

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Votrient 200 mg comprimate filmate
Votrient 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Votrient 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg pazopanib (sub formă de clorhidrat).

Votrient 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 400 mg pazopanib (sub formă de clorhidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Votrient 200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu formă de capsulă, de culoare roz, marcat cu GS JT pe una din fețe.

Votrient 400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat cu formă de capsulă, de culoare alb, marcat cu GS UHL pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom cu celule renale (CCR)

Votrient este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.

Sarcom de țesuturi moi (SȚM)

Votrient este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi (SȚM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Eficacitatea și siguranța au fost stabilite doar pentru anumite subtipuri histologice tumorale de SȚM (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Votrient trebuie inițiat doar de către medici cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Adulți

Doza recomandată de pazopanib pentru tratamentul CCR și SȚM este de 800 mg o dată pe zi.

Modificări ale dozei

Modificarea dozei (scădere sau creștere) se face progresiv, cu reduceri sau creșteri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse. Doza de pazopanib nu trebuie să depășească 800 mg.

Copii și adolescenți

Pazopanib nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, din cauza preocupărilor referitoare la siguranța legată de dezvoltarea și maturarea organelor (vezi pct. 4.4 și 5.3).

Siguranța și eficacitatea pazopanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. În general, în studiile cu pazopanib efectuate la pacienți cu CCR nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța administrării pazopanib la pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani comparativ cu pacienții mai tineri. Din experiența clinică nu s-au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici.

Insuficiență renală

Este puțin probabil ca insuficiența renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib, dată fiind excreția renală redusă a pazopanib și a metaboliților acestuia (vezi pct. 5.2). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Se recomandă precauție la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, întrucât nu există experiență privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienți.

Insuficiență hepatică

Recomandările de dozaj la pacienții cu insuficiență hepatică se bazează pe studiile de farmacocinetică pentru pazopanib la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2). Înaintea și în timpul tratamentului cu pazopanib, toți pacienții trebuie să efectueze teste pentru funcția hepatică pentru a determina dacă prezintă insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). Administrarea pazopanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată trebuie făcută cu precauție și sub monitorizarea atentă a tolerabilității. 800 mg pazopanib administrat o dată pe zi este doza recomandată la pacienții cu modificări ușoare ale testelor serice hepatice (definite fie ca valori normale ale bilirubinei și orice creștere a valorilor alaninaminotransferazei (ALT), fie ca o creștere a valorilor bilirubinei (>35% pentru bilirubina directă) de până la 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSN) independent de valorile ALT). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei >1,5 până la 3 x LSN independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Pazopanib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

Vezi pct. 4.4 pentru monitorizarea hepatică și modificarea dozelor la pacienții cu hepatotoxicitate indusă de medicament.

Mod de administrare

Pazopanib este pentru administrare orală. Acesta trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă (vezi pct. 5.2). Comprimatele filmate de Votrient trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

În cursul administrării pazopanib au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică (incluzând decese). Administrarea pazopanib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată se va face cu precauție și sub monitorizare atentă. 800 mg pazopanib administrat o dată pe zi este doza recomandată la pacienții cu modificări ușoare ale testelor serice hepatice (fie valori normale ale bilirubinei și orice creștere a valorilor ALT, fie o creștere a valorilor bilirubinei de până la 1,5 x LSN indiferent de valorile ALT). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (creștere a valorilor bilirubinei >1,5 până la 3 x LSN indiferent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 și 5.2). Pazopanib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT) (vezi pct. 4.2 și 5.2). Deși foarte variabilă, expunerea la o doză de 200 mg este redusă semnificativ la acești pacienți cu valori considerate insuficiente pentru a obține un efect relevant din punct de vedere clinic.

În studiile clinice cu pazopanib, au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT, aspartataminotransferaza [AST]) și ale bilirubinemiei (vezi pct. 4.8). În majoritatea cazurilor, au fost raportate creșteri izolate ale valorilor serice ale ALT și AST, care nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale concentrațiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline sau bilirubinei. Pacienții cu vârstă peste 60 de ani pot prezenta un risc mai mare de creștere a valorilor ALT moderată (>3 x LSN) până la severă (>8 x LSN). Pacienții care sunt purtători de alele HLA-B*57:01 prezintă, de asemenea, un risc crescut de creștere a valorilor ALT în asociere cu administrarea pazopanib. Trebuie monitorizată funcția hepatică la toți pacienții cărora li s-a administrat pazopanib, indiferent de genotip sau vârstă (vezi pct. 5.1).

Trebuie efectuate teste serice hepatice înaintea inițierii tratamentului cu pazopanib și la săptămânile 3, 5, 7 și 9, ulterior, la luna a 3-a și luna a 4-a, cu analize suplimentare conform indicațiilor clinice. Testarea periodică trebuie continuată și după luna a 4-a.

Vezi tabelul 1 pentru recomandări cu privire la modificarea dozelor la pacienții cu valori inițiale ale bilirubinei totale $\leq 1,5$ x LSN și cu AST și ALT ≤ 2 x LSN.

Tabelul 1 Modificarea dozei în cazul hepatotoxicității induse de medicament

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor >8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică de 400 mg zilnic și se vor efectua teste hepatice plasmatice săptămânale, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor >3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor >3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei >2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT >3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

Utilizarea concomitentă a pazopanib cu simvastatină mărește riscul de creștere a valorilor serice ale ALT (vezi pct. 4.5) și trebuie efectuată cu precauție și monitorizată strict.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu pazopanib, au apărut cazuri de hipertensiune arterială incluzând episoade hipertensive simptomatice recent diagnosticate (crize hipertensive). Tensiunea arterială trebuie să fie bine controlată înainte de inițierea tratamentului cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați pentru hipertensiune arterială în scurt timp după începerea tratamentului (nu mai mult de o săptămână după începerea tratamentului cu pazopanib) și frecvent ulterior, pentru a se asigura controlul tensiunii arteriale. Valori crescute ale tensiunii arteriale (tensiune sistolică ≥ 150 mm Hg sau tensiune diastolică ≥ 100 mm Hg) au apărut precoce în cursul tratamentului (aproximativ 40% dintre cazuri au apărut până la ziua 9 și aproximativ 90% dintre cazuri au apărut în primele 18 săptămâni). Tensiunea arterială trebuie monitorizată și controlată cu promptitudine, utilizând o combinație care constă din administrarea unei terapii antihipertensive și o modificare a dozei de pazopanib (întrerupere și reinițiere la o doză mai mică, pe baza evaluării clinice) (vezi pct. 4.2 și 4.8). Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt dacă există semne care indică o criză hipertensivă arterială sau dacă hipertensiunea arterială este severă și persistă în pofida terapiei antihipertensive și a scăderii dozei de pazopanib.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)/Sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR)

SEPR/SLPR a fost raportat în asociere cu administrarea de pazopanib. SEPR/SLPR se poate manifesta prin cefalee, hipertensiune arterială, convulsii, letargie, confuzie, cecitate și alte tulburări de vedere și neurologice și poate fi letal. Pacienții care dezvoltă SEPR/SLPR trebuie să oprească definitiv tratamentul cu pazopanib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

BPI, care poate fi letală, a fost raportată în asociere cu pazopanib (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome pulmonare care indică BPI/pneumonită și în cazul dezvoltării BPI sau a pneumonitei, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt.

Disfuncție cardiacă/Insuficiență cardiacă

Înainte de începerea tratamentului cu pazopanib la pacienții cu disfuncție cardiacă pre-existentă, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile utilizării pazopanib. Nu au fost studiate siguranța și farmacocinetica pazopanib la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă sau la cei cu o valoare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) mai mică decât valoarea normală.

În studiile clinice efectuate cu pazopanib, au apărut evenimente de disfuncție cardiacă, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (vezi pct. 4.8). Într-un studiu clinic randomizat care a comparat pazopanib și sunitinib în CCR (VEG108844), subiecților li s-a determinat FEVS la intrarea în studiu și ulterior acestuia. Disfuncția cardiacă a apărut la 13% (47/362) din subiecții din brațul cu pazopanib comparativ cu 11% (42/369) din subiecții din brațul cu sunitinib. Insuficiența cardiacă congestivă a fost observată la 0,5% dintre subiecții din fiecare braț de tratament. Insuficiența cardiacă congestivă a fost raportată la 3 pacienți din 240 (1%) în studiul SȚM de fază III VEG110727. La pacienții la care s-au făcut determinări ale FEVS după evaluarea valorii inițiale și ulterior acestuia au fost observate scăderi ale FEVS la 11% (15/140) în grupul cu administrare de pazopanib, comparativ cu 3% (1/39) în grupul cu administrare de placebo.

Factori de risc

Treisprezece din cei 15 pacienți din grupul cu pazopanib, incluși în studiul SȚM de fază III, au avut hipertensiune arterială simultană care ar fi putut agrava disfuncția cardiacă la pacienții care prezentau risc prin creșterea postsarcinii cardiace. La 99% dintre pacienții înrolați în studiul SȚM de fază III (243/246), incluzând cei 15 subiecți, s-a administrat antraciclina. Administrarea anterioară de antraciclina poate fi un factor de risc pentru disfuncția cardiacă.

Rezultat

Patru din cei 15 pacienți au prezentat recuperare totală (în limita a 5% din valoarea inițială) și 5 pacienți au prezentat recuperare parțială (în limitele normale, dar >5% sub valoarea inițială). Un pacient nu a recuperat, iar pentru ceilalți 5 pacienți nu au fost disponibile datele ulterioare.

Tratament

La pacienții cu scădere semnificativă a FEVS, oprirea administrării de pazopanib și/sau scăderea dozei trebuie realizate în asociere cu administrarea tratamentului pentru hipertensiune arterială (dacă este prezentă, a se consulta secțiunea de mai sus referitoare la avertismentul legat de hipertensiune arterială), conform indicațiilor clinice. Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru semnele clinice sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. La pacienții cu risc de disfuncție cardiacă se recomandă evaluarea inițială și periodică a FEVS.

Prelungire a intervalului QT și torsada vârfurilor

În studiile clinice cu pazopanib, au apărut cazuri de prelungire a intervalului QT și torsada a vârfurilor (vezi pct. 4.8). Pazopanib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu interval QT prelungit preexistent, la pacienții care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT, precum și la pacienții cu boală cardiacă relevantă, preexistentă. La inițierea tratamentului cu pazopanib și periodic după aceea se recomandă monitorizarea electrocardiogramelor și menținerea concentrațiilor plasmatice ale electrolitilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele valorilor normale.

Evenimente trombotice arteriale

În studiile clinice cu pazopanib, au fost observate cazuri de infarct miocardic, ischemie miocardică, accident vascular cerebral ischemic și accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu (vezi pct. 4.8). Au fost observate evenimente letale. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice. Pazopanib nu a fost studiat la pacienți care au avut un eveniment în ultimele 6 luni. Decizia terapeutică trebuie stabilită în funcție de evaluarea raportului beneficiu/risc al fiecărui pacient.

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice efectuate cu pazopanib, au apărut evenimente tromboembolice venoase, incluzând tromboză venoasă și embolie pulmonară letală. Deși au fost observate în ambele studii la pacienți cu CCR și SȚM, incidența acestora a fost mai mare în populația de pacienți cu SȚM (5%) decât în populația de pacienți cu CCR (2%).

Microangiopatie trombotică (MAT)

Microangiopatia trombotică (MAT) a fost raportată în studiile clinice efectuate cu pazopanib administrat în monoterapie, în asociere cu bevacizumab și în asociere cu topotecan (vezi pct. 4.8). Pacienții care dezvoltă MAT trebuie să oprească definitiv tratamentul cu pazopanib. S-a observat anularea efectelor MAT după oprirea tratamentului. Pazopanib nu este indicat pentru utilizare în asociere cu alte medicamente.

Evenimente hemoragice

În studiile clinice cu pazopanib au fost raportate evenimente hemoragice (vezi pct. 4.8). Au apărut evenimente hemoragice letale. Pazopanib nu a fost studiat la pacienții care au antecedente de hemoptizie, hemoragie cerebrală sau hemoragie gastrointestinală semnificativă din punct de vedere clinic, în ultimele 6 luni. Pazopanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc de hemoragie semnificativ crescut.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii VEGF la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării pazopanib, acest risc trebuie luat în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Perforații și fistule gastrointestinale (GI)

În studiile clinice cu pazopanib, au existat cazuri de perforații sau fistule GI (vezi pct. 4.8). Au apărut evenimente de perforații letale. Pazopanib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc de perforații sau fistule GI.

Vindecare a leziunilor

Nu s-au realizat studii formale privind efectul pazopanib asupra vindecării leziunilor. Întrucât inhibitorii factorului de creștere a endoteliului vascular (VEGF) pot afecta procesul de vindecare a leziunilor, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor. Pazopanib trebuie întrerupt la pacienții cu plăgi dehiscente.

Hipotiroidism

În studiile clinice cu pazopanib, au existat cazuri de hipotiroidism (vezi pct. 4.8). Se recomandă efectuarea unor teste de laborator ale funcției tiroidiene înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib. În cursul tratamentului cu pazopanib, toți pacienții trebuie supravegheați atent, în vederea depistării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană. Se recomandă monitorizarea paraclinică periodică a funcției tiroidiene și abordarea unor măsuri terapeutice, în conformitate cu practicile medicale standard.

Proteinurie

În studiile clinice cu pazopanib, au fost raportate cazuri de proteinurie. Se recomandă efectuarea sumarului de urină, la inițierea tratamentului și ulterior periodic, iar pacienții trebuie monitorizați pentru a depista agravarea proteinuriei. Pazopanib trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă sindrom nefrotic.

Sindromul lizei tumorale (SLT)

Apariția SLT, inclusiv SLT letal, a fost asociată cu utilizarea pazopanib (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă risc crescut de apariție a SLT sunt cei cu tumori cu creștere rapidă, încărcătură tumorală mare, disfuncție renală sau deshidratare. Înainte de inițierea tratamentului cu Votrient, trebuie avute în vedere măsuri preventive, cum sunt tratarea hiperuricemiei și hidratarea intravenoasă. Pacienții care prezintă risc trebuie atent monitorizați și tratați conform indicațiilor clinice.

Pneumotorax

În studiile clinice efectuate cu pazopanib în sarcomul de țesuturi moi în stadiu avansat, au apărut evenimente de pneumotorax (vezi pct. 4.8). Pacienții aflați în tratament cu pazopanib trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de pneumotorax.

Copii și adolescenți

Din cauza faptului că mecanismul de acțiune al pazopanib poate afecta sever dezvoltarea și maturarea organelor în timpul dezvoltării imediat postnatale la rozătoare (vezi pct. 5.3), pazopanib nu trebuie administrat la pacienții cu vârsta mai mică de 2 ani.

Infecții

Au fost raportate cazuri de infecții grave (însoțite sau nu de neutropenie), în unele cazuri cu efect letal.

Asociere cu alte terapii anti-neoplazice sistemice

Studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib în asociere cu un număr de alte terapii antineoplazice (inclusiv, de exemplu, pemetrexed, lapatinib sau pembrolizumab) au fost finalizate precoce din cauza îngrijorărilor legate de toxicitate crescută și/sau mortalitate și nu a fost stabilită o asociere de doze sigură și eficace în cadrul acestor scheme terapeutice.

Sarcină

Studiile pre-clinice efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă pazopanib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează tratament cu pazopanib, trebuie explicat pacientei riscul potențial asupra fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive sigure în timpul tratamentului cu pazopanib (vezi pct. 4.6).

Interacțiuni

Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, ai glicoproteinei P (P-gp) sau ai proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP) trebuie evitat, din cauza riscului de expunere crescută la pazopanib (vezi pct. 4.5). În cazul administrării concomitente, se va lua în considerare alegerea unor medicamente alternative, fără sau cu potențial minim de inhibare a CYP3A4, P-gp sau BCRP.

Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4 trebuie evitat, din cauza riscului de expunere scăzută la pazopanib (vezi pct. 4.5).

Au fost observate cazuri de hiperglicemie în timpul tratamentului concomitent cu ketoconazol.

Administrarea concomitentă de pazopanib și substrate pentru uridin difosfat glucuronil-transferaza 1A1 (UGT1A1) (de exemplu irinotecan) se va realiza cu prudență, întrucât pazopanib este un inhibitor al UGT1A1 (vezi pct. 4.5).

Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra pazopanib

Studiile *in vitro* au sugerat că metabolizarea pe calea oxidativă a pazopanib la nivelul microzomilor hepatici umani este mediată în principal de CYP3A4, contribuțiile CYP1A2 și CYP2C8 fiind minore. Drept urmare, inhibitorii și inductorii CYP3A4 pot influența metabolizarea pazopanib.

Inhibitorii CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib este un substrat pentru CYP3A4, P-gp și BCRP.

Administrarea concomitentă a pazopanib (400 mg administrat în doză unică zilnică) cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp, și anume ketoconazol (400 mg administrat în doză unică zilnică) timp de 5 zile consecutive, a determinat creșterea cu 66% și, respectiv, 45% a valorilor $ASC_{(0-24)}$ medii și C_{max} pentru pazopanib, comparativ cu administrarea în monoterapie a pazopanib (400 mg în doză unică zilnică, administrat timp de 7 zile). Compararea parametrilor farmacocinetici dintre valorile C_{max} pentru pazopanib (valori medii cuprinse între 27,5 și 58,1 $\mu\text{g/ml}$) și valorile $ASC_{(0-24)}$ (valori medii cuprinse între 48,7 și 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$) după administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib și după administrarea a 400 mg pazopanib concomitent cu 400 mg ketoconazol (C_{max} medie 59,2 $\mu\text{g/ml}$, $ASC_{(0-24)}$ medie 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$) a arătat că, în prezența unui inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp, o reducere a dozei la 400 mg pazopanib în doză unică zilnică va duce, la majoritatea pacienților, la o expunere sistemică similară celei observate după administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib în doză unică zilnică. Cu toate acestea, unii dintre pacienți pot prezenta expunere sistemică mai mare la pazopanib decât cea care a fost observată după administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib.

Administrarea pazopanib concomitent cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, claritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol) poate crește concentrațiile plasmatice ale pazopanib. Sucul de grapefruit conține un inhibitor al CYP3A4 și, de asemenea, poate crește concentrațiile plasmatice ale pazopanib.

Administrarea concomitentă a 1500 mg lapatinib (substrat pentru și inhibitor slab al CYP3A4 și P-gp și inhibitor puternic al BCRP) cu 800 mg pazopanib a determinat o creștere cu aproximativ 50 până la 60% a valorilor $ASC_{(0-24)}$ medii și C_{max} pentru pazopanib, comparativ cu administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib. Inhibarea P-gp și/sau a BCRP indusă de către lapatinib a contribuit, probabil, la expunerea crescută la pazopanib.

Administrarea concomitentă de pazopanib cu un inhibitor al CYP3A4, P-gp și BCRP, cum este lapatinib, va determina o creștere a concentrațiilor plasmatice de pazopanib. Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai P-gp sau BCRP poate, de asemenea, influența expunerea la pazopanib și distribuția acestuia, incluzând distribuția la nivelul sistemului nervos central (SNC).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de pazopanib cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (vezi pct. 4.4). În cazul în care nu este disponibilă nicio alternativă la un inhibitor puternic al CYP3A4, acceptabilă din punct de vedere medical, în timpul administrării concomitente doza de pazopanib trebuie redusă la 400 mg zilnic. În astfel de cazuri, trebuie acordată atenție deosebită reacțiilor adverse la medicament și poate fi luată în considerare reducerea ulterioară a dozei, dacă sunt observate reacții adverse posibil asociate medicamentului.

Asocierea cu inhibitori puternici ai P-gp sau BCRP trebuie evitată, sau în cazul administrării concomitente, se recomandă alegerea unui medicament alternativ, fără sau cu potențial minim de inhibare a P-gp sau BCRP.

Inductori CYP3A4, P-gp, BCRP

Inductori CYP3A4, cum este rifampicina, pot scădea concentrațiile plasmatice de pazopanib. Administrarea concomitentă a pazopanib cu inductori puternici ai P-gp sau BCRP poate influența expunerea la pazopanib și distribuția acestuia, incluzând distribuția la nivelul SNC. În cazul administrării concomitente, se recomandă alegerea unui medicament alternativ, fără sau cu potențial minim de inducție enzimatică sau a transportorilor.

Efectele pazopanib asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că pazopanib inhibă enzimele CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2E1. La om, inducția potențială a CYP3A4 uman a fost demonstrată printr-o metodă PXR *in vitro*. Studiile de farmacologie clinică, în cadrul cărora s-a administrat o doză de pazopanib de 800 mg o dată pe zi, au demonstrat că pazopanib nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii cafeinei (substrat standard pentru CYP1A2), warfarinei (substrat standard pentru CYP2C9) sau omeprazolului (substrat standard pentru CYP2C19) la pacienții cu neoplasm. Pazopanib a determinat o creștere de aproximativ 30% ale ASC medii și C_{max} ale midazolamului (substrat standard pentru CYP3A4) și creșteri de 33% până la 64% ale raportului dintre concentrațiile dextrometofan și dextrofan din urină, după administrarea orală a dextrometofanului (substrat standard pentru CYP2D6). Administrarea de pazopanib în doză de 800 mg o dată pe zi concomitent cu paclitaxel în doză de 80 mg/m² (substrat pentru CYP3A4 și CYP2C8) o dată pe săptămână a determinat o creștere medie de 26% a ASC , respectiv o creștere medie de 31% a C_{max} ale paclitaxelului.

Pe baza CI_{50} *in vitro* și a valorilor plasmatice *in vivo* ale C_{max} , metaboliții pazopanib GSK1268992 și GSK1268997 pot contribui la efectul inhibitor net al pazopanibului asupra BCRP. Mai mult, nu poate fi exclusă inhibarea BCRP și P-gp de către pazopanib la nivelul tractului gastrointestinal. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a pazopanib cu alte substraturi ale BCRP și P-gp administrate oral.

In vitro, pazopanib a inhibat polipeptidul uman transportor al anionilor organici (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1). Nu poate fi exclusă posibilitatea ca pazopanib să influențeze farmacocinetica substraturilor OATP1B1 (de exemplu statine, vezi mai jos „Efectele utilizării concomitente a pazopanib cu simvastatină”).

In vitro, pazopanib este un inhibitor al enzimei uridin difosfat glucuronil-transferaza 1A1 (UGT1A1). Metabolitul activ al irinotecan, SN-38, este un substrat pentru OATP1B1 și UGT1A1. Administrarea concomitentă de pazopanib în doză unică zilnică de 400 mg cu cetuximab 250 mg/m² și irinotecan 150 mg/m² a determinat o creștere de aproximativ 20% a expunerii sistemice la SN-38. Este posibil ca pazopanib să aibă un efect mai puternic asupra expunerii la SN-38 la pacienții cu polimorfism UGT1A1*28 comparativ cu pacienții cu alelele de tip sălbatic. Cu toate acestea, genotipul UGT1A1 nu a indicat întotdeauna efectul pazopanib asupra expunerii la SN-38. Trebuie manifestată precauție la administrarea concomitentă a pazopanib cu substraturi ale UGT1A1.

Efectele utilizării concomitente a pazopanib cu simvastatină

Utilizarea concomitentă a pazopanib cu simvastatină mărește incidența de creștere a valorilor serice ale ALT. Rezultatele obținute dintr-o meta-analiză care a utilizat date cumulate din studiile clinice cu pazopanib au arătat că o valoare serică a ALT >3 x LSN a fost raportată la 126/895 (14%) dintre pacienții care nu au utilizat statine, comparativ cu 11/41 (27%) dintre pacienții care au utilizat concomitent simvastatină (p=0,038). Dacă un pacient cărui i se administrează concomitent simvastatină prezintă creșteri ale valorilor serice ale ALT, trebuie urmate recomandările referitoare la dozele de pazopanib și trebuie întreruptă administrarea simvastatinei (vezi pct. 4.4). În plus, utilizarea concomitentă a pazopanib cu alte statine trebuie realizată cu precauție, pentru că datele disponibile sunt insuficiente pentru a evalua impactul acestora asupra valorilor serice ale ALT. Nu poate fi exclus faptul că pazopanib să influențeze farmacocinetica altor statine (de exemplu atorvastatină, fluvastatină, pravastatină, rosuvastatină).

Efecte ale alimentelor asupra pazopanib

Administrarea pazopanib cu alimente bogate sau sărace în grăsimi determină creșterea de aproximativ 2 ori a ASC și C_{max}. Drept urmare, pazopanib trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masă.

Medicamente care cresc pH-ul gastric

Administrarea concomitentă de pazopanib cu esomeprazol scade biodisponibilitatea pazopanibului cu aproximativ 40% (ASC și C_{max}) prin urmare, administrarea concomitentă a pazopanib cu medicamente care cresc pH-ul gastric trebuie evitată. Dacă din punct de vedere medical este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni (IPP) se recomandă ca doza de pazopanib să fie luată o dată pe zi, seara, pe stomacul gol, concomitent cu un IPP. Dacă din punct de vedere medical este necesară administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorilor H₂, pazopanib trebuie administrat pe stomacul gol, cu cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 10 ore după administrarea dozei de antagonist al receptorilor H₂. Pazopanib trebuie luat cu cel puțin o oră înainte și cel puțin 2 ore după administrarea antiacidelor cu durată scurtă de acțiune. Recomandările privind modul în care IPP-urile și antagoniștii receptorilor H₂ pot fi administrați concomitent cu alte medicamente se bazează pe considerații fiziologice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina/Contracepția la bărbați și femei

Nu există date adecvate privind utilizarea pazopanib la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Pazopanib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pazopanib. Dacă pazopanib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce se află sub tratament cu pazopanib, trebuie explicat pacientei riscul potențial pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minim 2 săptămâni după ultima doză de pazopanib și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienții de sex masculin (inclusiv cei care au efectuat vasectomie) trebuie să utilizeze prezervativul când întrețin relații sexuale în timpul tratamentului cu pazopanib și timp de minimum 2 săptămâni de la ultima doză de pazopanib pentru a evita posibila expunere la medicament a partenerelor lor gravide și a partenerelor lor de sex feminin aflate la vârstă fertilă.

Alăptarea

Siguranța utilizării pazopanib în timpul alăptării nu este cunoscută. Nu se cunoaște dacă pazopanib sau metabolizii săi se elimină în laptele uman. Nu există date cu privire la eliminarea pazopanib în lapte la animale. Un risc pentru sugarul alăptat nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu pazopanib.

Fertilitatea

Studiile la animale indică faptul că fertilitatea masculină și feminină pot fi influențate de tratamentul cu pazopanib (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Votrient nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pe baza proprietăților farmacologice ale pazopanib, nu se poate anticipa un efect negativ asupra acestor tipuri de activități. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la pazopanib trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfășura activități care necesită judecată, abilități motorii sau cognitive. Pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, dacă se simt amețiți, obosiți sau slăbiți.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Datele cumulate din studiul clinic pivot efectuat la pacienți cu CCR (VEG105192, n=290), studiul de extensie (VEG107769, n=71) și studiul clinic suport de fază II (VEG102616, n=225) și studiul deschis, de fază III, de non-inferioritate, randomizat, efectuat la grupuri paralele (VEG108844, n=557) au fost analizate în cadrul evaluării globale a siguranței și tolerabilității pazopanib (n total=1149) la subiecți cu CCR (vezi pct. 5.1).

Datele cumulate din studiul clinic pivot efectuat la pacienți cu SȚM (VEG110727, n=369) și din studiul clinic suport de fază II (VEG20002, n=142) au fost analizate în scopul evaluării globale a siguranței și tolerabilității pazopanib (populația totală pentru evaluarea siguranței n=382) la pacienții cu SȚM (vezi pct. 5.1).

Cele mai importante reacții adverse grave identificate în studiile clinice efectuate la pacienți cu CCR sau SȚM au fost accidentul vascular cerebral ischemic tranzitoriu, accidentul vascular cerebral ischemic, ischemia miocardică, disfuncția cardiacă, perforațiile și fistulele gastrointestinale, prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor și hemoragiile pulmonare, gastrointestinale și cerebrale, toate reacțiile adverse fiind raportate de <1% dintre pacienții tratați. Alte reacții adverse grave importante identificate în studiile clinice efectuate la pacienți cu SȚM au inclus evenimente tromboembolice venoase, disfuncție a ventriculului stâng și pneumotorax.

Evenimentele letale care au fost considerate a fi probabil corelate cu pazopanib au inclus hemoragii gastrointestinale, hemoragii pulmonare/hemoptizie, funcție hepatică anormală, perforație intestinală și accident vascular cerebral ischemic.

Cele mai frecvente reacții adverse (care au apărut la cel puțin 10% dintre pacienți), de orice grad, în studiile clinice efectuate la pacienți cu CCR și SȚM, au inclus: diaree, modificare a culorii părului, hipopigmentare cutanată, erupție exfoliativă, hipertensiune arterială, greață, cefalee, fatigabilitate, anorexie, vărsături, disgeuzie, stomatită, scădere ponderală, durere, creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei și creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei.

Reacțiile adverse induse de tratament, de toate gradele, care au fost raportate la subiecții cu CCR și SȚM sau în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență și grad de severitate. Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Categoriile au fost delimitate pe baza frecvențelor absolute din datele provenind din studii clinice. După punerea pe piață au fost evaluate, de asemenea, datele referitoare la siguranță și tolerabilitate provenite din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib precum și din raportările spontane. În cadrul fiecărei clase a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse cu aceeași frecvență sunt prezentate în ordine descrescătoare din punct de vedere al severității.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 2: Reacțiile adverse induse de tratament raportate în studiile CCR (n=1149) sau în timpul supravegherii după punerea pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență (toate gradele)	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradul 3 n (%)	Gradul 4 n (%)
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții (însoțite sau nu de neutropenie)†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
	Mai puțin frecvente	Infecții gingivale	1 (<1%)	0	0
		Peritonită	1 (<1%)	0	0
Neoplasme benigne, maligne și nespecifice (inclusiv chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Durere asociată formațiunii tumorale	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenie	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenie	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Policitemie	6 (0,03%)	1	0
	Rare	Microangiopatie trombotică (incluzând purpură trombotică trombocitopenică și sindrom hemolitic uremic) †	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidism	83 (7%)	1 (<1%)	0
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecvente	Hipofosfatemie	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deshidratare	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie	10 (<1%)	0	0
	Cu frecvență necunoscută	Sidromul lizei tumorale	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihiatrice	Frecvente	Insomnie	30 (3%)	0	0
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Cefalee	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Frecvente	Amețeli	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargie	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestezii	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Neuropatie senzitivă periferică	17 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie	8 (<1%)	0	0
		Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolență	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accident vascular cerebral	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Accident vascular cerebral ischemic	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Rare	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile / sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile [†]	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încețoșată	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Dezlipire de retină [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ruptură retiniană [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Decolorare a genelor	4 (<1%)	0	0

Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bradicardie	6 (<1%)	0	0
		Infarct miocardic	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfuncție cardiacă ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ischemie miocardică	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Frecvente	Bufeuri	16 (1%)	0	0
		Evenimente tromboembolice venoase ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Eritem facial	12 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Puseu de hipertensiune arterială	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemoragii	1 (<1%)	0	0
	Rare	Anevrisme și disecții arteriale [†]	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Disfonie	48 (4%)	0	0
		Dispnee	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Hemoptizie	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Rinoree	8 (<1%)	0	0
		Hemoragie pulmonară	2 (<1%)	0	0
		Pneumotorax	1 (<1%)	0	0
	Rare	Boală pulmonară interstițială/ pneumonită [†]	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Greață	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vărsături	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Durere abdominală ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Frecvente	Stomatită	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dispepsie	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulență	43 (4%)	0	0
		Distensie abdominală	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Ulcerații la nivelul cavității bucale	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Xerostomie	27 (2%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Pancreatită	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Hemoragie rectală	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematochezie	6 (<1%)	0	0
		Hemoragie gastro-intestinală	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melenă	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accelerare a tranzitului intestinal	3 (<1%)	0	0
		Hemoragie retroperitoneală	2 (<1%)	0	0
		Perforație a colonului	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemoragie a cavității bucale	2 (<1%)	0	0
		Hemoragie digestivă superioară	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fistule enterocutate	1 (<1%)	0	0
		Hematemeză	1 (<1%)	0	0
		Sângerare hemoroidală	1 (<1%)	0	0
		Perforație a ileonului	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hemoragie esofagiană	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hemoragie retroperitoneală	1 (<1%)	0	0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Funcție hepatică anormală	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicitate	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Mai puțin frecvente	Icter	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Afectare hepatică datorată medicamentului	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insuficiență hepatică†	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Modificare a culorii părului	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecie	130 (11%)	0	0
		Erupție cutanată tranzitorie	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frecvente	Hipopigmentare cutanată	52 (5%)	0	0
		Xerodermie	50 (4%)	0	0
		Prurit	29 (3%)	0	0
		Eritem	25 (2%)	0	0
		Depigmentare cutanată	20 (2%)	0	0
		Hiperhidroză	17 (1%)	0	0
		Hiperkeratoză	17 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale unghiilor	11 (<1%)	0	0
		Exfoliere cutanată	10 (<1%)	0	0
		Reacție de fotosensibilitate	7 (<1%)	0	0
		Erupție eritematoasă	6 (<1%)	0	0
		Afecțiuni ale pielii	5 (<1%)	0	0
		Erupție maculară	4 (<1%)	0	0
		Erupție pruriginoasă	3 (<1%)	0	0
		Erupție veziculară	3 (<1%)	0	0
		Prurit generalizat	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupție generalizată	2 (<1%)	0	0
		Erupție papuloasă	2 (<1%)	0	0
		Eritem plantar	1 (<1%)	0	0
		Ulcerăție cutanată†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artalgie	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mialgie	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Crampe musculare	25 (2%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Dureri musculo-scheletice	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Proteinurie	135 (12%)	32 (3%)	0
	Mai puțin frecvente	Sângerare la nivelul căilor urinare	1 (<1%)	0	0
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Menoragie	3 (<1%)	0	0
		Sângerări vaginale	3 (<1%)	0	0
		Metroragie	1 (<1%)	0	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frecvente	Inflamație a mucoaselor	86 (7%)	5 (<1%)	1 (<1%)
		Astenie	82 (7%)	20 (2%)	0
		Edeme ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Durere toracică	18(2%)	2 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Frisoane	4 (<1%)	0	0
		Tulburări ale mucoaselor	1 (<1%)	0	0

Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Frecvente	Scădere ponderală	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Creștere a bilirubinemiei	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Creștere a creatininemiei	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Creștere a lipazemiei	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Scădere a numărului de leucocite ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Creștere a concentrațiilor plasmatice ale TSH (hormon stimulant tiroidian)	36 (3%)	0	0
		Creștere a concentrațiilor plasmatice ale amilazei	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Creștere a concentrațiilor plasmatice ale gama-glutamil transferazei	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Creștere a tensiunii arteriale	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Creștere a uremiei	12 (<1%)	1 (<1%)	0
		Valori anormale ale testelor funcționale hepatice	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Scădere a valorilor glicemiei	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Valori anormale ale testelor funcționale tiroidiene	3 (<1%)	0	0
		Creștere a tensiunii arteriale diastolice	2 (<1%)	0	0
		Creștere a tensiunii arteriale sistolice	1 (<1%)	0	0

† Reacții adverse induse de tratament raportate după punerea pe piață (raportări spontane și reacții adverse grave din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib).

* Reacție adversă asociată cu tratamentul, raportată numai în perioada de după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Următorii termeni au fost reușiți:

^a Durere abdominală, durere abdominală superioară și durere abdominală inferioară

^b Edeme, edeme periferice, edeme palpebrale, edeme localizate și edem facial

^c Disgeuzie, ageuzie și hipogeuzie

^d Scădere a numărului de leucocite, scădere a numărului de neutrofile și scădere a numărului de leucocite

^e Scădere a apetitului alimentar și anorexie

^f Evenimente de disfuncție cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie restrictivă.

^g Evenimente tromboembolice venoase, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboză

Neutropenia, trombocitopenia și sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară au fost observate mai frecvent la pacienții de origine est asiatică.

Tabelul 3: Reacțiile adverse induse de tratament raportate în studiile SȚM (n=382) sau pe durata perioadei de după punere pe piață

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență (toate gradele)	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradul 3 n (%)	Gradul 4 n (%)
Infecții și infestări	Frecvente	Infecție gingivală	4 (1%)	0	0
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Foarte frecvente	Dureri datorate tumorii	121 (32%)	32 (8%)	0
Tulburări hematologice și limfatice^f	Foarte frecvente	Leucopenie	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenie	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenie	79 (33%)	10 (4%)	0
	Mai puțin frecvente	Microangiopatia trombotică (incluzând purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic uremic)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidism	18 (5%)	0	0
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar	108 (28%)	12 (3%)	0
		Scăderea valorilor albuminei serice ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Deshidratare	4 (1%)	2 (1%)	0
	Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie	1 (<1%)	0	0
	Cu frecvență necunoscută	Sindromul lizei tumorale	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie	5 (1%)	1 (<1%)	0
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie	79 (21%)	0	0
		Cefalee	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Neuropatie senzitivă periferică	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Amețeli	15 (4%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Somnolență	3 (<1%)	0	0
		Parestezii	1 (<1%)	0	0
		Infarct cerebral	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Tulburări oculare	Frecvente	Încețoșarea vederii	15 (4%)	0	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Disfuncție cardiacă ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfuncție a ventriculului stâng	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradycardie	4 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic	1 (<1%)	0	0
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială	152 (40%)	26 (7%)	0
	Frecvente	Evenimente tromboembolice venoase ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Bufeuri	12 (3%)	0	0
		Eritem facial	4 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Hemoragii	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Rare	Anevrisme și disecții arteriale	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Disfonie	20 (5%)	0	0
		Dispnee	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Tuse	12 (3%)	0	0
		Pneumotorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Sughituri	4 (1%)	0	0
		Hemoragie pulmonară	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Dureri orofaringiene	3 (<1%)	0	0
		Hemoragie bronșică	2 (<1%)	0	0
		Rinoree	1 (<1%)	0	0
		Hemoptizie	1 (<1%)	0	0
	Rare	Boală pulmonară interstițială/ pneumonită†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	174 (46%)	17 (4%)	0
		Greață	167 (44%)	8 (2%)	0
		Vărsături	96 (25%)	7 (2%)	0
		Durere abdominală ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatită	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Frecvente	Distensie abdominală	16 (4%)	2 (1%)	0
		Xerostomie	14 (4%)	0	0
		Dispepsie	12 (3%)	0	0
		Hemoragie la nivelul cavității bucale	5 (1%)	0	0
		Flatulență	5 (1%)	0	0
		Hemoragie anală	4 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală	2 (<1%)	0	0
		Hemoragie rectală	2 (<1%)	0	0
		Fistule enterocutanate	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemoragie gastrică	1 (<1%)	0	0
		Melenă	2 (<1%)	0	0
		Hemoragie esofagiană	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonită	1 (<1%)	0	0
		Hemoragie retroperitoneală	1 (<1%)	0	0
		Hemoragie digestivă superioară	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Perforație a ileonului	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Funcție hepatică anormală	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Modificare a culorii părului	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentare cutanată	80 (21%)	0	0
		Erupție exfoliativă	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Alopecie	30 (8%)	0	0
		Afecțiuni ale pielii ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Xerodermie	21 (5%)	0	0
		Hiperhidroză	18 (5%)	0	0
		Modificări unghiale	13 (3%)	0	0
		Prurit	11 (3%)	0	0
		Eritem	4 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Ulcere cutanate	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupție cutanată tranzitorie	1 (<1%)	0	0
		Erupție papuloasă	1 (<1%)	0	0
		Reacție de fotosensibilitate	1 (<1%)	0	0
		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	2 (<1%)	0	0
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri musculo-scheletice	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgie	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Crampe musculare	8 (2%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Artralgie	2 (<1%)	0	0
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Proteinurie	2 (<1%)	0	0
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Hemoragii vaginale	3 (<1%)	0	0
		Menoragie	1 (<1%)	0	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Frecvente	Edeme ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Durere toracică	12 (3%)	4 (1%)	0
		Frisoane	10 (3%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Infecție a mucoaselor ^e	1 (<1%)	0	0
		Astenie	1 (<1%)	0	0

Investigații diagnostice^h	Foarte frecvente	Scădere ponderală	86 (23%)	5 (1%)	0
	Frecvente	Modificări la examinarea urechii, nasului și gâtului ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Creștere a concentrației plasmatice a alanin aminotransferazei	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Valori anormale ale colesterolului sanguin	6 (2%)	0	0
		Creștere a concentrațiilor plasmatice a aspartat aminotransferazei	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Creștere a concentrațiilor plasmatice ale gama-glutamil transferazei	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Mai puțin frecvente	Creștere a bilirubinemiei serice	2 (<1%)	0	0
		Aspartat aminotransferază	2 (<1%)	0	2 (<1 %)
		Alanin aminotransferază	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Scădere a numărului de trombocite	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	2 (<1%)	1 (< 1%)	0

† Reacții adverse induse de tratament raportate după punerea pe piață (raportări spontane și reacții adverse grave din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib).

* Reacție adversă asociată cu tratamentul, raportată numai în perioada de după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Următorii termeni au fost reușiți:

^a Durere abdominală, durere în etajul abdominal superior și durere gastrointestinală

^b Edeme, edeme periferice, edeme palpebrale

^c Majoritatea acestor cazuri au fost sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară

^d Evenimente tromboembolice venoase – includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboză

^e Majoritatea acestor cazuri descriu mucozita

^f Frecvența se bazează pe rezultatele de laborator din studiul VEG110727 (N=240). Acestea au fost raportate de către investigatori ca evenimente adverse mai puțin frecvente decât cele determinate ca rezultate de laborator.

^g Evenimente de disfuncție cardiacă – includ disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie restrictivă.

^h Frecvența se bazează pe evenimente adverse raportate de către investigatori. Valorile anormale de laborator au fost raportate ca evenimente adverse mai puțin frecvente decât cele determinate ca rezultate de laborator.

Neutropenia, trombocitopenia și sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară au fost observate mai frecvent la pacienții de origine est asiatică.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți a fost similar celui raportat la administrarea pazopanib la adulți în indicațiile aprobate pe baza datelor provenite de la 44 pacienți copii și adolescenți din studiul de fază 1 ADVL0815 și de la 57 pacienți copii și adolescenți din studiul de fază 2 PZP034X2203 (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Dozele de pazopanib de până la 2000 mg au fost evaluate în studii clinice. Au fost observate oboseală de Grad 3 (toxicitate care limitează doza) și hipertensiune arterială de Grad 3 la 1 din 3 pacienți la care s-au administrat zilnic 2000 mg și, respectiv 1000 mg.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu pazopanib, iar tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, alți inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EX03

Mecanism de acțiune

În cazul administrării orale, pazopanib este un inhibitor puternic al mai multor receptori de tip tirozin-kinază (TK), al factorului de creștere endotelial vascular VEGFR-1, -2 și -3, al factorului de creștere derivat din trombocite (*platelet-derived growth factor*, PDGFR)- α și - β și al receptorului factorului celulelor stem (c-KIT), cu valori ale CI_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 și respectiv 74 nM. În studiile preclinice, pazopanib a determinat, dependent de doză, auto-fosforilarea indusă de ligand a receptorilor pentru VEGFR-2, c-Kit și PDGFR- β intracelular. *In vivo*, pazopanib a determinat inhibarea fosforilării VEGFR-2 induse de VEGF în plămânii de șoarece, angiogeneza la diferite modele animale și creșterea a multiple xenogrefe umane la șoareci.

Farmacogenomică

Într-o analiză de farmacogenetică a datelor provenite din 31 studii clinice cu pazopanib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente, au apărut creșteri ale ALT de peste 5 x LSN (NCI CTC Grad 3) la 19% dintre purtătorii de alele HLA-B*57:01 și la 10% dintre nepurtători. În acest set de date, 133/2235 (6%) dintre pacienți au fost purtători ai alelei HLA-B*57:01 (vezi pct. 4.4).

Studii clinice

Carcinom cu celule renale (CCR)

Siguranța și eficacitatea clinică a pazopanib în CCR au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric. Pacienții (n=435) cu CCR avansat localizat și/sau metastazat au fost randomizați pentru a li se administra pazopanib 800 mg o dată pe zi sau placebo. Criteriul principal al studiului a fost acela de a evalua și compara cele două brațe de tratament, din punct de vedere al supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP), iar cel mai important criteriu final secundar de evaluare a fost supraviețuirea generală (SG). Celelalte criterii au fost evaluarea ratei totale de răspuns și a duratei răspunsului.

Din cei 435 de pacienți înrolați în acest studiu, 233 nu mai utilizaseră anterior tratament (pacienți naivi), iar 202 au fost pacienți la care s-a administrat anterior o terapie pe bază de IL-2 sau INF α . Scorul de performanță (ECOG) a fost similar între grupurile la care s-a administrat pazopanib și placebo (ECOG 0: 42% comparativ cu 41%, ECOG 1: 58% comparativ cu 59%). Majoritatea pacienților au avut factori de prognostic MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer favorabili (39%) sau intermediari (54%). Din punct de vedere histologic, toți pacienții au prezentat celule clare sau predominant celule clare. Aproximativ jumătate din pacienți au avut 3 sau mai multe organe afectate de boală și majoritatea pacienților au avut plămânul (74%) și/sau ganglionii limfatici (54%) ca localizare a metastazelor la includerea în studiu.

Un procent similar de pacienți din fiecare braț au fost naivi terapeutic și tratați anterior cu citokine (53% și 47% în brațul de tratament cu pazopanib, 54% și 46% în brațul la care s-a administrat placebo). În subgrupul tratat anterior cu citokine, majoritatea pacienților (75%) utilizaseră tratament pe bază de interferon.

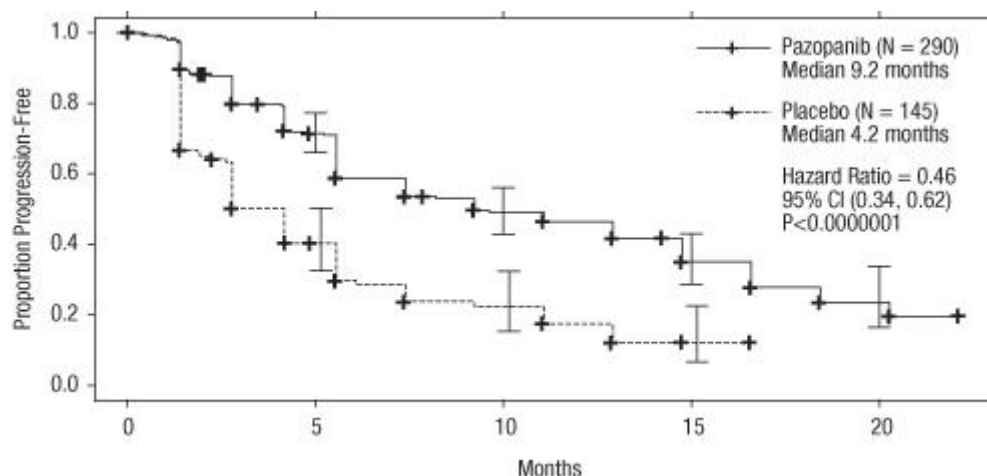
Procente similare de pacienți din fiecare braț au fost nefrectomizați anterior (89% în grupul de tratament cu pazopanib, respectiv 88% în grupul la care s-a administrat placebo) și/sau au efectuat anterior radioterapie (22% în grupul de tratament cu pazopanib, respectiv 15% în grupul la care s-a administrat placebo).

Analiza principală a criteriului final principal de evaluare, SFP, se bazează pe aprecierea stadiului bolii prin evaluarea radiologică independentă a întregii populații incluse în studiu (pacienți naivi la tratament și pacienți tratați anterior cu citokine).

Tabel 4: Rezultatele totale de eficacitate în CCR obținute în urma evaluării independente (VEG105192)

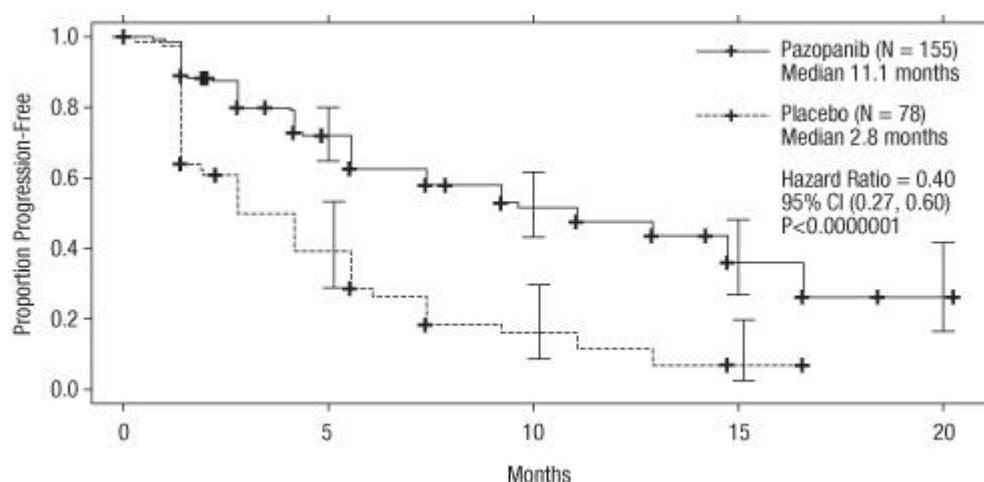
Criterii finale de evaluare / Populația inclusă în studii	Pazopanib	Placebo	RR (ÎI 95%)	Valoarea p (unidirecțională)
SFP				
ITT total*	n=290	n=145		
Mediana (luni)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Rata de răspuns % (ÎI 95%)	n=290 30 (25,1, 35,6)	n=145 3 (0,5, 6,4)	—	<0,001
RR=risc relativ; ITT=populație în intenție de tratament; SFP=supraviețuirea fără progresie a bolii				
* - populația de pacienți naivi terapeutic și pacienți tratați anterior cu citokine.				

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu (pacienți naivi terapeutic și pacienți tratați anterior cu citokine) (VEG105192)



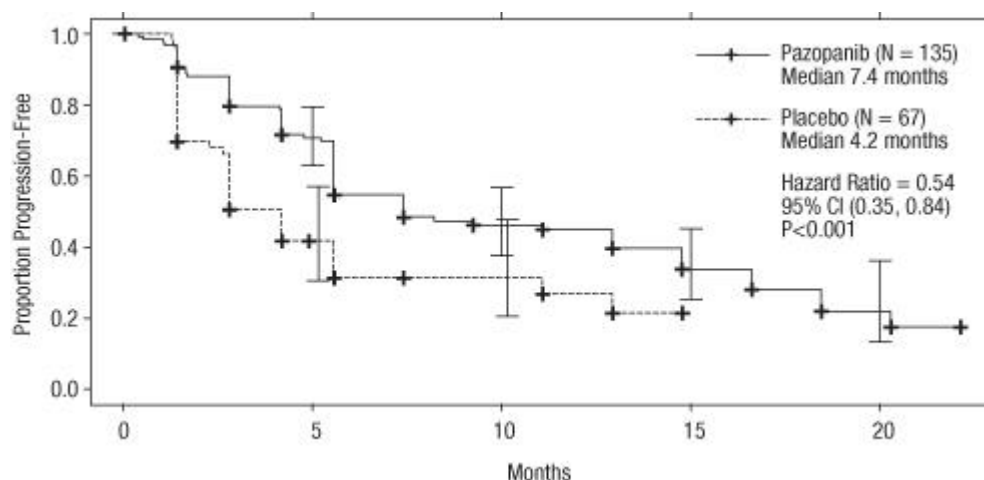
Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supraviețuirea fără progresie a bolii, Pazopanib — (N=290) Interval Median 9,2 luni; Placebo ----- (N=145) Interval Median 4,2 luni; Risc Relativ=0,46, ÎI 95% (0,34, 0,62), p<0,0000001

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente pentru populația de pacienți naivi terapeutic (VEG105192)



Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supraviețuirea fără progresie a bolii, Pazopanib — (N=155) Interval Median 11,1 luni; Placebo - - - - - (N=78) Interval Median 2,8 luni; Risc Relativ=0,40, Î 95% (0,27, 0,60), p<0,0000001

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente a populației de pacienți tratați anterior cu citokine (VEG105192)



Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supraviețuirea fără progresie a bolii, Pazopanib — (N=135) Interval Median 7,4 luni; Placebo - - - - - (N=67) Interval Median 4,2 luni; Risc Relativ=0,54, Î 95% (0,35, 0,84), p<0,001

Pentru pacienții care au răspuns la tratament, timpul median până la răspuns a fost de 11,9 săptămâni și durata mediană a răspunsului a fost de 58,7 săptămâni, conform evaluării independente (VEG105192).

Datele de supraviețuire totală mediană (ST) din analiza finală a supraviețuirii specificată în protocol au fost de 22,9 luni și de 20,5 luni [RR=0,91 (Î 95%: 0,71, 1,16; p=0,224)] pentru pacienții randomizați în grupurile de tratament cu pazopanib și, respectiv, cu administrare de placebo. Rezultatele ST sunt subiectul unei potențiale erori, din cauza faptului că la 54% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo li s-a administrat, de asemenea, pazopanib în extensia acestui studiu, ca urmare a progresiei bolii. La șaizeci și șase la sută dintre pacienții din grupul placebo li s-a administrat tratament post-studiu, comparativ cu procentul de 30% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat pazopanib.

Nu au fost observate diferențe statistice între grupurile de tratament, în ceea ce privește calitatea generală a vieții (*Global Quality of Life*), evaluată cu ajutorul EORTC QLQ-C30 și EuroQoL EQ-5D.

Într-un studiu de fază II, în care au fost înrolați 225 de pacienți cu carcinom renal cu recidivă locală sau metastaze, rata de răspuns obiectiv a fost de 35% și durata mediană a răspunsului a fost de 68 de săptămâni, conform evaluării independente. SFP mediană a fost de 11,9 luni.

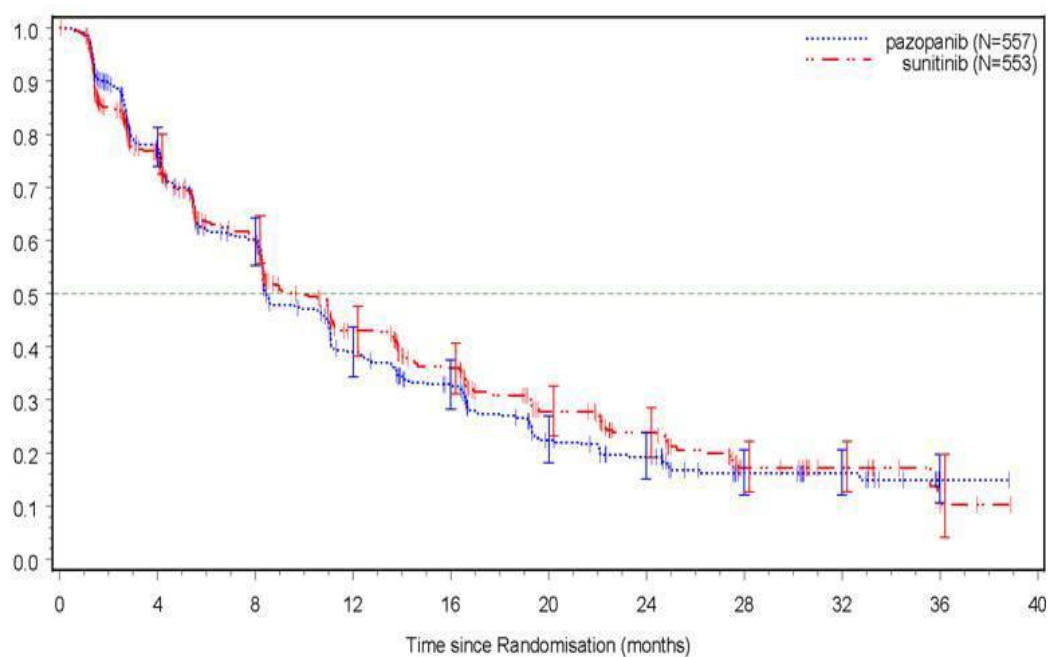
Siguranța, eficacitatea și calitatea vieții pacienților tratați cu pazopanib comparativ cu cei tratați cu sunitinib au fost evaluate într-un studiu de non-inferioritate de fază III, efectuat la grupuri paralele, deschis, randomizat (VEG108844). În studiul VEG108844, pacienții (N=1110) cu CCR localizat, în stadiu avansat și/sau metastazat cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic, au fost randomizați pentru a li se administra fie pazopanib 800 mg administrat continuu în doză zilnică unică, fie sunitinib 50 mg în doză zilnică unică în cicluri de dozare de câte 6 săptămâni, cu 4 săptămâni de tratament urmate de 2 săptămâni fără tratament. Obiectivul principal al studiului a fost acela de a evalua și compara SFP la pacienții tratați cu pazopanib versus cei tratați cu sunitinib. Caracteristicile demografice au fost similare în cele două grupe de tratament. Caracteristicile bolii la diagnosticarea inițială și la screening au fost echilibrate între cele două grupe de tratament, majoritatea pacienților au prezentat un diagnostic clar din punct de vedere histopatologic și stadiul IV de boală.

Studiul VEG108844 și-a atins obiectivul final al SFP și a demonstrat non-inferioritatea pazopanib față de sunitinib, limita superioară a ÎÎ 95% pentru risc relativ a fost inferioară limitei de 1,25 specificate în protocol pentru non-inferioritate. Rezultatele globale privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5: Rezultatele globale privind eficacitatea (VEG108844)

Obiectivul final de evaluare	Pazopanib N=557	Sunitinib N=553	RR (ÎÎ 95%)
SFP			
Total			
Mediana (luni)	8,4	9,5	1,047
(ÎÎ 95%)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Rata totală de supraviețuire			
Mediana (luni)	28,3	29,1	0,915 ^a
(ÎÎ 95%)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
RR=risc relativ; SFP=supraviețuirea fără progresie a bolii			
^a valoarea P=0,245 (2 părți).			

Figura 4: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu (VEG108844)



A fost efectuată o analiză SFP de subgrup pentru 20 de factori demografici și de prognostic. Intervalele de încredere de 95% pentru toate subgrupurile includ o rată de risc relativ de 1. În cele mai mici trei subgrupuri din cele 20, valoarea estimată a riscului relativ a depășit 1,25; de exemplu, la pacienții fără nefrectomie anterioară (n=186; RR=1,403; ÎÎ 95% (0,955; 2,061)), LDH inițial >1,5 x ULN (n=68; RR=1,72; ÎÎ 95% (0,943; 3,139) și MSKCC: risc scăzut (n=119; RR=1,472; ÎÎ 95% (0,937; 2,313)).

Sarcom de țesuturi moi (STM)

Siguranța și eficacitatea pazopanib în STM au fost evaluate într-un studiu clinic pivot de fază III randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric (VEG110727). Un total de 369 pacienți cu STM în stadiu avansat au fost randomizați pentru a li se administra pazopanib 800 mg în doză unică zilnică sau placebo. De luat în considerare, doar pacienților cu subtipuri histologice selective de STM li s-a permis participarea în studiu și prin urmare eficacitatea și siguranța pazopanib pot fi considerate ca fiind stabilite doar pentru acele subgrupuri de STM, iar tratamentul cu pazopanib trebuie restrâns la aceste subtipuri de STM.

Următoarele tipuri de tumori au fost eligibile:

Fibroblastice (fibrosarcom adult, mixofibrosarcom, fibrosarcom epitelioid sclerozant, tumori fibroase solitare maligne), așa-numite fibrohistiocitare (fibrohistiocitom malign pleomorf [MFH - *malignant fibrous histiocytoma*], MFH cu celule gigante, MFH inflamator), leiomiosarcom, tumori glomice maligne, ale mușchilor scheletici (rabdomyosarcom alveolar și pleomorf), vasculare (hemangioendoteliom epitelioid, angiosarcom), slab diferențiate (sinovial, epitelioid, de țesut moale alveolar, cu celule clare, desmoplastice cu celule rotunde mici, rabdoid extra-renal, mezenchimal malign, tumori epitelioid perivasculare [PEComa – *perivascular epithelioid cell tumour*], sarcom intimal), tumori maligne ale tecii nervilor periferici, sarcoame nediferențiate de țesuturi moi neclasificate (NOS - *not otherwise specified*) și alte tipuri de sarcoame (nelistate ca ineligibile).

Următoarele tipuri de tumori nu au fost eligibile:

Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomyosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET - *Primitive neuroectodermal tumours*), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST – *gastrointestinal stromal tumour*), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (*dermatofibrosarcoma protuberans*), sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului.

De notat că pacienții cu liposarcom au fost excluși din studiul clinic pivot de fază III, pentru că într-un studiu preliminar de fază II (VEG20002), activitatea (SFP la săptămâna 12) observată cu pazopanib în acest tip de sarcom nu a îndeplinit condiția esențială pentru a permite testarea clinică ulterioară.

Alte criterii cheie de eligibilitate ale studiului VEG110727 au fost: dovezi histologice de STM maligne de grad intermediar sau avansat și progresie a bolii pe parcursul a 6 luni de terapie pentru afecțiunea metastatică, sau recidiva în decurs de 12 luni de terapie (neo) adjuvantă.

La nouăzeci și opt la sută (98%) dintre pacienți s-a administrat anterior doxorubicină, la 70% s-a administrat anterior ifosfamidă și la 65% dintre pacienți s-au administrat cel puțin trei sau mai multe medicamente chimioterapeutice înainte de înrolarea în studiu.

Pacienții au fost distribuiți în funcție de statusul de performanță OMS (WHO PS - *WHO performance status*) (0 sau 1) la momentul inițial și în funcție de numărul de linii anterioare de tratament sistemic pentru boala în stadiu avansat (0 sau 1 vs. 2+). În fiecare grup de tratament, a existat un procentaj ușor mai ridicat de pacienți cu mai mult de 2 cure anterioare de tratament sistemic pentru boala în stadiu avansat (58% și, respectiv, 55% pentru grupul la care s-a administrat placebo și respectiv, pazopanib) comparativ cu 0 sau 1 cură de tratament sistemic administrat anterior (42% și, respectiv, 45% pentru grupul la care s-a administrat placebo și respectiv, pazopanib). Durata medie de urmărire a pacienților (definită ca începând cu data randomizării până la data ultimului contact sau decesul) a fost similară în ambele grupe de tratament (9,36 luni pentru placebo [interval cuprins între 0,69 și 23,0 luni] și 10,04 luni pentru pazopanib (interval cuprins între 0,2 și 24,3 luni).

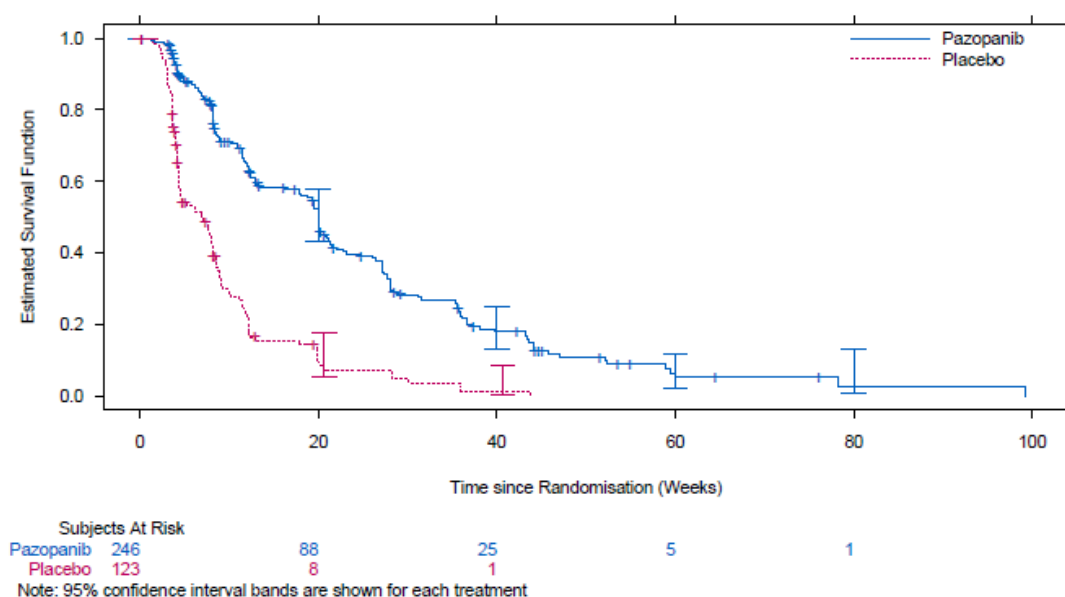
Obiectivul principal al studiului a fost supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP stabilită prin evaluare radiologică independentă); obiectivele secundare au inclus supraviețuirea generală (SG), rata totală de răspuns și durata răspunsului.

Tabel 6: Rezultatele totale de eficacitate în SȚM obținute în urma evaluării independente (VEG110727)

Criterii finale de evaluare / Populația inclusă în studii	Pazopanib	Placebo	RR (Î 95%)	Valoarea p (bidirecțională)
SFP				
ITT total	N=246	N=123		
Mediana (săptămâni)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomiiosarcom	N=109	N=49		
Mediana (săptămâni)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Subgrupuri de sarcom sinovial	N=25	N=13		
Mediana (săptămâni)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
‘Alte subgrupuri de SȚM’	N=112	N=61		
Mediana (săptămâni)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
SG				
ITT total	N=246	N=123		
Mediana (luni)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Leiomiiosarcom*	N=109	N=49		
Mediana (luni)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Subgrupuri de sarcom sinovial*	N=25	N=13		
Mediana (luni)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
‘Alte subgrupuri de SȚM’*	N=112	N=61		
Mediana (luni)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Rata de răspuns (RC+RP)				
% (Î 95%)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Durata răspunsului				
Mediana (săptămâni) (Î 95%)	38,9 (16,7, 40,0)			
RR=risc relativ; ITT=populație în intenție de tratament; SFP=supraviețuirea fără progresie a bolii; RC=Răspuns Complet; RP = Răspuns parțial; SG=Supraviețuirea generală * Supraviețuirea generală pentru subgrupurile histologice de SȚM (leiomiiosarcom, sarcom sinovial și “Alte” SȚM) trebuie să fie interpretate cu precauție, din cauza numărului mic de pacienți și a intervalelor de confidență largi				

Pe baza evaluărilor investigatorilor a fost observată o îmbunătățire similară a SFP în cadrul grupului la care s-a administrat pazopanib comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (RR în populația ITT generală: 0,39; Î 95%, 0,30 până la 0,52, p <0,001).

Figura 5: Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii în SȚM obținute în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu (VEG110727)



La analiza finală a SG nu a fost observată nicio diferență semnificativă între cele 2 grupuri de tratament, această analiză fiind realizată după ce s-au produs 76% (280/369) dintre evenimente (RR 0,87, ÎI 95% 0,67, 1,12 p=0,256).

Copii și adolescenți

Un studiu de fază I (ADVL0815) privind pazopanib a fost efectuat la 44 pacienți copii și adolescenți, cu diverse tumori solide recurente sau refractare. Obiectivul principal a fost investigarea dozei maxime tolerate (DMT), profilului de siguranță și proprietăților farmacocinetice ale pazopanib la copii și adolescenți. Durata mediană a expunerii în acest studiu a fost de 3 luni (1-23 luni).

Un studiu de fază II (PZP034X2203) privind pazopanib a fost efectuat la 57 pacienți copii și adolescenți cu tumori solide refractare, incluzând rhabdomyosarcom (N=12), sarcom de țesuturi moi de tip non-rhabdomyosarcom (N=11), sarcom Ewing/pPNET (N=10), osteosarcom (N=10), neuroblastom (N=8) și hepatoblastom (N=6). Studiul a fost un studiu deschis, necontrolat, cu agent unic, pentru stabilirea activității terapeutice a pazopanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani. Pazopanib a fost administrat zilnic sub formă de comprimate, la o doză de 450 mg/m²/doză, sau sub formă de suspensie orală, la o doză de 225 mg/m²/doză. Doza maximă zilnică permisă a fost de 800 mg pentru comprimate și de 400 mg pentru suspensie orală. Durata mediană a expunerii a fost de 1,8 luni (1 zi-29 luni).

Rezultatele acestui studiu nu au indicat activitate antitumorală semnificativă în rândul populației pediatrice respective. Prin urmare, pazopanib nu este recomandat pentru tratamentul acestor tumori la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Votrient la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului de pelvis renal și de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul renal medular și tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de pazopanib 800 mg la pacienți cu tumori solide, concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) de aproximativ $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ a fost obținută după un interval median de 3,5 ore (limite 1,0-11,9 ore), iar $ASC_{0-\infty}$ obținută a fost de aproximativ $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$. Administrarea zilnică are drept rezultat o creștere de 1,23 – 4 ori a ASC_{0-T} . Nu a existat o creștere constantă a ASC sau a $C_{\max}$ în cazul administrării unor doze de pazopanib mai mari de 800 mg.

Expunerea sistemică la pazopanib este crescută în cazul administrării cu alimente. Administrarea pazopanib cu alimente bogate sau sărace în grăsimi are drept rezultat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și $C_{\max}$. De aceea, pazopanib trebuie administrat cu cel puțin două ore după mese sau cu cel puțin o oră înainte de mese (vezi pct. 4.2).

Administrarea unui comprimat sfărâmat de pazopanib 400 mg a determinat o creștere a $ASC_{(0-72)}$ cu 46% și a $C_{\max}$ de aproximativ 2 ori și o scădere a $t_{\max}$ cu aproximativ 2 ore, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Aceste rezultate indică faptul că biodisponibilitatea și rata de absorbție a pazopanib administrat oral cresc după administrarea comprimatului sfărâmat, comparativ cu administrarea unui comprimat întreg (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Legarea pazopanib de proteinele plasmatică *in vivo* la om a depășit 99%, fără a fi dependentă de concentrație în intervalul 10-100 $\mu\text{g/ml}$. Studiile *in vitro* sugerează că pazopanib este un substrat pentru P-gp și BCRP.

Metabolizare

Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat că metabolizarea pazopanib este mediată în principal de CYP3A4, contribuția CYP1A2 și a CYP2C8 fiind minoră. Cei patru metaboliți principali ai pazopanib sunt responsabili doar de un procent de 6% din expunerea plasmatică. Unul dintre acești metaboliți inhibă proliferarea celulelor endoteliale umane din vena ombilicală stimulate de VEGF, cu o potență similară celei a pazopanibului, ceilalți având o potență de circa 10 - 20 de ori mai mică. De aceea, activitatea pazopanib este dependentă în principal de expunerea la substanța parentală, pazopanib.

Eliminare

Pazopanib este eliminat lent, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de 30,9 ore după administrarea dozei recomandate de 800 mg. Eliminarea se realizează în principal prin materiile fecale, pe cale renală eliminându-se <4% din doza administrată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Rezultatele indică faptul că în urină este excretat un procent mai mic de 4% dintr-o doză de pazopanib administrată oral, sub formă de pazopanib și metaboliți ai acestuia. Rezultatele unui model farmacocinetic populațional (date de la subiecți cu valori inițiale ale clearance-ului creatininei situate între 30,8 ml/min și 150 ml/min) indică faptul că este puțin probabil ca insuficiența renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu clearance-ul creatininei peste 30 ml/min. Se recomandă precauție la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, întrucât nu există experiență privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienți (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Ușoară

Valorile mediane la starea de echilibru a C_{max} și $ASC_{(0-24)}$ a pazopanib la pacienții cu modificări ușoare ale parametrilor hepatici (definite fie ca valori normale ale bilirubinei și orice creștere a valorilor alaninaminotransferazei (ALT), fie ca o creștere a valorilor bilirubinei de până la 1,5 x LSN independent de valorile ALT) după administrarea de pazopanib 800 mg o dată pe zi sunt similare valorilor mediane la pacienții cu funcție hepatică normală (vezi tabelul 7). 800 mg o dată pe zi este doza recomandată ca pacienții cu modificări ușoare ale testelor serice hepatice (vezi pct. 4.2).

Moderată

Doza maximă tolerată (DMT) de pazopanib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a valorilor bilirubinei >1,5 x până la 3 x LSN indiferent de valorile ALT) a fost de 200 mg o dată pe zi. Valorile mediane la starea de echilibru a C_{max} și $ASC_{(0-24)}$ după administrarea a 200 mg pazopanib o dată pe zi la pacienți cu insuficiență hepatică moderată au fost de aproximativ 44% și, respectiv, 39% din valorile mediane corespunzătoare obținute după administrarea a 800 mg o dată pe zi la pacienți cu funcție hepatică normală (vezi tabelul 7). Pe baza datelor de siguranță și tolerabilitate, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată doza de pazopanib trebuie redusă la 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Severă

Valorile mediane la starea de echilibru a C_{max} și $ASC_{(0-24)}$ după administrarea a 200 mg pazopanib o dată pe zi la pacienți cu insuficiență hepatică severă au fost de aproximativ 18% și, respectiv, 15% din valorile mediane corespunzătoare obținute după administrarea a 800 mg o dată pe zi la pacienți cu funcție hepatică normală. Datorită expunerii diminuate și a rezervei hepatice limitate, pazopanib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT) (vezi pct. 4.2).

Tabelul 7: Parametri farmacocinetici mediani la starea de echilibru a pazopanib măsurați la subiecți cu insuficiență hepatică

Grup	Doză investigată	C_{max} (μg/ml)	ASC (0-24) (μg x oră/ml)	Doză recomandată
Funcție hepatică normală	800 mg OZ	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OZ
Insuficiență hepatică ușoară	800 mg OZ	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OZ
Insuficiență hepatică moderată	200 mg OZ	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OZ
Insuficiență hepatică severă	200 mg OZ	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	nerecomandat
OZ – O dată pe zi				

Copii și adolescenți

La administrarea pazopanib 225 mg/m² (sub formă de suspensie orală) la pacienți copii și adolescenți, parametrii farmacocinetici (C_{max} , T_{max} și ASC) au fost similari celor raportați anterior la pacienți adulți, tratați cu pazopanib 800 mg. Rezultatele nu au indicat o diferență marcată în ceea ce privește clearance-ul pazopanib, normalizat în funcție de suprafața corporală, între copii și adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al pazopanib a fost evaluat la șoareci, șobolani, iepuri și maimuțe. În studiile cu administrare de doze repetate la rozătoare, efectele la nivelul diferitelor țesuturi (os, dinți, pat unghial, organe de reproducere, țesuturi hematologice, rinichi și pancreas) par a fi corelate cu farmacologia inhibiției VEGFR și/sau întreruperea căilor de semnalizare ale VEGF, majoritatea efectelor survenind la valori ale expunerii plasmatice sub cele observate în practica clinică. Alte efecte observate includ scădere în greutate, diaree și/sau morbiditate, care au fost fie secundare efectelor gastrointestinale locale cauzate de expunerea locală crescută a mucoaselor la medicament (la maimuțe), fie efectelor farmacologice (la rozătoare). La femelele de șoarece, la expuneri de 2,5 mai mari decât expunerea la om evaluată pe baza ASC, au fost observate leziuni hepatice proliferative (focare eozinofilice și adenoame).

În studiile de toxicitate juvenilă, efectuate la șobolani înainte de înțârcare, cu administrare de pazopanib începând din ziua 9 post-partum până în ziua 14 post-partum, s-a observat că acesta a cauzat deces și dezvoltare/maturare anormală a organelor la nivelul rinichiului, plămânului, ficatului și inimii, la o doză de aproximativ 0,1 ori mai mare decât expunerea clinică, pe baza ASC determinate la adulții umani. În urma administrării de pazopanib la șobolani după înțârcare începând din ziua 21 post-partum până în ziua 62 post-partum, rezultatele toxicologice au fost similare cu cele observate la șobolanii adulți la expuneri comparabile. Copiii și adolescenții prezintă risc crescut de efecte asupra oaselor și dinților, comparativ cu adulții, din cauza faptului că aceste modificări, incluzând inhibarea creșterii (membre scurte), fragilitatea oaselor și remodelarea dinților, au fost prezente la șobolanii tineri la ≥ 10 mg/kg și zi (egal cu aproximativ 0,1-0,2 ori mai mari decât expunerea clinică, pe baza ASC determinate la adulții umani) (vezi pct. 4.4).

Efecte asupra reproducerii, fertilității și teratogenitate

S-a demonstrat că pazopanib este embriotoxic și teratogen atunci când este administrat la șobolani și șoareci, la expuneri de peste 300 de ori mai mici decât expunerea la om (evaluată pe baza ASC). Efectele au inclus scădere a fertilității la femele, creștere a pierderilor pre- și postimplantare, resorbție precoce, letalitate embrionară, greutate mică a fetoșilor și malformații cardiovasculare. La rozătoare s-a observat corp galben redus, creștere a chisturilor și atrofie ovariană. Într-un studiu asupra fertilității, la șoarecii masculi nu au existat efecte asupra împerecherii sau fertilității, dar s-a observat greutate testiculară și epididimală scăzută, cu reducere a ratei de producție a spermei, a motilității spermei și a concentrațiilor de spermă în epididim și testicule, la expuneri de 0,3 ori din expunerea la om, evaluată pe baza ASC.

Genotoxicitate

Pazopanib nu a indus leziuni genetice atunci când a fost testat în analize de genotoxicitate (testul Ames, testul aberațiilor cromozomiale în limfocitele din sângele periferic la om și testul *in vivo* al micronucleilor la șobolan). Un intermediar sintetic utilizat în fabricarea pazopanib, care este prezent în cantități mici și în medicamentul final, nu a avut efecte mutagene în cazul analizei Ames, dar a fost genotoxic în testul limfomului la șoarece (*MLA mouse lymphoma assay*) și la testul *in vivo* al micronucleilor la șoarece.

Carcinogeneza

În studiile privind carcinogeneza, cu durata de doi ani, efectuate cu pazopanib, a existat un număr crescut de adenoame hepatice, observate la șoarece, și adenocarcinoame duodenale observate la șobolan. Pe baza patogenezei specifice rozătoarelor și a mecanismului pentru aceste date, nu se consideră că acestea reprezintă un risc carcinogen crescut la pacienții care utilizează pazopanib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Votrient 200 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă (K30)
Amidonoglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Oxid roșu de fer (E172)
Macrogol 400
Polisorbat 80
Dioxid de titan (E171)

Votrient 400 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină
Povidonă (K30)
Amidonoglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Macrogol 400
Polisorbat 80
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Votrient 200 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD, prevăzute cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, care conțin 30 sau 90 de comprimate.

Votrient 400 mg comprimate filmate

Flacoane din PEÎD, prevăzute cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, care conțin 30 sau 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Votrient 200 mg comprimate filmate

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg comprimate filmate

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 14 iunie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 ianuarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germany

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă depunerea RPAS-ului coincide cu actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – comprimate filmate 200 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votrient 200 mg comprimate filmate
pazopanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg pazopanib (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

votrient 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI – comprimate filmate 200 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votrient 200 mg comprimate filmate
pazopanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg pazopanib (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
90 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 comprimate filmate

90 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE – comprimate filmate 400 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votrient 400 mg comprimate filmate
pazopanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 400 mg pazopanib (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

votrient 400 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI – comprimate filmate 400 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Votrient 400 mg comprimate filmate
pazopanib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 400 mg pazopanib (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate
60 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 comprimate filmate

60 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Votrient 200 mg comprimate filmate

Votrient 400 mg comprimate filmate

pazopanib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este **Votrient** și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați **Votrient**
3. Cum să luați **Votrient**
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează **Votrient**
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este **Votrient și pentru ce se utilizează**

Votrient este un medicament numit *inhibitor de protein-kinază*. Acționează prin blocarea acțiunii proteinelor implicate în creșterea și răspândirea celulelor canceroase.

Votrient este folosit la adulți pentru tratamentul:

- cancerului de rinichi în stadiu avansat sau care s-a extins și la alte organe.
- anumitor forme de sarcom de țesuturi moi, care este un tip de cancer care afectează țesuturile de suport ale corpului. Poate să apară în mușchi, vase de sânge, țesut gras sau în alte țesuturi care asigură suport, înconjoară sau protejează organele.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Votrient

Nu luați Votrient

- **dacă sunteți alergic** la pazopanib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Discutați cu medicul dumneavoastră în cazul în care considerați că vă aflați în această situație.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Votrient, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o **boală de inimă**.
- dacă aveți o **boală de ficat**.
- dacă ați avut **insuficiență cardiacă sau un infarct miocardic**.
- dacă ați avut în trecut **colapsul unui plămân**.
- dacă ați avut probleme care au determinat **sângerări, formarea cheagurilor de sânge sau îngustarea arterelor**.
- dacă ați avut **probleme cu stomacul sau cu intestinale** cum sunt *perforația* (găurirea) sau *fistulele* (formarea unor traiecte anormale între diferite părți ale intestinului).
- dacă aveți **probleme cu glanda tiroidă**.
- dacă aveți probleme cu **funcția rinichilor**.
- dacă aveți sau ați avut un **anevrism** (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau o ruptură în peretele unui vas de sânge.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide dacă Votrient este indicat în cazul dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de **controale medicale suplimentare**, pentru a verifica dacă rinichii, inima și ficatul dumneavoastră funcționează normal.

Tensiunea arterială mare și Votrient

Votrient vă poate determina creșterea tensiunii arteriale. Vi se va măsura tensiunea arterială înainte de a începe tratamentul cu Votrient și în timpul acestuia. Dacă aveți tensiune arterială mare, vi se vor administra medicamente pentru scăderea acesteia.

- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți tensiune arterială mare.

Dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală

Medicul dumneavoastră va întrerupe administrarea Votrient cu cel puțin 7 zile înainte de intervenția chirurgicală, deoarece acest medicament poate afecta vindecarea rănilor. Tratamentul dumneavoastră va fi reluat după vindecarea corespunzătoare a leziunilor.

Afecțiuni cărora este indicat să le acordați o atenție deosebită

Votrient poate duce la agravarea unor boli sau poate determina reacții adverse grave. Trebuie să fiți atenți la anumite simptome atunci când luați Votrient, pentru a reduce riscul apariției oricăror probleme. Vezi **punctul 4**.

Copii și adolescenți

Votrient nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani. Până în prezent, nu se cunoaște cât de bine acționează medicamentul la această categorie de vârstă. Mai mult, nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, din cauza îngrijorărilor legate de siguranță.

Votrient împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În această categorie intră medicamentele din plante și alte medicamente eliberate fără prescripție medicală.

Unele medicamente pot influența efectele Votrient sau pot crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse. De asemenea, Votrient poate influența modul de acțiune al altor medicamente. Acestea includ:

- claritromicină, ketoconazol, itraconazol, rifampicină, telitromicină, voriconazol (utilizate pentru **tratatamentul infecțiilor**)
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilizate în **tratatamentul infecției cu HIV**)
- nefazodonă (utilizat în **tratatamentul depresiei**)
- simvastatină și, posibil, alte statine (utilizate pentru **tratatamentul valorilor crescute ale colesterolului**)
- medicamente care **scad aciditatea gastrică**. Tipul medicamentului pe care îl luați pentru a scădea aciditatea gastrică (de exemplu inhibitor al pompei de protoni, antagonist al receptorilor H₂ sau antiacide) poate afecta modul în care se administrează Votrient. Vă rugăm să cereți sfatul medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre acestea.

Votrient împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Votrient împreună cu alimentele, deoarece acestea afectează absorbția medicamentului.

Luați Votrient cu cel puțin două ore după masă sau cu o oră înainte de masă (vezi pct. 3).

Nu beți suc de grapefruit în timpul tratamentului cu Votrient, deoarece acesta poate crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu se recomandă administrarea Votrient în timpul sarcinii. Nu se cunosc efectele administrării Votrient în timpul sarcinii.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă** sau intenționați să rămâneți gravidă
- **Utilizați o metodă contraceptivă sigură** în timpul tratamentului cu Votrient și timp de cel puțin 2 săptămâni după tratament, pentru a evita să rămâneți gravidă
- **Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Votrient**, spuneți medicului dumneavoastră

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Votrient. Nu se știe în ce măsură componentele Votrient trec în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest aspect.

Pacienții de sex masculin (inclusiv cei care au efectuat vasectomie) care au parteneri care sunt gravide sau care ar putea deveni gravide (inclusiv cele care utilizează alte metode contraceptive) trebuie să utilizeze prezervativul când întrețin relații sexuale în timpul tratamentului cu Votrient și timp de minimum 2 săptămâni de la ultima doză administrată.

Fertilitatea poate fi afectată prin tratamentul cu Votrient. Discutați cu medicul dumneavoastră despre această problemă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Votrient poate determina reacții adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

- Evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă vă simțiți amețit, obosit sau slăbit sau dacă nivelul energiei dumneavoastră este scăzut.

Votrient conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Votrient

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza uzuală este de 800 mg, administrată o dată pe zi. Doza poate fi luată ca 2 comprimate a 400 mg sau ca 4 comprimate a 200 mg. Doza de 800 mg o dată pe zi este doza maximă zilnică. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza, dacă prezentați reacții adverse.

Când să luați

Nu luați Votrient în același timp cu alimentele. Luați-l cu cel puțin două ore după masă sau cu o oră înainte de masă. De exemplu, puteți lua comprimatele la două ore după micul dejun sau cu o oră înainte de prânz. Luați Votrient la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Înghițiți comprimatele întregi, cu apă, unul după altul. Nu rupeți sau sfărâmați comprimatele, deoarece acest lucru poate afecta absorbția medicamentului și poate crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse.

Dacă luați mai mult Votrient decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate, **cereți sfatul unui medic sau unui farmacist.** Dacă este posibil, arătați-le cutia sau acest prospect.

Dacă uitați să luați Votrient

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Luați următoarea doză, la ora obișnuită.

Nu întrerupeți tratamentul cu Votrient fără sfatul medicului

Luați Votrient atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți tratamentul decât dacă medicul vă recomandă acest lucru.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave posibile

Umflare la nivelul creierului (*sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile*)

Votrient poate cauza, în rare cazuri, umflare la nivelul creierului, care poate pune viața în pericol.

Simptomele includ:

- pierderea vorbirii
- modificări ale vederii
- criză convulsivă (atac convulsiv)
- confuzie
- tensiune arterială mare

Opriți administrarea de Votrient și cereți imediat sfatul medicului dacă aveți oricare dintre aceste simptome sau dacă aveți durere de cap însoțită de oricare dintre aceste simptome.

Criză hipertensivă (creștere bruscă și severă a tensiunii arteriale)

În cazuri rare, Votrient poate determina o creștere bruscă și severă a tensiunii arteriale, cunoscută sub denumirea de criză hipertensivă. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza tensiunea arterială în timpul tratamentului cu Votrient. Semnele și simptomele unei crize hipertensive pot include:

- durere severă în piept
- durere severă de cap
- vedere încețoșată
- confuzie
- greață
- vărsături
- anxietate severă
- scurtarea respirației
- convulsii
- leșin

Opriti administrarea de Votrient și cereți imediat sfatul medicului dacă aveți o criză hipertensivă.

Boli ale inimii

Riscul de apariție a acestor probleme poate fi mai mare la persoanele care au o boală de inimă preexistentă sau care iau alte medicamente. În timpul tratamentului cu Votrient, veți fi investigat pentru a depista existența oricăror probleme ale inimii.

Disfuncție cardiacă/insuficiență cardiacă, atac de cord

Votrient poate afecta modul în care inima dumneavoastră pompează sângele sau poate crește posibilitatea de a avea un atac de cord. Semnele și simptomele includ:

- bătaii neregulate sau rapide ale inimii
- fluter rapid la nivelul inimii
- leșin
- durere sau presiune în piept
- durere la nivelul brațelor, spatelui, gâtului sau mandibulei
- scurtarea respirației
- umflarea picioarelor

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați aceste simptome.

Modificări ale ritmului inimii (prelungirea intervalului QT)

Votrient poate afecta ritmul bătailor inimii, care, la unele persoane, poate evolua la o afecțiune cardiacă gravă cunoscută sub numele de torsada vârfulor. Aceasta poate determina bătaii foarte rapide ale inimii, cauzând o pierdere bruscă a conștienței.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați **modificări neobișnuite ale bătailor inimii**, cum sunt bătaii prea rapide sau prea rare.

Accident vascular cerebral

Votrient poate crește posibilitatea apariției unui accident vascular cerebral. Semnele și simptomele acestuia pot include:

- amorțeală sau slăbiciune pe o parte a corpului
- dificultate de vorbire
- durere de cap
- amețeală

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați aceste simptome.

Sângerări

Votrient poate determina sângerări severe la nivelul sistemului digestiv (cum sunt sângerări la nivelul stomacului, esofagului, rectului sau intestinului) sau la nivelul plămânilor, rinichilor, gurii, vaginului și creierului, deși acestea sunt mai puțin frecvente. Simptomele includ:

- prezența de sânge în materiile fecale sau culoare închisă a materiilor fecale
- prezența de sânge în urină
- dureri de stomac
- tuse sau vărsături cu sânge

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Perforație și fistule

Votrient poate determina apariția unei rupturi (perforații) la nivelul stomacului dumneavoastră sau la nivelul peretelui intestinal sau apariția unei comunicări anormale între două părți ale tractului dumneavoastră digestiv (o fistulă). Semnele și simptomele pot include:

- durere severă de stomac
- greață și/sau vărsături
- febră
- apariția unui orificiu (perforații) în stomac sau intestine prin care se secretă puroi cu sânge sau cu miros neplăcut

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați aceste simptome.

Probleme ale ficatului

Votrient poate determina apariția unor probleme cu ficatul, care pot determina boli grave, cum sunt disfuncție hepatică și insuficiență hepatică, care pot fi letale. Medicul dumneavoastră va verifica valorile enzimelor dumneavoastră hepatice în timpul tratamentului cu Motrient. Semnele conform cărora ficatul dumneavoastră nu funcționează adecvat pot include:

- îngălbenirea pielii sau albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- oboseală
- greață
- vărsături
- pierderea apetitului alimentar
- durere în partea dreaptă a stomacului (abdomen)
- învinețire rapidă

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați aceste simptome.

Cheaguri de sânge

Tromboză venoasă profundă (TVP) și embolism pulmonar

Votrient poate determina apariția de cheaguri de sânge la nivelul venelor dumneavoastră, mai ales la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă sau TVP), care poate ajunge și la plămâni (embolism pulmonar). Semnele și simptomele pot include:

- durere ascuțită în piept
- scurtarea respirației
- respirație rapidă
- durere la nivelul picioarelor
- umflarea brațelor și mâinilor sau picioarelor și labelor picioarelor

Microangiopatie trombotică (MAT)

Votrient poate determina apariția unor cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici la nivelul rinichilor și creierului, însoțite de o scădere a celulelor roșii din sânge și celulelor implicate în coagulare (microangiopatie trombotică, MAT). Semnele și simptomele pot include:

- învinețire rapidă
- tensiune arterială mare
- febră
- confuzie
- somnolență
- convulsii
- scăderea volumului de urină

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați aceste simptome.

Sindromul lizei tumorale

Votrient poate determina distrugerea rapidă a celulelor canceroase, rezultatul fiind apariția sindromului lizei tumorale, care, la unele persoane, poate fi letal. Simptomele pot include bătăi neregulate ale inimii, convulsii, confuzie, crampe sau spasme musculare sau scădere a volumului de urină. **Solicitați imediat asistență medicală** dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Infecții

Infecțiile care apar în timp ce luați **Votrient** pot deveni grave. Simptomele infecției pot include:

- febră
- simptome similare gripei, cum sunt tuse, oboseală și durere la nivelul corpului, care nu dispar
- scurtarea respirației și/sau respirație șuierătoare
- durere la urinare
- tăieturi, zgârieturi sau răni care sunt roșii, calde, umflate sau dureroase

Cereți imediat sfatul medicului dacă prezentați aceste simptome.

Inflație la nivelul plămânilor

În cazuri rare, **Votrient** poate cauza inflamație la nivelul plămânilor (boală pulmonară interstițială, pneumonită), care poate fi letală la unele persoane. Simptomele includ scurtarea respirației sau tuse care nu dispar. În timpul tratamentului cu **Votrient**, veți fi urmărit pentru orice probleme la nivelul plămânilor.

Cereți imediat sfatul medicului dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Probleme ale glandei tiroide

Votrient poate reduce cantitatea de hormon tiroidian produs în organism. Aceasta poate determina luare în greutate și oboseală. În timpul tratamentului cu **Votrient**, vi se vor efectua analize pentru a se evalua nivelurile de hormoni tiroidieni. **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă observați luare semnificativă în greutate sau oboseală.

Vedere încețoșată sau slabă

Votrient poate provoca separarea sau ruperea mucoasei situate în partea din spate a ochiului (dezlipire sau ruptură retiniană).

Acest lucru poate duce la vedere încețoșată sau slabă.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice modificare a acuității vizuale.

Reacții adverse posibile (inclusiv reacții adverse grave posibile, incluse în categoria relevantă de frecvență).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- tensiune arterială mare
- diaree
- senzație de rău sau stare de rău (greață sau vărsături)
- durere de stomac
- pierdere a poftei de mâncare
- scădere în greutate
- tulburări ale gustului sau dispariție a gustului
- dureri la nivelul gurii
- durere de cap
- dureri legate de formațiunea tumorală
- lipsă de energie, senzație de slăbiciune sau oboseală
- modificări ale culorii părului
- cădere în exces a părului sau subțiere neobișnuită a firului de păr
- depigmentare (decolorare) a pielii
- erupție pe piele, care poate implica descumarea pielii
- înroșire și umflare la nivelul palmelor sau tălpilor

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre aceste reacții adverse devine deranjantă.

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la testele de sânge sau de urină:

- creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
- scădere a valorilor albuminei în sânge
- prezență a proteinelor în urină
- scădere a numărului de plachete sanguine (celule care ajută la coagularea sângelui)
- scădere a numărului de globule albe din sânge

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- indigestie, balonare, flatulență
- sângerări nazale
- uscăciune a gurii sau ulceratii la nivelul gurii
- infecții
- stare anormală de amețală
- dificultate la adormire
- durere în piept, scurtarea respirației, durere la nivelul picioarelor și umflarea picioarelor/labelor picioarelor. Acestea pot fi semne ale prezenței unui cheag de sânge în corpul dumneavoastră (tromboembolism). Dacă cheagul se mobilizează, poate ajunge la plămânii dumneavoastră și aceasta poate să pună viața în pericol sau poate fi chiar letal.
- inima nu mai poate pompa suficient de bine sângele în organism (insuficiență cardiacă)
- bătăi lente ale inimii
- sângerări la nivelul gurii, rectului sau plămânilor
- amețeli
- vedere încețoșată
- bufeuri
- umflare cauzată de acumularea de lichid la nivelul feței, mâinilor, gleznelor, picioarelor sau pleoapelor
- furnicături, senzație de slăbiciune sau amorțeli la nivelul mâinilor, brațelor, picioarelor sau membrelor inferioare
- afecțiuni ale pielii, înroșire a pielii, mâncărimi, piele uscată
- afecțiuni la nivelul unghiilor
- senzație de arsuri, înțepături, mâncărimi sau de furnicături la nivelul pielii
- senzație de răceală, cu tremurături
- transpirație excesivă
- deshidratare

- dureri musculare, de articulații, de tendoane sau dureri în piept, crampe musculare
- răgușeală
- respirație îngreunată
- tuse
- tuse cu eliminare de sânge
- sughițuri
- colapsul plămânilor, cu aerul prins în spațiul dintre plămâni și peretele trunchiului, cauzând deseori scurtarea respirației (pneumotorax)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă vreuna dintre aceste reacții adverse devine deranjantă.

Reacții adverse frecvente care pot apărea la testele de sânge sau de urină:

- scădere a funcției glandei tiroide
- anomalii ale funcției ficatului
- creștere a valorilor bilirubinei (o substanță produsă de către ficat)
- creștere a valorilor lipazei (o enzimă implicată în digestie)
- creștere a valorilor creatininei (o substanță produsă în mușchi)
- modificare a valorilor altor substanțe / enzime din sânge. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la rezultatele analizelor de sânge

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- accident vascular cerebral
- diminuare temporară a aportului de sânge către creier (accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu)
- întrerupere a irigației cu sânge a anumitor părți ale inimii sau atac de cord (infarct miocardic)
- întreruperea parțială a circulației sângelui către o parte a inimii (ischemie miocardică)
- cheaguri de sânge însoțite de o scădere a numărului de globule roșii din sânge și a celulelor implicate în coagulare (mioangiopatie trombotică, MAT). Acestea pot afecta organele, cum sunt creierul și rinichii.
- creștere a numărului de globule roșii din sânge
- senzație bruscă de lipsă de aer, în special atunci când sunt însoțite de dureri ascuțite în piept și/sau respirații rapide (embolism pulmonar)
- sângerări severe la nivelul sistemului digestiv (stomac, esofag sau intestin) sau la nivelul rinichilor, vaginului sau creierului
- tulburări ale ritmului inimii (prelungire a intervalului QT)
- perforație a stomacului sau intestinului
- formare a unor traiecte anormale între părți ale intestinului (fistule)
- menstruație abundentă sau neregulată
- creștere bruscă și marcată a tensiunii arteriale (criză hipertensivă)
- inflamație a pancreasului (pancreatită)
- inflamație a ficatului, tulburări ale funcției sau leziuni ale acestuia
- îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter)
- inflamație a stratului care căptușește cavitatea abdominală (peritonită)
- secreții nazale
- erupții pe piele care pot fi însoțite de mâncărimi sau inflamații (pete sau vezicule plane sau reliefate pe piele)
- accelerare a tranzitului intestinal
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui
- scădere a sensibilității, în special la nivelul pielii
- piele care nu se vindecă (ulcerație cutanată)

Reacții adverse rare (pot afecta **până la 1 din 1000** de persoane):

- inflamație la nivelul plămânilor (pneumonie)
- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (anevrisme și disecții de arteră)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- sindromul lizei tumorale care rezultă din distrugerea rapidă a celulelor canceroase
- insuficiență hepatică

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Votrient

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare (EXP) înscrisă pe flacon și pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Votrient

- Substanța activă din Votrient este pazopanib (sub formă de clorhidrat).
Fiecare comprimat filmat de Votrient 200 mg conține pazopanib 200 mg.
Fiecare comprimat filmat de Votrient 400 mg conține pazopanib 400 mg.
- Celelalte componente din comprimatele de 200 mg și 400 mg sunt: hipromeloză, macrogol 400, stearat de magneziu, celuloză microcristalină, polisorbit 80, povidonă (K30), amidonglicolat de sodiu, dioxid de titan (E171). Comprimatele de 200 mg conțin și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Votrient și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Votrient 200 mg sunt sub formă de capsulă, de culoare roz și marcate cu „GS JT” pe una dintre fețe. Sunt ambalate în flacoane care conțin 30 sau 90 de comprimate.

Comprimatele filmate Votrient 400 mg sunt sub formă de capsulă, de culoare albă și marcate cu „GS UHL” pe una dintre fețe. Sunt ambalate în flacoane care conțin 30 sau 60 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sau concentrațiile să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Spania

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.