и 5.2). Пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) (вж. точка 4.2 и 5.2). При тези пациенти експозицията при доза 200 mg е значително намалена, въпреки че е много вариабилна, със стойности, считани за недостатъчни да осигурят клинично значим ефект.

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани повишени нива на серумните трансаминази (АЛАТ, аспартат аминотрансфераза [АСАТ]) и билирубин (вж. точка 4.8). В по-голяма част от случаите е съобщавано за изолирано повишаване на АЛАТ и АСАТ, без съпътстващо повишаване на алкалната фосфатаза или билирубина. Пациенти на възраст над 60 години може да са с повишен риск за лека (> 3 x ГГН) до тежка (> 8 x ГГН) степен на повишаване на АЛАТ. Пациентите, носители на алел HLA-B*57:01 също са изложени на повишен риск от повишаване на АЛАТ, свързано с приема на пазопаниб. Чернодробната функция трябва да се проследява при всички, получаващи пазопаниб, независимо от генотипа и възрастта (вж. точка 5.1).

Серумните чернодробни показатели трябва да се изследват преди започване на лечението с пазопаниб, на 3-та, 5-та, 7-ма и 9-та седмица, след което на 3-ти и на 4-ти месец, с допълнителни изследвания при клинични показания. Периодичното им изследване трябва да продължи и след 4-ти месец.

Вижте Таблица 1 за указания за промяна на дозата при пациенти с изходни стойности на общ билирубин $\leq 1,5$ x ГГН и АСАТ и АЛАТ ≤ 2 x ГГН:

Таблица 1 Промени на дозата при лекарствено индуцирана хепатотоксичност

| Стойности на чернодробните показатели | Промяна на дозата |
|--|--|
| Повишаване на трансaminaзите между 3 и 8 x ГГН | Да се продължи лечението с пазопаниб, като всяка седмица се проследява чернодробната функция, докато нивата на трансaminaзите се върнат до Степен 1 или до изходно ниво. |
| Повишаване на трансaminaзите >8 x ГГН | Да се прекъсне лечението с пазопаниб, докато нивата на трансaminaзите се върнат до Степен 1 или до изходно ниво. Ако се прецени, че потенциалните ползи от повторно започване на лечение с пазопаниб надвишават риска от хепатотоксичност, тогава да се започне отново лечение с пазопаниб в намалена доза от 400 mg дневно и да се изследват серумните чернодробни показатели всяка седмица в продължение на 8 седмици. Ако след повторно започване на лечението с пазопаниб, повишаването на трансaminaзите достигне отново >3 x ГГН, приемът на пазопаниб трябва да се преустанови окончателно. |
| Повишаване на трансaminaзите >3 x ГГН заедно с повишаване на билирубина >2 x ГГН | Да се преустанови окончателно приемът на пазопаниб. Пациентите трябва да се проследяват, докато нивата на трансaminaзите се върнат до Степен 1 или до изходно ниво. Пазопаниб е UGT1A1 инхибитор. Лека, индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия може да се наблюдава при пациенти със синдром на Gilbert. Пациенти само с лека индиректна хипербилирубинемия, известен или предполагаем синдром на Gilbert, и повишаване на АЛАТ >3 x ГГН трябва да се лекуват според препоръките, дадени за изолирани повишавания на АЛАТ. |

Едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин увеличава риска от повишаване на АЛАТ (вж. точка 4.5) и трябва да се осъществява с повишено внимание и стриктно наблюдение.

Хипертония

При клинични проучвания с пазопаниб са настъпвали събития на хипертония, включително новодиагностицирани симптоматични епизоди на повишено кръвно налягане (хипертонична криза). Кръвното налягане трябва да е добре контролирано преди да се започне прием на пазопаниб. Пациентите трябва да се проследяват за хипертония скоро след започване на лечение (не по-късно от една седмица след започване на пазопаниб) и на чести интервали след това, за да се осигури контрол на кръвното налягане. Повишените нива на кръвното налягане (систолично кръвно налягане ≥ 150 mm Hg или диастолично кръвно налягане ≥ 100 mm Hg) се проявяват рано в хода на лечението (при приблизително 40% от случаите са се проявили до 9-тия ден, а при приблизително 90% от случаите са се проявили през първите 18 седмици). Кръвното налягане трябва да се проследява и да се овладява незабавно с комбинация от антихипертензивно лечение и промяна на дозата на пазопаниб (спиране и повторно започване с намалена доза според клиничната преценка) (вж. точки 4.2 и 4.8). Лечението с пазопаниб трябва да се прекрати, ако има доказателства за хипертонична криза или ако хипертонията е тежка и персистира въпреки антихипертензивно лечение и намаляване на дозата на пазопаниб.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)/Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

PRES/RPLS е съобщаван във връзка с пазопаниб. PRES/RPLS може да се прояви с главоболие, хипертония, гърчове, летаргия, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения, и може да бъде с фатален изход. Пациентите, развиващи PRES/RPLS, трябва винаги да прекратят лечението с пазопаниб.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

Интерстициална белодробна болест, която може да е с фатален изход, е съобщавана във връзка с пазопаниб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към интерстициална белодробна болест/пневмонит. Лечението с пазопаниб трябва да се прекрати при пациенти, развиващи интерстициална белодробна болест или пневмонит.

Сърдечна дисфункция/Сърдечна недостатъчност

Рисковете и ползите от лечението с пазопаниб трябва да се преценят преди започване на лечение при пациенти с предшестваща сърдечна дисфункция. Безопасността и фармакокинетиката на пазопаниб при пациенти с умерена до тежка сърдечна недостатъчност или при пациенти с нива на левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) под нормалните не са проучени.

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на сърдечна дисфункция като конгестивна сърдечна недостатъчност и намалена LVEF (вж. точка 4.8). В рандомизирано проучване, сравняващо пазопаниб и сунитиниб при бъбречноклетъчен карцином (RCC) (VEG108844), на участниците са правени измервания на LVEF на изходно ниво и последващи измервания на LVEF. Наблюдавана е миокардна дисфункция при 13% (47/362) от лицата в рамото на пазопаниб в сравнение с 11% (42/369) от лицата в рамото на сунитиниб. Наблюдавана е конгестивна сърдечна недостатъчност при 0,5% от лицата във всяко от рамената на лечение. Конгестивна сърдечна недостатъчност е докладвана при 3 от 240 лица (1%) във фаза III STS проучването VEG110727. Намаляване на LVEF при лица с измервания след започване на лечението и при последващи измервания на LVEF, е установено при 11% (15/140) в групата на пазопаниб в сравнение с 3% (1/39) в групата на плацебо.

Рискови фактори

Тринадесет от 15 участници в групата на пазопаниб в STS проучването фаза III са имали едновременно и хипертония, която може да е влошила сърдечната дисфункция при рискови пациенти чрез повишаване на следнатоварването на сърцето. 99% от пациентите (243/246), включени в STS проучването фаза III, включително тези 15 участници, са приемали антрациклин. Предшестващо лечение с антрациклин може да е рисков фактор за сърдечна дисфункция.

Резултат

Четири от 15-те участници са се възстановили напълно (в рамките на 5% от изходното ниво) и при 5 е имало частично възстановяване (в рамките на нормалните граници, но >5% под изходното ниво). Един участник не се е възстановил, а за останалите 5 участници няма налични данни от проследяване.

Овладяване

Спиране на лечението с пазопаниб и/или намаляване на дозата трябва да се комбинират с лечение на хипертонията (ако има хипертония, вижте предупредителния раздел по-горе) при пациенти със значително намаляване на LVEF, според клиничните показания.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци или симптоми на конгестивна сърдечна недостатъчност. При пациенти с риск от сърдечна дисфункция се препоръчва изследване на изходно ниво и периодична оценка на LVEF.

Удължаване на QT интервала и *torsade de pointes*

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на удължаване на QT интервала и *torsade de pointes* (вж. точка 4.8). Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала, при пациенти, които приемат антиаритмични лекарства или други лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, както и при пациенти със съответно предшестващо сърдечно заболяване. При приложение на пазопаниб се препоръчва проследяване на електрокардиограмите при започване на лечението и периодично след това, както и поддържане на нивата на електролитите (напр. калций, магнезий, калий) в границите на нормата.

Артериални тромботични събития

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани случаи на миокарден инфаркт, исхемичен инсулт и транзиторни исхемични атаки (вж. точка 4.8). Наблюдавани са събития с летален изход. Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с повишен риск за тромботични събития или които имат анамнеза за тромботични събития. Пазопаниб не е проучван при пациенти, които са имали епизод в рамките на предходните 6 месеца. Решението дали да се приложи лечение трябва да се направи въз основа на оценка на индивидуалното съотношение полза/риск за пациента.

Венозни тромбоемболични събития

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани венозни тромбоемболични събития, включително венозна тромбоза и белодробна емболия с летален изход. Въпреки че са наблюдавани и в двете проучвания - RCC и STS, честотата им е била по-висока в STS популацията (5%), в сравнение с RCC популацията (2%).

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

ТМА е съобщавана в клиничните проучвания с пазопаниб като монотерапия, в комбинация с бевацизумаб и в комбинация с топотекан (вж. точка 4.8). Пациентите, развиващи ТМА, трябва окончателно да прекратят лечението с пазопаниб. След спиране на лечението е наблюдавана обратимост на ефектите на ТМА. Пазопаниб не е показан за комбинирано приложение с други средства.

Хеморагични събития

В клинични проучвания с пазопаниб са съобщавани събития, свързани с хеморагия (вж. точка 4.8). Настъпвали са хеморагични събития с фатален изход. Пазопаниб не е проучван при пациенти с анамнеза за хемоптиза, мозъчен кръвоизлив или клинично значим гастроинтестинален (ГИ) кръвоизлив през последните 6 месеца. Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със значителен риск от кървене.

Гастроинтестинални (ГИ) перфорации и фистула

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на гастроинтестинална перфорация или фистула (вж. точка 4.8). Настъпвали са събития на перфорация с летален изход. Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск от развитие на гастроинтестинална перфорация или фистула.

Зарастване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на пазопаниб върху зарастването на рани. Тъй като инхибиторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) могат да влошат процеса на зарастване на рани, лечението с пазопаниб трябва да се спре най-малко 7 дни преди планова операция. Решението за повторно започване на лечение с пазопаниб след операция трябва да се основава на клинична оценка за адекватното зарастване на раната. Приемът на пазопаниб трябва да се преустанови при пациенти с дехисценция на раната.

Хипотиреоидизъм

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Препоръчва се изходно лабораторно изследване на тиреоидната функция и пациентите с хипотиреоидизъм трябва да се лекуват според стандартната медицинска практика преди започване на лечение с пазопаниб. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на тиреоидна дисфункция при лечение с пазопаниб. Лабораторно проследяване на тиреоидната функция трябва да се провежда периодично и да се лекува според стандартната медицинска практика.

Протеинурия

В клинични проучвания с пазопаниб са съобщавани случаи на протеинурия. Препоръчва се изследване на урината в началото и периодично по време на лечението, и пациентите трябва да се проследяват за влошаване на протеинурията. Приемът на пазопаниб трябва да се преустанови, ако пациентът развие нефротичен синдром.

Пневмоторакс

В клинични проучвания с пазопаниб при напреднал сарком на меките тъкани са наблюдавани събития на пневмоторакс (вж. точка 4.8). Пациентите на лечение с пазопаниб трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на пневмоторакс.

Педиатрична популация

Тъй като механизмът на действие на пазопаниб може да засегне тежко растежа и развитието на органите по време на ранното постнатално развитие при гризачи (вж. точка 5.3), пазопаниб не трябва да се дава на педиатрични пациенти на възраст под 2 години.

Инфекции

Съобщавани са случаи на сериозни инфекции (със или без неутропения), които в някои случаи са завършвали с летален изход.

Комбинация с други системни противоракови терапии

Клиничните проучвания на пазопаниб в комбинация с пеметрексед (недребноклетъчен рак на белия дроб [NSCLC]) и лапатиниб (цервикален карцином) са прекратени в ранен етап поради опасения за повишена токсичност и/или смъртност, и не е установена безопасна и ефективна доза при комбинация на тези лечения.

Бременност

Предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пазопаниб се прилага по време на бременност, или ако пациентката забременее по време на лечението с пазопаниб, потенциалният риск за фетуса трябва да бъде обяснен на пациентката. Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато са на лечение с пазопаниб (вж. точка 4.6).

Взаимодействия

Едновременното лечение с мощни инхибитори на CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp) или протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) трябва да се избягва поради риска от повишена експозиция на пазопаниб (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли избор на алтернативни съпътстващи лекарствени средства, без или с минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4, P-gp или BCRP.

Едновременното лечение с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва поради риск от намалена експозиция на пазопаниб (вж. точка 4.5).

Наблюдавани са случаи на хипергликемия при едновременно лечение с кетоконазол.

Едновременното приложение на пазопаниб със субстрати на уридиндифосфатглюкуронил трансфераза 1A1 (UGT1A1) (напр. иринотекан) трябва да става с повишено внимание, тъй като пазопаниб е инхибитор на UGT1A1 (вж. точка 4.5).

По време на лечение с пазопаниб трябва да се избягва приема на сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху пазопаниб

In vitro проучванията показват, че оксидативният метаболизъм на пазопаниб в човешките чернодробни микрозомни се медира главно от CYP3A4, с незначително участие на CYP1A2 и CYP2C8. Поради тази причина, инхибиторите и индукторите на CYP3A4 могат да променят метаболизма на пазопаниб.

Инхибитори на CYP3A4, P-gp, BCRP

Пазопаниб е субстрат за CYP3A4, P-gp и BCRP.

Едновременното приложение на пазопаниб (400 mg веднъж дневно) с мощния инхибитор на CYP3A4 и P-gp, кетоконазол (400 mg веднъж дневно) за 5 последователни дни, е довело до повишаване с 66% и 45% на средните стойности съответно на $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на пазопаниб, в сравнение с приложение на пазопаниб самостоятелно (400 mg веднъж дневно за 7 дни). Сравнения на фармакокинетичните показатели на пазопаниб C_{max} (диапазон на средни стойности 27,5 до 58,1 $\mu\text{g/ml}$) и $AUC_{(0-24)}$ (диапазон на средни стойности 48,7 до 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) след приложение на пазопаниб 800 mg самостоятелно и след приложение на пазопаниб 400 mg плюс кетоконазол 400 mg (средна стойност на C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, средна стойност на $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$), показват че в присъствието на мощен инхибитор на CYP3A4 и P-gp, намаляването на дозата на пазопаниб на 400 mg веднъж дневно при повечето пациенти ще доведе до системна експозиция, подобна на тази, наблюдавана след приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно самостоятелно. Някои пациенти обаче могат да имат по-висока системна експозиция на пазопаниб от тази, наблюдавана след приложение на 800 mg пазопаниб самостоятелно.

Едновременното приложение на пазопаниб с други мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) може да повиши концентрацията на пазопаниб. Сокът от грейпфрут съдържа инхибитор на CYP3A4 и също може да повиши плазмените концентрации на пазопаниб.

Приложението на 1 500 mg лапатиниб (субстрат и слаб инхибитор на CYP3A4 и P-гр, и мощен инхибитор на BCRP) с 800 mg пазопаниб води до приблизително 50% до 60% повишаване на средната $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на пазопаниб, в сравнение с приложение само на 800 mg пазопаниб. Инхибирането на P-гр и/или BCRP от лапатиниб, вероятно допринася за повишената експозиция на пазопаниб.

Едновременното приложение на пазопаниб с инхибитор на CYP3A4, P-гр и BCRP, като лапатиниб, ще доведе до повишаване на плазмените концентрации на пазопаниб. Едновременното приложение с мощни инхибитори на P-гр или BCRP също може да промени експозицията и разпределението на пазопаниб, включително и разпределението в централната нервна система (ЦНС).

Едновременното приложение на пазопаниб с мощен инхибитор на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Ако няма налична медицински приемлива алтернатива на мощен инхибитор на CYP3A4, при едновременно приложение, дозата на пазопаниб трябва да се намали на 400 mg дневно. В такива случаи трябва внимателно да се наблюдава за нежелани реакции и може да се обмисли допълнително намаляване на дозата, ако са наблюдавани нежелани реакции, възможно свързани с лекарството.

Комбинацията с мощни инхибитори на P-гр или BCRP трябва да се избягва, или се препоръчва избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал за инхибиране на P-гр или BCRP.

Индуктори на CYP3A4, P-гр, BCRP

Индуктори на CYP3A4, като рифампин, могат да понижат плазмените концентрации на пазопаниб. Едновременното приложение на пазопаниб с мощни индуктори на P-гр или BCRP може да промени експозицията и разпределението на пазопаниб, включително и разпределението в ЦНС. Препоръчва се избор на алтернативно съпътстващо лечение без или с минимален потенциал за индукция на ензим или транспортер.

Ефекти на пазопаниб върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания с човешки чернодробни микросоми са показали, че пазопаниб инхибира CYP ензимите 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. *In vitro* PXR тест при хора е показал потенциална индукция на човешки CYP3A4. Клинични фармакологични проучвания с приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно са показали, че пазопаниб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин (тестов субстрат на CYP1A2), варфарин (тестов субстрат на CYP2C9), или омепразол (тестов субстрат на CYP2C19) при пациенти с карцином. Пазопаниб е довел до повишаване с приблизително 30% на средните AUC и C_{max} на мидазолам (тестов субстрат на CYP3A4) и повишаване с 33% до 64% на отношението на концентрациите на декстрометрофан към декстрофан в урината след перорално приложение на декстрометрофан (тестов субстрат на CYP2D6). Едновременното приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно и паклитаксел 80 mg/m² (субстрат на CYP3A4 и CYP2C8) веднъж седмично е довело до средно повишаване с 25% и 31%, съответно на AUC и C_{max} на паклитаксел.

Въз основа на *in vitro* IC_{50} и *in vivo* стойностите на плазмената C_{max} , метаболитите на пазопаниб GSK1268992 и GSK1268997 могат да допринесат за нетния инхибиторен ефект на пазопаниб върху BCRP. В допълнение на това, не може да се изключи инхибиране на BCRP и P-гр от пазопаниб в гастроинтестиналния тракт. Едновременното приложение на пазопаниб с други перорални субстрати на BCRP и P-гр трябва да става с повишено внимание.

In vitro, пазопаниб е инхибирал човешкия транспортиращ органични аниони полипептид (OATP1B1). Не може да се изключи, че пазопаниб ще повлияе фармакокинетиката на субстратите на OATP1B1 (напр. статини, вижте „Ефект на едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин” по-долу).

Пазопаниб е инхибитор на ензима уридиндифосфатглюкуронозил трансфераза 1A1 (UGT1A1) *in vitro*. Активният метаболит на иринотекан SN-38, е субстрат на OATP1B1 и UGT1A1. Едновременното приложение на 400 mg пазопаниб веднъж дневно с 250 mg/m² цетуксимаб и 150 mg/m² иринотекан води до приблизително 20% повишаване на системната експозиция на SN-38. Пазопаниб може да има по-голямо влияние върху диспозицията на SN-38 при лица с UGT1A1*28 полиморфизъм в сравнение с лица с алел от „див“ тип. Обаче, генотипът UGT1A1 не винаги предсказва ефекта на пазопаниб върху диспозицията на SN-38. Едновременното приложение на пазопаниб със субстрати на UGT1A1 трябва да става с повишено внимание.

Ефект на едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин

Едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин увеличава случаите на повишаване на АЛАТ. Резултатите от мета-анализ, използващ сборни данни от клинични проучвания с пазопаниб, показват, че АЛАТ>3 пъти ГГН се докладва при 126/895 (14%) от пациентите, които не са употребявали статини, в сравнение с 11/41 (27%) от пациентите, които са употребявали едновременно симвастатин ($p=0,038$). Ако пациент, приемащ едновременно симвастатин, развие повишаване на АЛАТ, следвайте указанията за дозировка на пазопаниб и прекратете приема на симвастатин (вж. точка 4.4). В допълнение, едновременната употреба на пазопаниб и други статини трябва да се осъществява с повишено внимание, тъй като понастоящем няма налични достатъчно данни, за да се оцени влиянието им върху нивата на АЛАТ. Не е изключено пазопаниб да повлияе фармакокинетиката на други статини (напр. аторвастатин, флувастатин, правастатин, росувастатин).

Ефект на храната върху пазопаниб

Приложението на пазопаниб с храна богата или бедна на мазнини води до приблизително 2 пъти повишаване на АUC и C_{max} . Поради тази причина, пазопаниб трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене.

Лекарствени продукти, повишаващи рН в стомаха

Едновременното приложение на пазопаниб с езомепразол намалява бионаличността на пазопаниб с приблизително 40% (АUC и C_{max}) и едновременното приложение на пазопаниб с лекарства, които повишават рН в стомаха, трябва да се избягва. Ако едновременната употреба на инхибитор на протонната помпа (PPI) е необходимо по медицински показания, се препоръчва дозата на пазопаниб да се приема без храна веднъж дневно вечер, едновременно с инхибитора на протонната помпа (PPI). Ако едновременното приложение на H2-рецепторен антагонист е необходимо по медицински показания, пазопаниб трябва да се приема без храна поне 2 часа преди или поне 10 часа след дозата на H2-рецепторния антагонист. Пазопаниб трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след приложение на краткодействащи антиациди. Препоръките за начина на едновременно приложение на инхибитори на протонната помпа (PPIs) и H2-рецепторни антагонисти се основават на физиологични съображения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност/Контрацепция при мъже и жени

Няма достатъчно данни за приложението на пазопаниб при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Пазопаниб не трябва да се приема по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с пазопаниб. Ако пазопаниб се прилага по време на бременност, или ако пациентката забременее по време на лечение с пазопаниб, потенциалният риск за плода трябва да бъде обяснен на пациентката.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 2 седмици след приема на последната доза пазопаниб, и да избягват забременяване по време на лечението с пазопаниб.

Пациентите от мъжки пол (включително тези с вазектомия) трябва да използват презервативи по време на полов акт, докато приемат пазопаниб, и в продължение на поне 2 седмици след приема на последната доза пазопаниб, за да се избегне потенциална експозиция на лекарствения продукт на бременна партньорка и на партньорка с репродуктивен потенциал.

Кърмене

Безопасността при приложение на пазопаниб по време на кърмене не е проучена. Не е известно дали пазопаниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма данни от проучвания при животни за екскрецията на пазопаниб в животинското мляко. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечение с пазопаниб.

Фертилитет

Проучвания при животни показват, че мъжкият и женският фертилитет могат да се повлияят от лечение с пазопаниб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Votrient не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Фармакологичните свойства на пазопаниб не предполагат вредно влияние върху тези дейности. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности, трябва да се имат предвид клиничния статус на пациента и профила на нежелани реакции на пазопаниб. Пациентите трябва да избягват шофиране или работа с машини, ако се чувстват замаяни, уморени или слаби.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сборните данни от основното проучване при бъбречноклетъчен карцином (RCC) (VEG105192, n=290), разширеното проучване (VEG107769, n=71), подкрепящото проучване фаза II (VEG102616, n=225) и рандомизираното, открито, паралелногрупово фаза III неинфериорно проучване (VEG108844, n=557), са оценени в цялостната оценка на безопасността и поносимостта на пазопаниб (общо n=1 149) при участници с бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 5.1).

Сборните данни от основното проучване при сарком на меките тъкани (STS) (VEG110727, n=369) и подкрепящото проучване фаза II (VEG20002, n=142) са оценени в цялостната оценка на безопасността и поносимостта на пазопаниб (обща популация за безопасност n=382) при участници със STS (вж. точка 5.1).

Най-важните сериозни нежелани реакции, установени в проучванията при RCC и STS са били преходен исхемичен пристъп, исхемичен инсулт, исхемия на миокарда, миокарден и мозъчен инфаркт, сърдечна дисфункция, гастроинтестинална перфорация и фистула, удължаване на QT интервала и белодробен, гастроинтестинален и мозъчен кръвоизлив. Всички нежелани реакции са съобщавани при <1% от лекуваните пациенти. Други важни сериозни нежелани лекарствени реакции, установени в проучванията при STS, включват венозни тромбоемболични събития, лявокамерна дисфункция и пневмоторакс.

Леталните събития, приети като възможно свързани с пазопаниб, са включвали гастроинтестинален кръвоизлив, белодробен кръвоизлив/хемоптиза, отклонения в чернодробната функция, интестинална перфорация и исхемичен инсулт.

Най-честите нежелани реакции (наблюдавани при най-малко 10% от пациентите) от всяка степен в проучванията при RCC и STS са включвали: диария, промяна в цвета на косата, хипопигментация на кожата, ексфолиативен обрив, хипертония, гадене, главоболие, умора, анорексия, повръщане, дисгеузия, стоматит, понижаване на теллото, болка, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза.

Нежеланите лекарствени реакции от всички степени, съобщавани при лицата с RCC и STS или по време на постмаркетинговия период, са изброени по-долу по системно-органи класове, по честота и степен на тежест съгласно MedDRA. За класификацията по честота е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категориите са определени по абсолютната честота в данните от клинични изпитвания. Оценени са също и постмаркетинговите данни за безопасността и поносимостта от всички клинични проучвания с пазопаниб и от спонтанни съобщения. Във всяка група по системно-органи класове, нежеланите реакции с еднаква честота са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 2 Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщени в проучванията при бъбречноклетъчен карцином (n=1149) или по време на постмаркетинговия период

| Системо-органи класове | Честота (всички степени) | Нежелани реакции | Всички степени n (%) | Степен 3 n (%) | Степен 4 n (%) |
|--|--------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Инфекции и инфестации | Нечести | Инфекции (със или без неутропения)† | С неизвестна честота | С неизвестна честота | С неизвестна честота |
| | | Инфекция на венците | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Инфекциозен перитонит | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Нечести | Туморна болка | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Чести | Тромбоцитопения | 80 (7%) | 10 (<1%) | 5 (<1%) |
| | | Неутропения | 79 (7%) | 20 (2%) | 4 (<1%) |
| | | Левкопения | 63 (5%) | 5 (<1%) | 0 |
| | Нечести | Полицитемия | 6 (0,03%) | 1 | 0 |
| | Редки | Тромботична микроангиопатия (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитичен уремичен синдром) † | С неизвестна честота | С неизвестна честота | С неизвестна честота |
| Нарушения на ендокринната система | Чести | Хипотиреоидизъм | 83 (7%) | 1 (<1%) | 0 |

| | | | | | |
|---|---------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Намален апетит ^с | 317 (28%) | 14 (1%) | 0 |
| | Чести | Хипофосфатемия | 21 (2%) | 7 (<1%) | 0 |
| | | Дехидратация | 16 (1%) | 5 (<1%) | 0 |
| | Нечести | Хипомагниемия | 10 (<1%) | 0 | 0 |
| Психични нарушения | Чести | Безсъние | 30 (3%) | 0 | 0 |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Дисгеузия ^с | 254 (22%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Главоболие | 122 (11%) | 11 (<1%) | 0 |
| | Чести | Замаяност | 55 (5%) | 3 (<1%) | 1 (<1%) |
| | | Летаргия | 30 (3%) | 3 (<1%) | 0 |
| | | Парестезия | 20 (2%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Периферна сензорна невропатия | 17 (1%) | 0 | 0 |
| | | Нечести | Хипоестезия | 8 (<1%) | 0 |
| | | Транзиторна исхемична атака | 7 (<1%) | 4 (<1%) | 0 |
| | | Сънливост | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Цереброваскуларен инцидент | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| | | Исхемичен инсулт | 2 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| | Редки | Синдром на постериорна обратима енцефалопатия/ синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия [†] | С неизвестна честота | С неизвестна честота | С неизвестна честота |
| | Нарушения на очите | Чести | Замъглено зрение | 19 (2%) | 1 (<1%) |
| Нечести | | Отлепване на ретината [†] | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Разкъсване на ретината [†] | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Промяна в цвета на миглите | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| Сърдечни нарушения | Нечести | Брадикардия | 6 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Миокарден инфаркт | 5 (<1%) | 1 (<1%) | 4 (<1%) |
| | | Сърдечна дисфункция [†] | 4 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Исхемия на миокарда | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Съдови нарушения | Много чести | Хипертония | 473 (41%) | 115 (10%) | 1 (<1%) |
| | Чести | Гореци вълни | 16 (1%) | 0 | 0 |
| | | Венозно тромбоемболично събитие ^с | 13 (1%) | 6 (<1%) | 7 (<1%) |
| | | Зачервяване | 12 (1%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Хипертонична криза | 6 (<1%) | 0 | 2 (<1%) |
| | | Кръвоизлив | 1 (<1%) | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|---|---|----------------------------|----------------------|----------------------|---------|---|
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести | Епистаксис | 50 (4%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | | Дисфония | 48 (4%) | 0 | 0 | |
| | | Диспнея | 42 (4%) | 8 (<1%) | 1 (<1%) | |
| | | Хемоптиза | 15 (1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | Нечести | Ринорея | 8 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Белодробен кръвоизлив | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Пневмоторакс | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| Редки | Интерстициална белодробна болест/пневмонит† | С неизвестна честота | С неизвестна честота | С неизвестна честота | | |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Диария | 614 (53%) | 65 (6%) | 2 (<1%) | |
| | | Гадене | 386 (34%) | 14 (1%) | 0 | |
| | | Повръщане | 225 (20%) | 18 (2%) | 1 (<1%) | |
| | | Коремна болка ^a | 139 (12%) | 15 (1%) | 0 | |
| | Чести | Стоматит | 96 (8%) | 4 (<1%) | 0 | |
| | | Диспепсия | 83 (7%) | 2 (<1%) | 0 | |
| | | Флатуленция | 43 (4%) | 0 | 0 | |
| | | Абдоминална дистензия | 36 (3%) | 2 (<1%) | 0 | |
| | | Улцерация в устата | 28 (2%) | 3 (<1%) | 0 | |
| | | Сухота в устата | 27 (2%) | 0 | 0 | |
| | | Нечести | Панкреатит | 8 (<1%) | 4 (<1%) | 0 |
| | | | Ректален кръвоизлив | 8 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| | Хематохезия | | 6 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Гастроинтестинален кръвоизлив | | 4 (<1%) | 2 (<1%) | 0 | |
| | Мелена | | 4 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | Повишена перисталтика | | 3 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Анален кръвоизлив | | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Перфорация на дебелото черво | | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | Кръвоизлив от устата | | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Кръвоизлив от горната част на гастроинтестиналния тракт | | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | Ентерокутанна фистула | | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Хематемеза | | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Хемороидален кръвоизлив | | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Перфорация на илеума | | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) | |
| | Кръвоизлив от хранопровода | | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Ретроперитонеален кръвоизлив | | 1 (<1%) | 0 | 0 | |

| | | | | | |
|--|-------------------------------|---|----------------------|----------|---------|
| Хепатобилиарни нарушения | Чести | Хипербилирубинемия | 38 (3%) | 2 (<1%) | 1 (<1%) |
| | | Абнормна чернодробна функция | 29 (3%) | 13 (1%) | 2 (<1%) |
| | | Хепатотоксичност | 18 (2%) | 11 (<1%) | 2 (<1%) |
| | Нечести | Жълтеница | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане | 2 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Чернодробна недостатъчност | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Промяна в цвета на косата | 404 (35%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия | 206 (18%) | 39 (3%) | 0 |
| | | Алоpecia | 130 (11%) | 0 | 0 |
| | | Обрив | 129 (11%) | 7 (<1%) | 0 |
| | Чести | Кожна хипопигментация | 52 (5%) | 0 | 0 |
| | | Суха кожа | 50 (4%) | 0 | 0 |
| | | Сърбеж | 29 (3%) | 0 | 0 |
| | | Еритем | 25 (2%) | 0 | 0 |
| | | Кожна депигментация | 20 (2%) | 0 | 0 |
| | | Хиперхидроза | 17 (1%) | 0 | 0 |
| | | Нечести | Нарушения на ноктите | 11 (<1%) | 0 |
| | Кожна ексфолиация | | 10 (<1%) | 0 | 0 |
| | Реакция на фоточувствителност | | 7 (<1%) | 0 | 0 |
| | Еритемен обрив | | 6 (<1%) | 0 | 0 |
| | Нарушение на кожата | | 5 (<1%) | 0 | 0 |
| | Макулозен обрив | | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| | Сърбящ обрив | | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | Везикулозен обрив | | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | Генерализиран сърбеж | | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | Генерализиран обрив | | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| | Папулозен обрив | | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| | Плантарен еритем | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести | Артралгия | 48 (4%) | 8 (<1%) | 0 |
| | | Миалгия | 35 (3%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Мускулни спазми | 25 (2%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Мускулно-скелетна болка | 9 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Много чести | Протеинурия | 135 (12%) | 32 (3%) | 0 |
| | Нечести | Кръвоизлив от пикочните пътища | 1 (<1%) | 0 | 0 |

| | | | | | |
|---|-------------|---|-----------|---------|----------|
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести | Менорагия | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Влагалищен кръвоизлив | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Метрорагия | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Умора | 415 (36%) | 65 (6%) | 1 (<1%) |
| | Чести | Възпаление на лигавиците | 86 (7%) | 5 (<1%) | 0 |
| | | Астения | 82 (7%) | 20 (2%) | 1 (<1%) |
| | | Едем ^b | 72 (6%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Болка в гърдите | 18 (2%) | 2 (<1%) | 0 |
| | Нечести | Втрисане | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Нарушения на лигавиците | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Изследвания | Много чести | Повишаване на аланин-аминотрансферазата | 246 (21%) | 84 (7%) | 14 (1%) |
| | | Повишаване на аспартат-аминотрансферазата | 211 (18%) | 51 (4%) | 10 (<1%) |
| | Чести | Понижаване на теглото | 96 (8%) | 7 (<1%) | 0 |
| | | Повишаване на билирубина в кръвта | 61 (5%) | 6 (<1%) | 1 (<1%) |
| | | Повишаване на креатинина в кръвта | 55 (5%) | 3 (<1%) | 0 |
| | | Повишаване на липазата | 51 (4%) | 21 (2%) | 7 (<1%) |
| | | Понижаване на броя на белите кръвни клетки ^d | 51 (4%) | 3 (<1%) | 0 |
| | | Повишаване на тироид-стимулиращия хормон в кръвта | 36 (3%) | 0 | 0 |
| | | Повишаване на амилазата | 35 (3%) | 7 (<1%) | 0 |
| | | Повишаване на гама-глутамил трансферазата | 31 (3%) | 9 (<1%) | 4 (<1%) |
| | | Повишаване на кръвното налягане | 15 (1%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Повишаване на уреята в кръвта | 12 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Отклонения в чернодробните функционални тестове | 12 (1%) | 6 (<1%) | 1 (<1%) |

| | | | | | |
|--|---------|--|----------|---------|---------|
| | Нечести | Повишаване на чернодробните ензими | 11 (<1%) | 4 (<1%) | 3 (<1%) |
| | | Понижаване на кръвната захар | 7 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| | | Удължаване на QT интервала на електрокардиограма | 7 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Повишаване на трансаминазите | 7 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Отклонения в тиреоидните функционални тестове | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Повишаване на диастолното кръвно налягане | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Повишаване на систолното кръвно налягане | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| <p>† Нежелана реакция, свързана с лечението, съобщена по време на постмаркетинговия период (спонтанни съобщения и сериозни нежелани реакции от всички клинични проучвания с пазопаниб).</p> <p>Комбинирани са следните термини:</p> <p>^a Коремна болка, коремна болка в горната и коремна болка в долната част на корема</p> <p>^b Едем, периферен едем, едем на очите, локализиран едем и едем на лицето</p> <p>^c Дисгеузия, агеузия и хипогеузия</p> <p>^d Понижаване на броя на белите кръвни клетки, понижаване на броя на неутрофилите и понижаване на броя на левкоцитите</p> <p>^e Понижен апетит и анорексия</p> <p>^f Сърдечна дисфункция, левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и рестриктивна кардиомиопатия</p> <p>^g Венозно тромбоемболично събитие, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза</p> | | | | | |

Неутропения, тромбоцитопения и синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия са наблюдавани по-често при пациенти от източноазиатски произход.

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщени в проучванията при сарком на меките тъкани (n=382)

| Системо-органи класове | Честота (всички степени) | Нежелани реакции | Всички степени n (%) | Степен 3 n (%) | Степен 4 n (%) |
|---|--------------------------|---------------------|----------------------|----------------|----------------|
| Инфекции и инфестации | Чести | Инфекция на венците | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Неоплазми-доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Много чести | Туморна болка | 121 (32%) | 32 (8%) | 0 |

| | | | | | |
|---|--------------|--|--|---------|---------|
| Нарушения на кръвта и лимфната система^f | Много чести | Левкопения | 106 (44%) | 3 (1%) | 0 |
| | | Тромбоцитопения | 86 (36%) | 7 (3%) | 2 (<1%) |
| | | Неутропения | 79 (33%) | 10 (4%) | 0 |
| | Нечести | Тромботична микроангиопатия (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитичен уремичен синдром) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Нарушения на ендокринната система | Чести | Хипотиреоидизъм | 18 (5%) | 0 | 0 |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Намален апетит | 108 (28%) | 12 (3%) | 0 |
| | | Хипоалбуминемия [†] | 81 (34%) | 2 (<1%) | 0 |
| | Чести | Дехидратация | 4 (1%) | 2 (1%) | 0 |
| | Нечести | Хипомагнезиемия | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Психични нарушения | Чести | Безсъние | 5 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Дисгеузия | 79 (21%) | 0 | 0 |
| | | Главоболие | 54 (14%) | 2 (<1%) | 0 |
| | Чести | Периферна сензорна невропатия | 30 (8%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Замаяност | 15 (4%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Сънливост | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Парестезия | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Мозъчен инфаркт | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Нарушения на очите | Чести | Замъглено зрение | 15(4%) | 0 | 0 |
| Сърдечни нарушения | Чести | Сърдечна дисфункция ^g | 21 (5%) | 3 (<1%) | 1 (<1%) |
| | | Левокамерна дисфункция | 13 (3%) | 3 (<1%) | 0 |
| | | Брадикардия | 4 (1%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Миокарден инфаркт | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Съдови нарушения | Много чести | Хипертония | 152 (40%) | 26 (7%) | 0 |
| | | Чести | Венозно тромбоемболично събитие ^d | 13 (3%) | 4 (1%) |
| | Горещи вълни | | 12 (3%) | 0 | 0 |
| | Зачервяване | | 4 (1%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Кръвоизлив | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |

| | | | | | | |
|---|----------------------------------|---|------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Чести | Епистаксис | 22 (6%) | 0 | 0 | |
| | | Дисфония | 20 (5%) | 0 | 0 | |
| | | Диспнея | 14 (4%) | 3 (<1%) | 0 | |
| | | Кашлица | 12 (3%) | 0 | 0 | |
| | | Пневмоторакс | 7 (2%) | 2 (<1%) | 1 (<1%) | |
| | | Хълцане | 4 (1%) | 0 | 0 | |
| | | Белодробен кръвоизлив | 4 (1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | Нечести | Орофарингеална болка | 3 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Бронхиален кръвоизлив | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Ринорея | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Хемоптиза | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | Редки | Интерстициална белодробна болест/пневмонит† | С неизвестна честота | С неизвестна честота | С неизвестна честота | |
| | Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Диария | 174 (46%) | 17 (4%) | 0 |
| Гадене | | | 167 (44%) | 8 (2%) | 0 | |
| Повръщане | | | 96 (25%) | 7 (2%) | 0 | |
| Коремна болка ^a | | | 55 (14%) | 4 (1%) | 0 | |
| Стоматит | | | 41 (11%) | 1 (<1%) | 0 | |
| Чести | | Абдоминална дистензия | 16 (4%) | 2 (1%) | 0 | |
| | | Сухота в устата | 14 (4%) | 0 | 0 | |
| | | Диспепсия | 12 (3%) | 0 | 0 | |
| | | Кръвоизлив в устата | 5 (1%) | 0 | 0 | |
| | | Флатуленция | 5 (1%) | 0 | 0 | |
| | | Анален кръвоизлив | 4 (1%) | 0 | 0 | |
| Нечести | | Гастроинтестинален кръвоизлив | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Ректален кръвоизлив | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Ентерокутанна фистула | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | | Стомашен кръвоизлив | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Мелена | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Кръвоизлив от хранопровода | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) | |
| | | Перитонит | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Ретроперитонеален кръвоизлив | 1 (<1%) | 0 | 0 | |
| | | Кръвоизлив от горната част на гастроинтестиналния тракт | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 | |
| | | Перфорация на илеум | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) | |
| Хепатобилиарни нарушения | | Нечести | Абнормна чернодробна функция | 2 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |

| | | | | | |
|--|-------------|---------------------------------------|-----------|---------|---------|
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Промяна на цвета на косата | 93 (24%) | 0 | 0 |
| | | Хипопигментация на кожата | 80 (21%) | 0 | 0 |
| | | Ексфолиативен обрив | 52 (14%) | 2 (<1%) | 0 |
| | Чести | Алоpecia | 30 (8%) | 0 | 0 |
| | | Нарушение на кожата ^c | 26 (7%) | 4 (1%) | 0 |
| | | Суха кожа | 21 (5%) | 0 | 0 |
| | | Хиперхидроза | 18 (5%) | 0 | 0 |
| | | Нарушение на ноктите | 13 (3%) | 0 | 0 |
| | | Сърбеж | 11 (3%) | 0 | 0 |
| | | Еритем | 4 (1%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Кожен улкус | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Обрив | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Папулозен обрив | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Реакция на фоточувствителност | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия | | 2 (<1%) | 0 | 0 | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Чести | Мускулно-скелетна болка | 35 (9%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Миалгия | 28 (7%) | 2 (<1%) | 0 |
| | | Мускулни спазми | 8 (2%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Артралгия | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Нечести | Протеинурия | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Нечести | Влагалищен кръвоизлив | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Менорагия | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Умора | 178 (47%) | 34 (9%) | 1 (<1%) |
| | Чести | Едем ^b | 18 (5%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Болка в гърдите | 12 (3%) | 4 (1%) | 0 |
| | | Втрисане | 10 (3%) | 0 | 0 |
| | Нечести | Възпаление на лигавиците ^c | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Астения | 1 (<1%) | 0 | 0 |

| | | | | | |
|--------------------------------|-------------|--|----------|---------|---------|
| Изследвания^h | Много чести | Понижаване на теглото | 86 (23%) | 5 (1%) | 0 |
| | Чести | Отклонения при изследвания на ушите, носа и гърлото ^c | 29 (8%) | 4 (1%) | 0 |
| | | Повишаване на аланин аминотрансферазата | 8 (2%) | 4 (1%) | 2 (<1%) |
| | | Отклонения в нивата на холестерола | 6 (2%) | 0 | 0 |
| | | Повишаване на аспартат аминотрансферазата | 5 (1%) | 2 (<1%) | 2 (<1%) |
| | | Повишаване на гама-глутамил трансферазата | 4 (1%) | 0 | 3 (<1%) |
| | Нечести | Повишаване на билирубина в кръвта | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| | | Аспартат аминотрансфераза | 2 (<1%) | 0 | 2 (<1%) |
| | | Аланин аминотрансфераза | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| | | Понижаване на броя на тромбоцитите | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| | | Удължаване на QT интервала на електрокардиограма | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |

[†] Нежелана реакция, свързана с лечението, съобщена по време на постмаркетинговия период (спонтанни съобщения и сериозни нежелани реакции от всички клинични проучвания с пазопаниб).

Комбинирани са следните термини:

^a Коремна болка, коремна болка в горната част на корема и гастроинтестинална болка

^b Едем, периферен едем и едем на клепачите

^c По-голяма част от тези случаи са били синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия

^d Венозни тромбоемболични събития – включва термините венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза

^e По-голямата част от тези случаи описват мукозит

^f Честотата се основава на таблици с лабораторни стойности от VEG110727 (N=240). Те са докладвани като нежелани реакции от изследователите по-рядко с сравнение с установеното в таблиците с лабораторни стойности.

^g Събития на сърдечна дисфункция – включват левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и рестриктивна кардиомиопатия

^h Честотата се основава на нежеланите реакции, докладвани от изследователите. Лабораторни отклонения са докладвани като нежелани реакции по-рядко от изследователите в сравнение с установеното в таблиците с лабораторни стойности.

Неутропения, тромбоцитопения и синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия са наблюдавани по-често при пациенти от източноазиатски произход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Пазопаниб в дози до 2 000 mg е оценен в клинични проучвания. Умора Степен 3 (дозозависима токсичност) и хипертония Степен 3 са наблюдавани при 1 от 3 пациенти, които са приемали дози, съответно 2 000 mg и 1 000 mg дневно.

Няма специфичен антидот при предозиране с пазопаниб и лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE11

Механизъм на действие

Пазопаниб е перорален, мощен, мултитаргетен тирозинкиназен инхибитор (TK1) на рецептори-1, -2 и -3 на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR), тромбоцитните растежни фактори (PDGFR) - α и - β , и рецептора на фактора на стволовите клетки (с-KIT), със стойности на IC₅₀, съответно 10, 30, 47, 71, 84 и 74 nM. В предклинични експерименти, пазопаниб е инхибирал по дозозависим начин лиганд-индуцираното автофосфорилиране на VEGFR-2, с-Kit и PDGFR- β рецепторите в клетките. *In vivo* пазопаниб инхибира VEGF-индуцираното VEGFR-2 фосфорилиране в бели дробове на мишки, ангиогенезата при различни животински модели, както и растежа на множество човешки туморни ксенотрансплантати при мишки.

Фармакогеномика

Във фармакогенетичен мета-анализ на данни от 31 клинични проучвания на пазопаниб, приложен или като монотерапия или в комбинация с други средства, повишаване на АЛАТ >5 x ГГН (NCI CTC Степен 3) възниква при 19% от носителите на HLA-B*57:01 и при 10% от не-носителите. В тази база данни 133/2 235 (6%) от пациентите са носители на алел HLA-B*57:01 (вж. точка 4.4).

Клинични проучвания

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Безопасността и ефикасността на пазопаниб при RCC са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано, многоцентрово проучване. Пациенти (N=435) с локално напреднал и/или метастатичен RCC са рандомизирани да получават пазопаниб 800 mg веднъж дневно или плацебо. Основната цел на проучването е била да се оценят и сравнят двете групи на лечение за преживяемост без прогресия (PFS), а основната вторична крайна точка е общата преживяемост (OS). Другите цели са били да се оценят нивото на общата степен на повлияване и продължителността на повлияването.

От общо 435 пациенти в това проучване, 233 пациенти са били без предшестващо лечение, а 202 пациенти са били на втора линия, като са получили едно предшестващо лечение на базата на IL-2 или INF α . Функционалното състояние (ECOG) е било сходно между групите на пазопаниб и плацебо (ECOG 0: 42% спрямо 41%, ECOG 1: 58% спрямо 59%). По-голямата част от пациентите са имали или благоприятни (39%), или средни (54%) прогностични фактори по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer. Всички пациенти са били със светлоклетъчен хистологичен тип или предимно светлоклетъчен хистологичен тип. Приблизително половината от всички пациенти са били с 3 или повече засегнати от заболяването органа и при повечето пациенти е имало метастази в белите дробове (74%) и/или лимфните възли (54%) на изходно ниво.

Сходен процент от пациентите във всяка група са били без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини (53% и 47% в групата на пазопаниб, 54% и 46% в групата на плацебо). В групата с предшестващо лечение с цитокини, повечето пациенти (75%) са получили терапия на базата на интерферон.

Сходен процент от пациентите във всяка група са били с предшестваща нефректомия (съответно 89% и 88% в групата на пазопаниб и в групата на плацебо) и/или предшестващо лъчелечение (съответно 22% и 15% в групата на пазопаниб и в групата на плацебо).

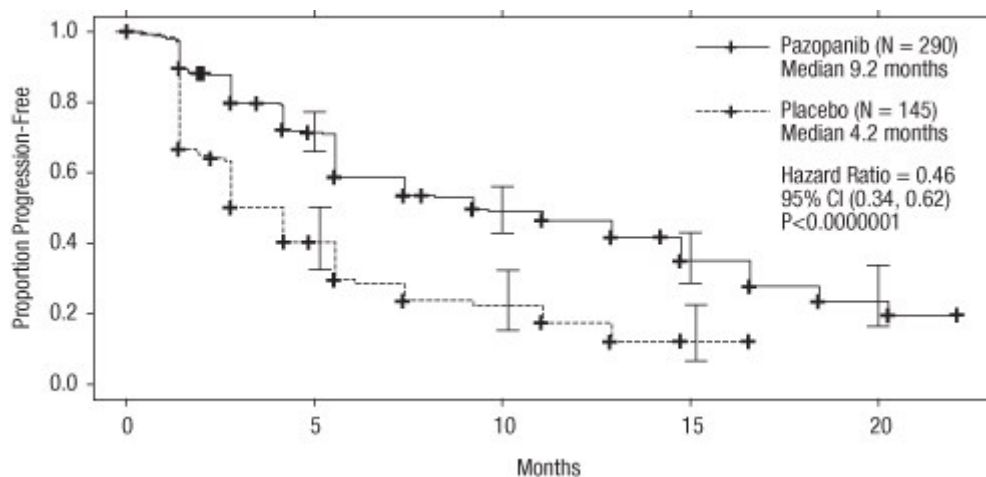
Първичният анализ на първичната крайна точка PFS се основава на оценка на заболяването чрез независим преглед на рентгенографиите на цялата популация на проучването (без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини).

Таблица 4 Общи резултати за ефикасност при RCC по независима оценка (VEG105192)

| Крайни точки/Популация на проучването | Пазопаниб | Плацебо | HR (95% CI) | P стойност (едностранно) |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|
| PFS | | | | |
| Обща* ИТТ | N=290 | N=145 | | |
| Медиана (месеци) | 9,2 | 4,2 | 0,46 (0,34; 0,62) | <0,0000001 |
| Степен на повлияване % (95%CI) | N=290 30 (25,1; 35,6) | N=145 3 (0,5; 6,4) | – | <0,001 |

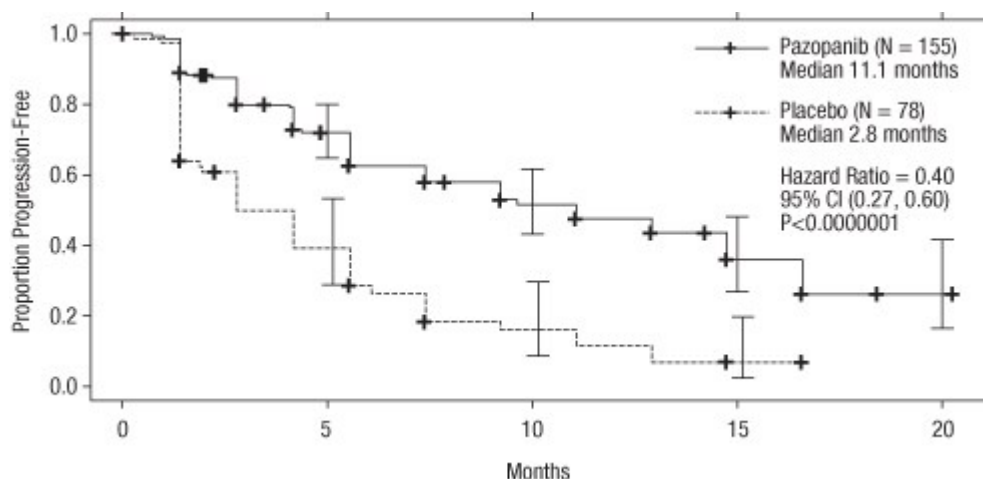
HR = Коефициент на риск; ИТТ = “Intent to treat”; PFS = Преживяемост без прогресия. *-Популации без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини.

Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за общата популация (популации без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини) (VEG105192)



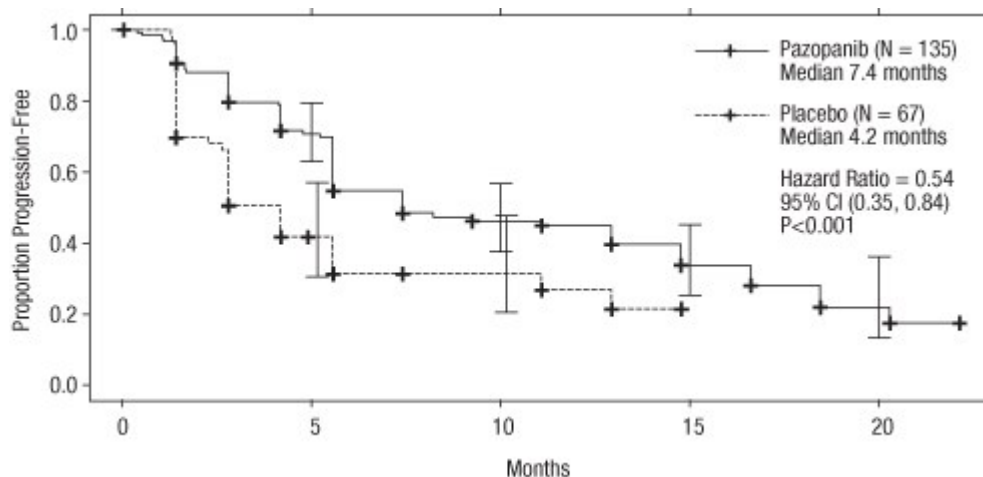
x ос; Месеци, y ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N=290) Медиана 9,2 месеца; Плацебо ---- (N=145) Медиана 4,2 месеца; Коефициент на риск = 0,46; 95% CI (0,34; 0,62), P<0,0000001

Фигура 2 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за популацията без предшествашо лечение (VEG105192)



x ос; Месеци, y ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N=155) Медиана 11,1 месеца; Плацебо ---- (N=78) Медиана 2,8 месеца; Коефициент на риск = 0,40; 95% CI (0,27; 0,60), P < 0,000001

Фигура 3 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за популацията с предшествашо лечение с цитокини (VEG105192)



x ос; Months, y ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N=135) Медиана 7,4 месеца; Плацебо ----- (N=67) Медиана 4,2 месеца; Коефициент на риск = 0,54; 95% CI (0,35; 0,84), P < 0,001

При пациентите, които са се повлияли от лечението, медианата на времето до повлияване е била 11,9 седмици, а медианата на продължителността на повлияване е била 58,7 седмици според независимата оценка (VEG105192).

Данните за медианата на общата преживяемост (OS) в крайния анализ на преживяемостта, определен в протокола, са били 22,9 месеца и 20,5 месеца [HR=0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p=0,224)] за пациентите, рандомизирани съответно в рамото с пазопаниб и рамото с плацебо. Възможни са отклонения в резултатите за общата преживяемост (OS), тъй като 54% от пациентите в рамото с плацебо са приемали също и пазопаниб в продължението на това проучване след прогресия на заболяването. Шестдесет и шест процента от пациентите, приемали плацебо, са получили лечение след проучването в сравнение с 30% от пациентите, приемали пазопаниб.

Не са наблюдавани статистически значими разлики между групите на лечение по отношение на глобалното качество на живот (Global Quality of Life), оценено по EORTC QLQ-C30 и EuroQoL EQ-5D.

В проучване фаза II при 225 пациенти с локално рецидивирал или метастатичен светлоклетъчен бъбречноклетъчен карцином, обективната степен на повлияване е била 35%, а медианата на продължителност на повлияването е била 68 седмици според независимата оценка. Медианата на PFS е била 11,9 месеца.

Безопасността, ефикасността и качеството на живот при пазопаниб спрямо сунитиниб, са оценени в едно рандомизирано, открито, паралелногрупово фаза III неинфериорно проучване (VEG108844).

В проучването VEG108844, пациенти (N=1 110) с локално напреднал и/или метастатичен RCC, които преди това не са били на системна терапия, са рандомизирани да приемат или пазопаниб 800 mg веднъж дневно без прекъсване, или сунитиниб 50 mg веднъж дневно в 6-седмични цикли с 4 седмици на лечение, последвани от 2 седмици без лечение.

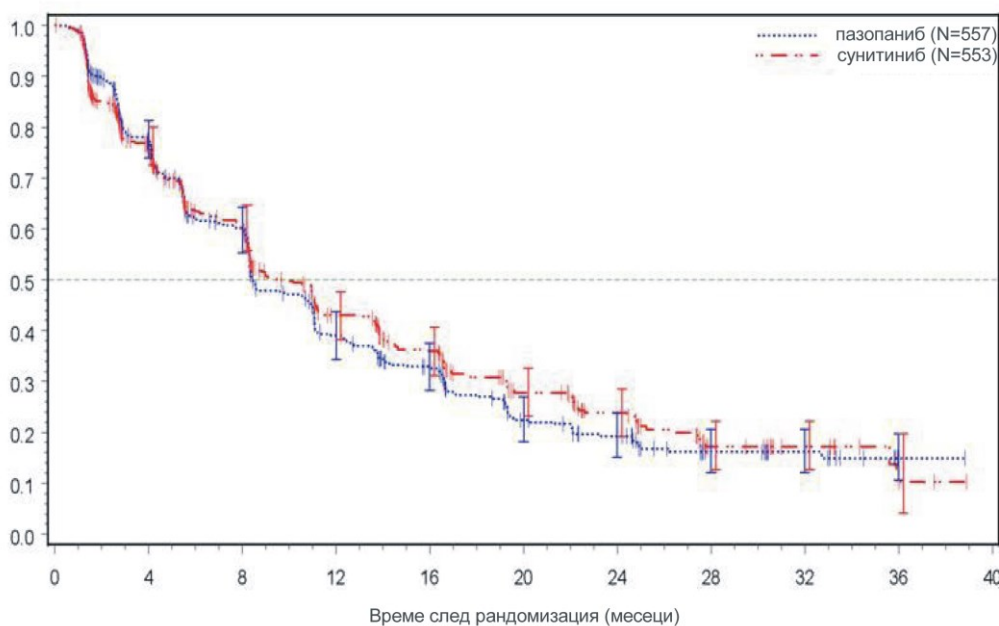
Основната цел на това проучване е да се оцени и сравни преживяемостта без прогресия (PFS) при пациентите на лечение с пазопаниб в сравнение с пациентите на лечение със сунитиниб. Демографските характеристики са били сходни между рамената на лечение. Характеристиките на заболяването при първоначалната диагноза и при скрининга са балансирани между рамената на лечение, като повечето пациенти са били със заболяване от светлоклетъчен хистологичен тип и степен IV.

VEG108844 достига първичната си крайна точка PFS и показва, че пазопаниб е с не по-малка ефикасност от сунитиниб, тъй като горната граница на 95% CI за коефициента на риск е по-ниска от определената в протокола допустима граница за неинфериорност от 1,25. Общите резултати за ефикасност са обобщени в таблица 5.

Таблица 5 Общи резултати за ефикасност (VEG108844)

| Крайна точка | Пазопаниб N=557 | Сунитиниб N=553 | HR (95% CI) |
|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| PFS | | | |
| Общо | | | |
| Медиана (месеци) (95% CI) | 8,4 (8,3; 10,9) | 9,5 (8,3; 11,0) | 1,047 (0,898; 1,220) |
| Обща преживяемост | | | |
| Медиана (месеци) (95% CI) | 28,3 (26,0; 35,5) | 29,1 (25,4; 33,1) | 0,915 ^a (0,786; 1,065) |
| HR = Коефициент на риск; PFS = Преживяемост без прогресия, ^a P стойност = 0,245 (2-странно) | | | |

Фигура 4 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за общата популация (VEG108844)



Анализ на подгрупите на PFS е направен за 20 демографски и прогностични фактора. 95% доверителни интервали за всички подгрупи включват коефициент на риск 1. В трите най-малки от тези 20 подгрупи, точковата оценка на коефициента на риск е надвишила 1,25; т.е. при участници без предшестваща нефректомия (n=186, HR=1,403; 95% CI (0,955; 2,061)), изходни стойности на LDH>1,5 x ГГН (n=68, HR=1,72; 95% CI (0,943; 3,139)), и MSKCC: нисък риск (n=119, HR=1,472; 95% CI (0,937; 2,313)).

Сарком на меките тъкани (STS)

Ефикасността и безопасността на пазопаниб при STS са оценени в основно фаза III рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово проучване (VEG110727). Общо 369 пациенти с напреднал STS са били рандомизирани да получават пазопаниб 800 mg веднъж дневно или плацебо. Важно е, че само пациенти с определени хистологични подвидове на STS са допуснати да участват в изпитването, и следователно ефикасността и безопасността на пазопаниб могат да се считат за установени само при тези подгрупи на STS и лечението с пазопаниб трябва да се ограничи до такива STS подвидове.

Следните видове тумори са били подходящи:

Фибробластни (фибросарком при възрастни, миксофибросарком, склерозиращ епителоиден фибросарком, злокачествени солитарни фиброзни тумори), т. нар. фиброхистиоцитни (плеоморфен злокачествен фиброзен хистиоцитом [MFH], гигантоклетъчен MFH, възпалителен MFH), лейомиосарком, злокачествени гломусни тумори, на скелетните мускули (плеоморфен и алвеоларен рабдомиосарком), васкуларни (епителоиден хемангиоендотелиом, ангиосарком), недиференцирани (синовиален, епителоиден, алвеоларен мекотъканен сарком, светлоклетъчен, дезмопластичен дребнокръглоклетъчен, екстраренален рабдоиден тумор, злокачествен мезенхимом, периваскуларни епителоидноклетъчни тумори, сарком на интимата), злокачествени тумори на обвивките на периферните нерви, недиференцирани саркоми на меките тъкани, които не са определени по друг начин (NOS) и други видове саркоми (които не са изброени като неподходящи).

Следните видове тумори не са били подходящи:

Адипоцитен сарком (всички подвидове), всички рабдомиосаркоми, които не са алвеоларни или плеоморфни, хондросарком, остеосарком, тумори на Ewing/примитивни невроектодермални тумори (PNET), гастро-интестинален стромален тумор (GIST), дерматофибросаркома протуберанс, възпалителен миофибробластен сарком, злокачествен мезотелиом и смесени мезодермални тумори на матката.

Трябва да се отбележи, че пациентите с адипоцитен сарком са били изключени от основното фаза III проучване, тъй като в предварителното фаза II проучване (VEG20002), активността (PFS на седмица 12), наблюдавана с пазопаниб при адипоцитен сарком, не е достигнала необходимата степен, която да позволи по-нататъшно клинично изследване.

Друг ключов включващ критерий на проучването VEG110727 е бил: хистологични данни за висока или средна степен злокачествен STS и прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца от лечение за метастатично заболяване, или рецидив в рамките на 12 месеца от (нео)-/адювантна терапия.

Преди да се включат в проучването деведесет и осем процента (98%) от участниците са приемали доксорубицин, 70% са приемали ифосфамид и 65% от участниците са приемали поне три или повече химиотерапевтични продукта.

Пациентите са били стратифицирани по факторите на функционалния статус по СЗО (WHO PS) (0 или 1) на изходно ниво и броя на линиите на предшестващо системно лечение на напреднало заболяване (0 или 1 спрямо 2+). Във всяка от групите на лечение е имало малко по-висок процент на участниците с 2+ линии на предшестващо системно лечение на напреднало заболяване (съответно 58% и 55% за рамото на лечение с плацебо и рамото на лечение с пазопаниб) в сравнение с 0 или 1 линии на предшестващо системно лечение (съответно 42% и 45% за рамото на лечение с плацебо и рамото на лечение с пазопаниб). Медианата на продължителност на проследяване на участниците (определена от датата на рандомизация до датата на последен контакт или смърт) е била подобна за двете рамена на лечение (9,36 месеца за плацебо [в диапазон от 0,69 до 23,0 месеца] и 10,04 месеца за пазопаниб [в диапазон 0,2 до 24,3 месеца].)

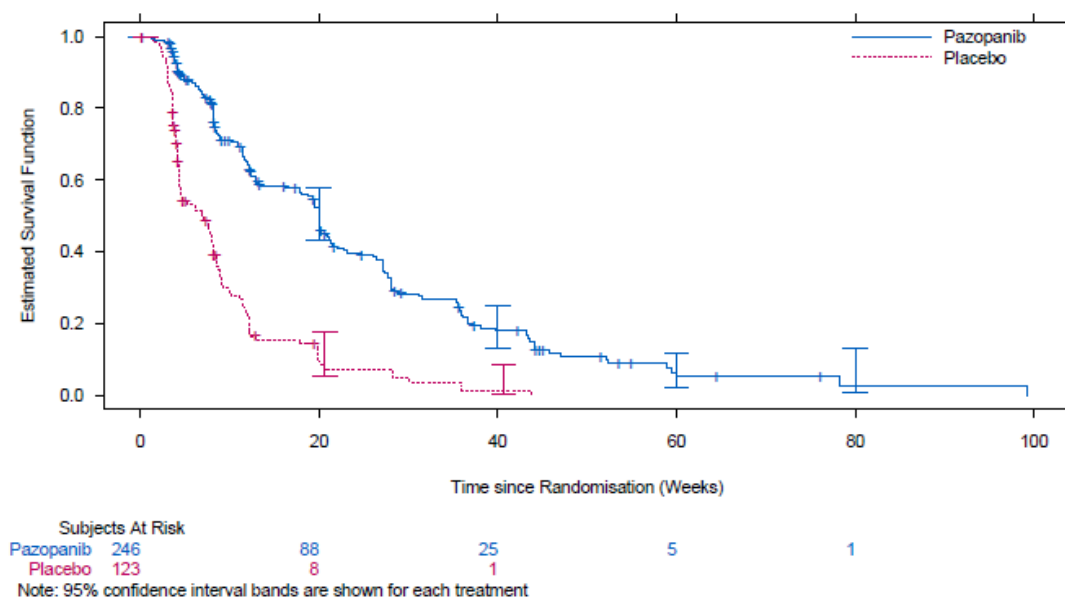
Основната цел на проучването е била преживяемостта без прогресия (PFS), оценена чрез независим радиологичен преглед; вторичните крайни точки са включвали обща преживяемост (OS), обща степен на повлияване и продължителност на повлияване.

Таблица 6 Общи резултати за ефикасност при STS по независима оценка (VEG110727)

| Крайни точки / Популация на проучването | Пазопаниб | Плацебо | HR (95% CI) | P стойност (дву-странно) |
|---|-------------------|----------------|--------------------|---------------------------------|
| PFS | | | | |
| Обща ИТТ | N=246 | N=123 | | |
| Медиана (седмици) | 20,0 | 7,0 | 0,35 (0,26; 0,48) | <0,001 |
| Лейомиосарком | N=109 | N=49 | | |
| Медиана (седмици) | 20,1 | 8,1 | 0,37 (0,23; 0,60) | <0,001 |
| Подгрупи на синовиален сарком | N=25 | N=13 | | |
| Медиана (седмици) | 17,9 | 4,1 | 0,43 (0,19; 0,98) | 0,005 |
| Подгрупи на „други STS” | N=112 | N=61 | | |
| Медиана (седмици) | 20,1 | 4,3 | 0,39 (0,25; 0,60) | <0,001 |
| OS | | | | |
| Обща ИТТ | N=246 | N=123 | | |
| Медиана (месеци) | 12,6 | 10,7 | 0,87 (0,67; 1,12) | 0,256 |
| Лейомиосарком* | N=109 | N=49 | | |
| Медиана (месеци) | 16,7 | 14,1 | 0,84 (0,56; 1,26) | 0,363 |
| Подгрупи на синовиален сарком* | N=25 | N=13 | | |
| Медиана (месеци) | 8,7 | 21,6 | 1,62 (0,79; 3,33) | 0,115 |
| Подгрупи на „други STS”* | N=112 | N=61 | | |
| Медиана (месеци) | 10,3 | 9,5 | 0,84 (0,59; 1,21) | 0,325 |
| Степен на повлияване (CR+PR) | | | | |
| % (95% CI) | 4 (2,3; 7,9) | 0 (0,0; 3,0) | | |
| Продължителност на повлияване | | | | |
| Медиана (седмици) (95% CI) | 38,9 (16,7; 40,0) | | | |
| HR = Коефициент на риск; ИТТ = „Intent to treat”; PFS = Преживяемост без прогресия; CR = Пълно повлияване; PR = Частично повлияване; OS = Обща преживяемост * Общата преживяемост за съответните хистологични подгрупи на STS (лейомиосарком, синовиален сарком и “други ” STS) трябва да се интерпретира с повишено внимание поради малкия брой на лицата и широките доверителни интервали. | | | | |

Подобно подобрение в PFS, въз основа на оценка на изследователя, е наблюдавано в рамото на пазопаниб в сравнение с рамото на плацебо (в общата ИТТ популация HR: 0,39; 95% CI, 0,30 до 0,52, p<0,001).

Фигура 5 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия при STS според независима оценка за общата популация (VEG110727)



Не е наблюдавана значителна разлика в OS между двете рамена на лечение при крайния анализ на OS, направен след като 76% (280/369) от събитията са се случили (HR 0,87; 95% CI 0,67; 1,12 p=0,256).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votrient във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на карцином на бъбрека и бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, бъбречен медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votrient в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на рабдомиосарком, не-рабдомиосаркомен мекотъканен сарком и тумори от групата саркоми на Ewing (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение на еднократна доза пазопаниб 800 mg на пациенти със солидни тумори, максималната плазмена концентрация (C_{max}) приблизително $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ е била достигната след медиана 3,5 часа (граница 1,0-11,9 часа) и е постигната $AUC_{0-\infty}$ приблизително $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Ежедневен прием на дозата води до повишаване на AUC_{0-T} с 1,23 до 4 пъти.

Не е наблюдавано съответстващо повишаване на AUC или C_{max} при пазопаниб с дози над 800 mg.

Системната експозиция на пазопаниб се повишава при приложение с храна. Приложението на пазопаниб с храни с високо или с ниско съдържание на мазнини води до приблизително 2-кратно повишаване на AUC и C_{max} . Поради това, пазопаниб трябва да се прилага най-малко два часа след или най-малко един час преди хранене (вж. точка 4.2).

Приложението на пазопаниб 400 mg натрошена таблетка е повишило $AUC_{(0-72)}$ с 46% и C_{max} приблизително 2 пъти и е намалило t_{max} с приблизително 2 часа, в сравнение с приложение на цяла таблетка. Тези резултати показват, че бионаличността и степента на перорална абсорбция на пазопаниб са повишени след приложение на натрошената таблетка, в сравнение с приложение на цяла таблетка (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на пазопаниб с човешките плазмени протеини *in vivo* е било по-високо от 99% без зависимост от концентрацията над стойности от 10-100 $\mu\text{g/ml}$. *In vitro* проучвания предполагат, че пазопаниб е субстрат на P-gp и BCRP.

Биотрансформация

Резултати от *in vitro* проучвания показват, че метаболизма на пазопаниб е медиран главно от CYP3A4, с незначително участие на CYP1A2 и CYP2C8. Четирите основни метаболита на пазопаниб отговарят само за 6% от експозицията в плазмата. Един от тези метаболити инхибира пролиферацията на VEGF-стимулирани човешки ендотелни клетки от умбиликална вена със сходна сила с тази на пазопаниб, другите са 10 до 20 пъти по-слабо активни. Поради това, действието на пазопаниб зависи главно от експозицията на пазопаниб.

Елиминиране

Пазопаниб се елиминира бавно със средно време на полуживот 30,9 часа след приложение на препоръчителната доза от 800 mg. Елиминирането е главно чрез фецеса, като бъбречното елиминиране отговаря за <4% от приложената доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Резултатите показват, че по-малко от 4% от дозата на перорално приложен пазопаниб се екскретира в урината под формата на пазопаниб и метаболити. Резултатите от популационно фармакокинетично моделиране (данни от лица с изходни стойности на CLCR в рамките на 30,8 ml/min до 150 ml/min) показват, че е малко вероятно бъбречното увреждане да има клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пазопаниб. Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, тъй като няма опит от приложение на пазопаниб при тази популация пациенти (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Леко

Медианите на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ на пазопаниб в стационарно състояние при пациенти с леки отклонения в чернодробните параметри (дефинирани или като нормални стойности на билирубин и всяка степен повишение на аланин-аминотрансфераза (АЛАТ), или като повишение на билирубин (>35% директен) до 1,5 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) след приложение на 800 mg веднъж дневно са сходни с медианите при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. Таблица 7). Препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни показатели е 800 mg пазопаниб веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Умерено

Максималната поносима доза пазопаниб (MTD) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (дефинирано като повишение на билирубина >1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойностите на АЛАТ) е 200 mg веднъж дневно. Стойностите на медианите на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ в стационарно състояние след приложение на 200 mg пазопаниб веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане, са приблизително 44% и 39% от съответните стойности на медианите след приложение на 800 mg веднъж дневно при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. Таблица 7).

Според данните за безопасност и поносимост, дозата на пазопаниб трябва да се редуцира до 200 mg веднъж дневно при хора с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Тежко

Стойностите на медианите на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ в стационарно състояние след приложение на 200 mg пазопаниб веднъж дневно при пациенти с тежко чернодробно увреждане, са приблизително 18% и 15% от съответните стойности на медианите след приложение на 800 mg веднъж дневно при пациенти с нормална чернодробна функция. Въз основа на намалената експозиция и ограничения чернодробен резерв, пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (дефинирано като общ билирубин >3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) (вж. точка 4.2).

Таблица 7 Медиани на фармакокинетичните параметри на пазопаниб в стационарно състояние, измерени при лица с чернодробно увреждане

| Група | Изследвана доза | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | AUC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$) | Препоръчителна доза |
|------------------------------|-----------------|--------------------------------|--|---------------------|
| Нормална чернодробна функция | 800 mg ВД | 52,0 (17,1-85,7) | 888,2 (345,5-1482) | 800 mg ВД |
| Леко ЧУ | 800 mg ВД | 33,5 (11,3-104,2) | 774,2 (214,7-2034,4) | 800 mg ВД |
| Умерено ЧУ | 200 mg ВД | 22,2 (4,2-32,9) | 256,8 (65,7-487,7) | 200 mg ВД |
| Тежко ЧУ | 200 mg ВД | 9,4 (2,4-24,3) | 130,6 (46,9-473,2) | Не се препоръчва |

ВД – Веднъж дневно

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на пазопаниб е оценен при мишки, плъхове, зайци и маймуни. В проучвания с многократно прилагане при гризачи, ефектите върху множество тъкани (кости, зъби, нокътно легло, репродуктивни органи, кръвна тъкан, бъбреци и панкреас) изглеждат свързани с фармакологията на инхибиране на VEGFR и/или нарушаване на сигналните пътища на VEGF, като повечето ефекти са наблюдавани при нива на плазмена експозиция под тези, наблюдавани в клиниката. Други наблюдавани ефекти включват загуба на тегло, диария и/или заболявания, които са били или вторични на локални гастроинтестинални ефекти, причинени от висока лигавична експозиция на лекарствения продукт (маймуни), или фармакологични ефекти (гризачи). Пролиферативни чернодробни лезии (еозинофилни огнища и аденом) са наблюдавани при женски мишки при експозиция 2,5 пъти по-висока от тази при хора въз основа на AUC.

В проучвания за ювенилна токсичност, когато на плъхове в периода преди отбиване са приложени дози приблизително 0,1 пъти клиничната експозиция, базирана на AUC при възрастни хора, от ден 9 след раждането до ден 14 след раждането, пазопаниб причинява смърт и абнормен органен растеж/развитие на бъбреците, белите дробове, черния дроб и сърцето. Когато на плъхове в периода след отбиване са прилагани дози от ден 21 след раждането до ден 62 след раждането, токсикологичните данни са сходни с тези при възрастни плъхове при подобни експозиции. Педиатричните пациенти са с повишен риск за костни и зъбни ефекти в сравнение с възрастните, тъй като тези промени, включващи инхибиране на растежа (скъсени крайници), чупливи кости и ремоделиране на зъби, са наблюдавани при млади плъхове при ≥ 10 mg/kg/дневно (равно на приблизително 0,1-0,2 пъти клиничната експозиция, базирана на AUC при възрастни хора) (вж. точка 4.4).

Ефекти върху репродукцията, фертилитета и тератогенни ефекти

Пазопаниб е показал ембриотоксичност и тератогенност при приложение при плъхове и зайци при експозиции повече от 300 пъти по-ниски от експозицията при хора (въз основа на AUC). Ефектите са включвали намален фертилитет при женските, повишена пре- и постимплантационна загуба, ранна резорбция, ембрионален леталитет, намалено телесно тегло на фетуса и сърдечносъдови малформации. При гризачи са наблюдавани и намален брой жълти тела, повишен брой кисти и атрофия на яйчниците. В проучване на фертилитета при мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти върху чифтосването или фертилитета, но са наблюдавани намалено тегло на тестисите и епидидимиса с намаляване на произвежданото количество сперма, на подвижността на сперматозоидите и на концентрацията на сперматозоиди в епидидимиса и тестисите при експозиции 0,3 пъти експозицията при хора въз основа на AUC.

Генотоксичност

Пазопаниб не е причинил генетични увреждания при провеждане на тестове за генотоксичност (тест на Ames, тест за хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове). Синтетичен междинен продукт, използван при производството на пазопаниб, който се открива също в малки количества и в крайното лекарствено вещество, не е бил мутагенен при теста на Ames, но е бил генотоксичен при теста с миши лимфом и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Канцерогенност

В двугодишни проучвания за канцерогенност с пазопаниб, се наблюдава повишена честота на чернодробни аденоми при мишки и дуоденални аденокарциноми при плъхове. Въз основа на специфичната патогенеза при гризачи и механизма на възникване на тези находки, не се счита, че те отразяват наличието на повишен канцерогенен риск при пациенти, приемащи пазопаниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Votrient 200 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон (К30)
Натриев нишестен гликолат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза
Червен железен оксид (E172)
Макрогол 400
Полисорбат 80
Титанов диоксид (E171)

Votrient 400 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон (К30)
Натриев нишестен гликолат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза
Макрогол 400
Полисорбат 80
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Votrient 200 mg филмирани таблетки

HDPE бутилки с капачки от полипропилен, защитени от деца, съдържащи 30 или 90 таблетки.

Votrient 400 mg филмирани таблетки

HDPE бутилки с капачки от полипропилен, защитени от деца, съдържащи 30 или 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Votrient 200 mg филмирани таблетки

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg филмирани таблетки

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 юни 2010 г.

Дата на последно подновяване: 14 юни 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DG
Обединено кралство

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Обединено кралство

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – 200 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votrient 200 mg филмирани таблетки
пазопаниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg пазопаниб (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

votrient 200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 200 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votrient 200 mg филмирани таблетки
пазопаниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg пазопаниб (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/628/001

30 филмирани таблетки

EU/1/10/628/002

90 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – 400 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votrient 400 mg филмирани таблетки
пазопаниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg пазопаниб (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

votrient 400 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА – 400 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Votrient 400 mg филмирани таблетки
пазопаниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg пазопаниб (под формата на хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/628/003

30 филмирани таблетки

EU/1/10/628/004

60 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Votrient 200 mg филмирани таблетки Votrient 400 mg филмирани таблетки

пазопаниб (pazopanib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява **Votrient** и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете **Votrient**
3. Как да приемате **Votrient**
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате **Votrient**
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява **Votrient** и за какво се използва

Votrient е вид лекарство, наречено *протеинкиназен инхибитор*. Действа като блокира активността на протеини, участващи в растежа и разпространението на раковите клетки.

Votrient се използва при възрастни за лечение на:

- рак на бъбреците, който е напреднал или се е разпространил към други органи.
- определени видове сарком на меките тъкани, това е вид рак, който засяга поддържащите тъкани на тялото. Може да се намира в мускулите, кръвоносните съдове, мастната тъкан или други тъкани, които поддържат, заобикалят или предпазват органите.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Votrient

Не приемайте Votrient

- ако сте алергични към пазопаниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Обърнете се към Вашия лекар, ако мислите, че това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Votrient:

- ако имате **сърдечно заболяване**;
- ако имате **чернодробно заболяване**;
- ако сте имали **сърдечна недостатъчност или сърдечен удар**;
- ако преди сте имали **колапс на белите дробове**;
- ако сте имали проблеми, свързани с **кървене, кръвни съсиреци или стесняване на артериите**;
- ако сте имали проблеми със **стомаха или червата**, като *перфорация* (пробив) или *фистула* (образуване на неестествен проход между участъци на червата);
- ако имате проблеми с **щитовидната жлеза**.

Уведомете Вашия лекар, ако нещо от горепосочените се отнася до Вас. Вашият лекар ще прецени дали Votrient е подходящ за Вас. Може да се наложи да Ви се направят **допълнителни изследвания**, за да се провери дали сърцето и черният Ви дроб работят правилно.

Високо кръвно налягане и Votrient

Votrient може да повиши кръвното Ви налягане. Вашето кръвно налягане ще бъде измервано преди да започнете да приемате Votrient, както и докато го приемате. Ако имате високо кръвно налягане, ще бъдете лекувани с лекарства за понижаването му.

- Уведомете Вашия лекар, ако имате високо кръвно налягане.

Ако ще се подлагате на операция

Вашият лекар ще спре приема на Votrient най-малко 7 дни преди операцията, тъй като лекарството може да повлияе на зарастването на раната. Лечението Ви ще започне отново, когато раната е добре зарастнала.

Състояния, за които трябва следите

Votrient може да влоши някои състояния или да причини сериозни нежелани реакции. Докато приемате Votrient трябва да следите за определени симптоми, за да се намали рискът от развитие на проблеми. Вижте **точка 4**.

Деца и юноши

Votrient не се препоръчва при хора на възраст под 18 години. Все още не е известно колко добре действа лекарството при тази възрастова група. Също така Votrient не трябва да се употребява при деца на възраст под 2 години от съображения за безопасност.

Други лекарства и Votrient

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва билкови лекарства и други лекарства, които се купуват без рецепта.

Някои лекарства могат да повлияят начина на действие на Votrient или да повишат риска от развитие на нежелани реакции. Votrient може също да повлияе действието на някои други лекарства. Такива са:

- кларитромицин, кетоконазол, итраконазол, рифамицин, телитромицин, вориконазол (използвани за **лечение на инфекции**);
- атазанавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир (използвани за **лечение на инфекция с ХИВ**);
- нефазодон (използван за **лечение на депресия**);
- симвастатин и вероятно други статини (използвани за **лечение на високи нива на холестерола**);
- лекарства, които **намаляват стомашната киселинност**. Видът на лекарството, което приемате за намаляване на стомашната киселинност (напр. инхибитор на протонната помпа, H₂ антагонисти или антиациди), може да повлияе на това как се приема Votrient. Моля консултирайте се с Вашия лекар или медицинска сестра за съвет.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от посочените по-горе лекарства.

Votrient с храна и напитки

Не приемайте Votrient с храна, тъй като тя повлиява начина на усвояване на лекарството.

Приемайте лекарството най-малко два часа след хранене или един час преди хранене (вижте точка 3).

Не пийте сок от грейпфрут, докато се лекувате с Votrient, тъй като това може да повиши риска от развитие на нежелани реакции.

Бременност, кърмене и фертилитет

Votrient не се препоръчва, ако сте бременна. Ефектът на Votrient по време на бременност не е известен.

- **Уведомете Вашия лекар, ако сте бременна** или планирате да забременеете;
- **Използвайте надежден метод за контрацепция**, докато приемате Votrient и в продължение на поне 2 седмици след спиране на приема, за да избегнете бременност;
- **Ако забременеете по време на лечение с Votrient**, уведомете Вашия лекар.

Не кърмете, докато приемате Votrient. Не е известно дали съставките на Votrient преминават в кърмата. Обсъдете това с Вашия лекар.

Пациентите от мъжки пол (включително тези с вазектомия), които имат партньорки, които или са бременни или могат да забременеят (включително тези, които използват други методи за контрацепция) трябва да използват презервативи по време на полов акт докато приемат Votrient и в продължение на поне 2 седмици след приема на последната доза.

Лечението с Votrient **може да повлияе на фертилитета**. Обсъдете това с Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Votrient може да има странични ефекти, които биха могли да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини.

- Избягвайте шофиране или работа с машини, ако се чувствате замаяни, уморени или слаби, или ако чувствате, че нямате енергия.

3. Как да приемате Votrient

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Votrient да приемате

Обичайната доза е две таблетки Votrient 400 mg (800 mg пазопаниб), приети веднъж дневно. Това е максималната дневна доза. Вашият лекар може да намали Вашата доза, ако развиете нежелани реакции.

Кога да приемате Votrient

Не приемайте Votrient с храна. Приемайте го най-малко два часа след хранене, или един час преди хранене.

Например, може да приемате лекарството два часа след закуска или един час преди обяд.

Приемайте Votrient по едно и също време всеки ден.

Поглъщайте таблетките цели с вода, една след друга. Недейте да чупите или разтрошавате таблетките, тъй като това повлиява на начина на усвояване на лекарството и може да повиши риска от развитие на нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Votrient

Ако приемете прекалено много таблетки, **свържете се с лекар или фармацевт** за съвет. Ако е възможно, покажете им опаковката или тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете Votrient

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Не спирайте приема на Votrient без да сте се посъветвали

Приемайте Votrient толкова дълго, колкото Ви е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте, освен ако той не Ви е посъветвал.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции

Мозъчен оток (синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия).

Votrient в редки случаи може да причини мозъчен оток, който може да е животозастрашаващ.

Симптомите включват:

- загуба на речта;
- промяна в зрението;
- гърчове (припадъци);
- обърканост;
- високо кръвно налягане.

Спрете приема на Votrient и незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми или ако получите главоболие, придружено с някой от тези симптоми.

Хипертонична криза (внезапно и силно повишаване на кръвното налягане)

Votrient в редки случаи може да причини внезапно и силно повишаване на кръвното налягане. Състоянието е известно като хипертонична криза. Вашият лекар ще следи Вашето кръвно налягане, докато приемате **Votrient**. Признаците и симптомите на хипертоничната криза могат да включват:

- силна гръдна болка;
- силно главоболие;
- замъглено зрение;
- обърканост;
- гадене;
- повръщане;
- силна тревожност;
- задух;
- гърчове (припадъци);
- прималяване.

Спрете приема на **Votrient и незабавно потърсете медицинска помощ**, ако получите хипертонична криза.

Сърдечни проблеми

Рисковете от развитие на тези състояния може да са по-високи при хора със съществуващ сърдечен проблем, или при хора, които приемат други лекарства. Докато приемате **Votrient** ще Ви проследяват за наличие на сърдечни проблеми.

Нарушение на сърдечната функция/сърдечна недостатъчност, сърдечен инфаркт

Votrient може да повлияе работата на сърцето или да повиши вероятността да получите сърдечен инфаркт. Признаците и симптомите включват:

- неправилен или ускорен сърдечен ритъм;
- сърцебиене;
- прималяване;
- гръдна болка или тежест в гърдите;
- болка в ръцете, гърба, врата или челюстта;
- задух;
- оток на краката.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Промени в сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала)

Votrient може да повлияе сърдечния ритъм, което при някои хора може да прерасне в потенциално сериозно сърдечно състояние, известно като *torsade de pointes*. Това може да доведе до много ускорен сърдечен ритъм, който да причини внезапна загуба на съзнание.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някакви **необичайни промени в сърдечния си ритъм**, като твърде бързо или твърде бавно биене.

Инсулт

Votrient може да повиши вероятността да получите инсулт. Признаците и симптомите на инсулт могат да включват:

- изтръпване или слабост на едната страна на тялото;
- затруднен говор;
- главоболие;
- замаяност.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Кървене

Votrient може да причини тежко кървене в храносмилателната система (като стомах, хранопровод, ректум или черва), или в белите дробове, бъбреците, устата, влагалището и мозъка, въпреки че това не се случва често. Симптомите включват:

- кръв в изпражненията или черни изпражнения;
- кръв в урината;
- стомашна болка;
- кашляне или повръщане на кръв.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Перфорация и фистула

Votrient може да предизвика пробив (перфорация) на стомашната или чревната стена или развитието на неестествена връзка между две части на храносмилателната система (фистула). Признаците и симптомите могат да включват:

- силна стомашна болка;
- гадене и/или повръщане;
- висока температура;
- образуване на отвор (перфорация) в стомаха, тънкото или дебелото черво, от която се отделя кървава или неприятно миришешеща гной.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Чернодробни проблеми

Votrient може да предизвика проблеми с черния дроб, които могат да доведат до развитието на сериозни състояния като нарушение на чернодробната функция и чернодробна недостатъчност, която може да доведе до смърт. Вашият лекар ще проверява чернодробните ензими, докато приемате Votrient. Признаците и симптомите, че черният дроб не функционира правилно могат да включват:

- пожълтяване на кожата или на бялото на очите (жълтеница);
- тъмна урина;
- умора;
- гадене;
- повръщане;
- загуба на апетит;
- болка в дясната част на стомаха (корема);
- лесно получаване на синини.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Кръвни съсиреци

Дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен тромбоемболизъм

Votrient може да предизвика образуването на кръвни съсиреци във Вашите вени, особено на краката (дълбока венозна тромбоза или ДВТ), които могат също така да се придвижат към белите дробове (белодробен тромбоемболизъм). Признаците и симптомите могат да включват:

- остра гръдна болка;
- задух;
- ускорено дишане;
- болка в крака;
- оток на ръцете и дланите или на краката и стъпалата.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Votrient може да предизвика образуването на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове на бъбреците и мозъка, придружено от намаляване на броя на червените кръвни клетки и клетките, участващи в кръвосъсирването (тромботична микроангиопатия - ТМА). Признаците и симптомите могат да включват:

- лесно получаване на синини;
- високо кръвно налягане;
- висока температура;
- обърканост;
- замаяност;
- гърчове (припадъци);
- понижено отделяне на урина.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Инфекции

Инфекциите, възникващи по време на приема на **Votrient** е възможно да станат сериозни.

Симптомите на инфекциите могат да включват:

- висока температура;
- грипopodobни симптоми като кашлица, умора и болки по тялото, които не отминават;
- задух и/или хрипове;
- болка при уриниране;
- порязвания, ожулвания или рани, които са зачервени, топли, оточни или болезнени.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Възпаление на белите дробове

Votrient в редки случаи може да причини възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест, пневмонит), което при някои хора може да доведе до смърт. Симптомите включват задух или кашлица, които не отминават. Докато приемате **Votrient**, ще бъдете преглеждани за проблеми с белите дробове.

Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от тези симптоми.

Проблеми с щитовидната жлеза

Votrient може да понижи нивата на щитовидните хормони, произвеждани от Вашия организъм. Това може да доведе до повишаване на телглото и умора. Докато сте на лечение с **Votrient**, ще бъдат изследвани нивата на щитовидните хормони. **Информирайте Вашия лекар**, ако забележите значимо наддаване на телгло или умора.

Замъглено или нарушено зрение

Votrient може да причини отделяне или разкъсване на вътрешната обвивка на окото (отлепване или разкъсване на ретината). Това може да доведе до замъглено или нарушено зрение.

Уведомете Вашия лекар, ако забележите някаква промяна във Вашето зрение.

Възможни нежелани реакции (включително възможни сериозни нежелани реакции в съответната категория по честота).

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- високо кръвно налягане;
- диария;
- гадене или повръщане;
- стомашна болка;
- загуба на апетит;
- загуба на телгло;
- нарушаване на вкуса или загуба на вкуса;
- възпаление на устата;
- главоболие;
- туморна болка;

- липса на енергия, усещане за слабост или умора;
- промени в цвета на косата;
- необичайна загуба или изтъняване на косата;
- загуба на кожен пигмент;
- кожен обрив, възможно е да включва излющване на кожата;
- зачервяване и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от тези нежелани реакции започне да Ви безпокои.

Много чести нежелани реакции, които могат да се наблюдават в кръвните изследвания или изследванията на урината:

- повишаване на чернодробните ензими;
- понижаване на албумина в кръвта;
- белтък в урината;
- понижаване на броя на тромбоцитите в кръвта (клетки, които спомагат за съсирването на кръвта);
- понижаване на броя на белите кръвни клетки.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- лошо храносмилане, подуване, газове;
- кървене от носа;
- сухота в устата или афти в устата;
- инфекции;
- необичайна сънливост;
- трудно заспиване;
- гръдна болка, задух, болка в краката и подуване на краката/стъпалата. Това може да са признаци за кръвен съсирек във Вашето тяло (тромбоемболизъм). Ако съсирекът се откъсне, той може да достигне до белите Ви дробове, което може да е животозастрашаващо или дори с фатален край;
- сърцето става по-малко ефективно при изпомпване на кръв към тялото (сърдечна дисфункция);
- бавен сърдечен ритъм;
- кървене в устата, ректума или белите дробове;
- замаяност;
- замъглено зрение;
- горещи вълни;
- подуване, причинено от задържане на течност в лицето, ръцете, глезените, ходилата или клепачите;
- мравучкане, слабост или изтръпване на дланите, ръцете, краката или стъпалата;
- кожни нарушения, зачервяване, сърбеж, суха кожа;
- нарушения на ноктите;
- кожно усещане за парене, боцкане, сърбеж или мравучкане;
- усещане за студ, с треперене;
- прекомерно потене;
- дехидратация;
- мускулна болка, ставна болка, болка в сухожилията или гръдна болка, мускулни спазми;
- дрезгав глас;
- задух;
- кашлица;
- кашляне на кръв;
- хълцане;
- събиране на въздух между белия дроб и гръдната стена, което често е причина за задух (пневмоторакс).

Уведомете Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от тези нежелани реакции стане обезпокоителна.

Чести нежелани реакции, които могат да се наблюдават в кръвните изследвания или изследванията на урината:

- понижена функция на щитовидната жлеза;
- отклонения в чернодробната функция;
- повишаване на билирубина (вещество, което се произвежда в черния дроб);
- повишаване на липазата (ензим, който участва в храносмилането);
- повишаване на креатинина (вещество, което се произвежда в мускулите);
- промени в нивата на различни други химични вещества/ензими в кръвта. Вашият лекар ще Ви информира за резултатите от кръвните изследвания.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- инсулт;
- временно намаляване на кръвооросването на мозъка (транзиторна исхемична атака);
- прекъсване на кръвооросването на част от сърцето или сърдечен удар (миокарден инфаркт);
- кръвни съсиреци, придружени с намаляване на червените кръвни клетки и клетките, участващи в кръвосъсирването (тромботична микроангиопатия – ТМА). Тези кръвни съсиреци могат да увредят органи като мозъка и бъбреците;
- повишаване на броя на червените кръвни клетки;
- внезапен задух, особено когато е придружен от остра болка в гърдите и/или учестено дишане (белодробен емболизъм);
- тежко кървене в храносмилателната система (като стомах, хранопровод или черва), или в бъбреците, влагалището или мозъка;
- нарушение на сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала);
- пробив (перфорация) на стомаха или червата;
- образуване на неестествени проходи между различни участъци на червата (фистула);
- тежки или нередовни менструални цикли;
- внезапно остро повишаване на кръвното налягане (хипертензивна криза);
- възпаление на панкреаса (панкреатит);
- възпален, неправилно функциониращ или увреден черен дроб;
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница);
- възпаление на коремницата (перитонит);
- отделяне на течен секрет от носа;
- обриви, които могат да са сърбящи или възпалени (плоски или надигнати пъпки или мехури);
- чести изхождания;
- повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина;
- намалена сетивност на кожата.

Редки нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- възпаление на белите дробове (пневмонит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Votrient

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност („Годен до:“), отбелязан върху бутилката и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Votrient

- Активното вещество е пазопаниб (като хидрохлорид).
Всяка таблетка Votrient 200 mg съдържа 200 mg пазопаниб.
Всяка таблетка Votrient 400 mg съдържа 400 mg пазопаниб.
- Другите съставки в таблетките от 200 mg и 400 mg са: хипромелоза, макрогол 400, магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, полисорбат 80, повидон (К30), натриев нишестен гликолат, титанов диоксид (E171). Таблетките от 200 mg съдържат също и червен железен оксид (E172).

Как изглежда Votrient и какво съдържа опаковката

Votrient 200 mg филмирани таблетки са с формата на капсула, розови, маркирани с „GS JT“ от едната страна. Те се доставят в бутилки по 30 или 90 таблетки.

Votrient 400 mg филмирани таблетки са с формата на капсула, бели, маркирани с „GS UHL“ от едната страна. Те се доставят в бутилки по 30 или 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Обединено кралство

Производител

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware,
Hertfordshire, SG12 0DJ, Обединено кралство.
Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Испания
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16
7SR, Обединено кралство
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за този лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.