

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg pazópaníb (sem hýdróklóríð).

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg pazópaníb (sem hýdróklóríð).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur

Ílöng, bleik, filmuhúðuð tafla merkt GS JT á annarri hliðinni.

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur

Ílöng, hvít, filmuhúðuð tafla merkt GS UHL á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nýrnafrumkrabbamein

Votrient er ætlað sem fyrsta meðferð hjá fullorðnum, við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini og fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið meðferð með frumuboðefnum gegn langt gengnum sjúkdómi.

Mjúkvefjasarkmein

Votrient er ætlað sem meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með ákveðna undirflokkka langt genginna mjúkvefjasarkmeina, sem áður hafa fengið krabbameinslyfjameðferð gegn sjúkdómi með meinvörpum eða þegar framgangur hefur orðið innan 12 mánaða eftir formeðferð ((neo) adjuvant therapy).

Aðeins hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi gegn ákveðnum vefjafraðilegum undirflokkum mjúkvefjasarkmeinsæxla (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Votrient skal aðeins hafin af lækni með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Fullorðnir

Ráðlagður skammtur af pazópaníbi við meðferð gegn nýrnafrumukrabbameini eða mjúkvefjasarkmeini er 800 mg einu sinni á dag.

Skammtaaðlögun

Skammtaaðlögun (minnkun eða aukning) skal gerð með því að minnka eða auka skammtinn í skrefum, um 200 mg í senn, með hliðsjón af því hvað einstaklingurinn þolir, til að lágmarka aukaverkanir. Skammturinn af pazópaníbi skal ekki fara yfir 800 mg.

Börn

Pazópaníbi er ekki ætlað börnum yngri en 2 ára af öryggisástæðum m.t.t. vaxtar og þroska líffæra (sjá kafla 4.4 og 5.3).

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun pazópaníbs hjá börnum á aldrinum 2 til 18 ára.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun pazópaníbs hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Við nýrnafrumukrabbameinsrannsóknir á pazópaníbi kom yfir heildina ekki fram neinn klínískt marktækur munur á öryggi pazópaníbs hjá sjúklingum sem voru a.m.k. 65 ára borið saman við yngri sjúklinga. Klínísk reynsla hefur ekki leitt í ljós mun á viðbrögðum hjá eldri og yngri sjúklingum en ekki er hægt að útiloka minna þol hjá sumum öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi

Ólíklegt er að skert nýrnastarfsemi hafi klínískt mikilvæg áhrif á á lyfjahvörf pazópaníbs, miðað við hversu lítið pazópaníbi og umbrotsefni þess skiljast út um nýru (sjá kafla 5.2). Því er ekki þörf á neinni skammtaaðlögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun yfir 30 ml/mín. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín. Þar sem engin reynsla er af notkun pazópaníbs hjá þessum sjúklingahópi.

Skert lifraráhrif

Skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga með skerta lifraráhrif byggjast á rannsóknum á lyfjahvörfum pazópaníbs, hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifraráhrifum (sjá kafla 5.2). Hjá öllum sjúklingum skal framkvæma lifraráhrif til að kanna hvort um skerðingu á lifraráhrifum sé að ræða, áður en meðferð með pazópaníbi er hafin og meðan á henni stendur (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifraráhrifum skal pazópaníbi gefið með varúð og undir nánu eftirliti með því hvernig lyfið þolist. 800 mg af pazópaníbi, einu sinni á dag, er sá skammtur sem mælt er með fyrir sjúklinga með væg frávik í lifraráhrifum (skilgreint annaðhvort sem eðlilegt bílírúbín og hækkun á alanínámínótransferasa (ALAT), óháð því hversu mikil hún er, eða sem hækkun á bílírúbíni (>35% beint), allt að 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi). Ráðlagt er að lækka pazópaníbskammtinn í 200 mg einu sinni á dag, hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifraráhrifum (skilgreint sem hækkun á bílírúbíni >1,5 til 3 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi) (sjá kafla 5.2).

Ekki er mælt með notkun pazópaníbs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem heildarbílírúbíni >3 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi).

Sjá upplýsingar í kafla 4.4 varðandi eftirlit með lifrarstarfsemi og skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með lifrareitrun af völdum lyfja.

Lyfjagjöf

Pazópaníb er til inntöku. Það skal tekið án matar, a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir máltíð (sjá kafla 5.2). Filmuhúðuðu töflurnar skal taka heilar með vatni, þær má hvorki brjóta né mylja (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á lifur

Greint hefur verið frá lifrabilun (þ.m.t. dauðsföllum) við notkun pazópaníbs. Gæta skal varúðar og hafa náðið eftirlit við gjöf pazópaníbs hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. 800 mg af pazópaníbi einu sinni á dag er sá skammtur sem mælt er með fyrir sjúklinga með væg frávik í lifrarprófum (annaðhvort eðlilegt bílírúbín og hækkun á ALAT, óháð því hversu mikil hún er, eða hækkun á bílírúbíni, allt að 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi). Hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (hækkun á bílírúbíni $>1,5$ til 3 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi) er ráðlagt að lækka pazópaníbskammtinn í 200 mg einu sinni dag (sjá kafla 4.2 og 5.2). Ekki er mælt með notkun pazópaníbs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (heildarbílírúbín >3 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi) (sjá kafla 4.2 og 5.2). Við 200 mg skammt er útsetningin marktækt minni, þó mjög breytileg, hjá þessum sjúklingum og eru sum gildin talin of lág til að ná áhrifum af klínískri þýðingu.

Í klínískum rannsóknum á pazópaníbi hafa komið fram hækkanir á transamínösum (ALAT, aspartatamínótransferasa [ASAT]) og bílírúbíni í sermi (sjá kafla 4.8). Í flestum tilvikum var aðeins greint frá hækkun á ALAT og ASAT, án samhliða hækkana á alkalískum fosfatasa eða bílírúbíni. Hætta á vægri (>3 x efri mörk eðlilegra gilda) til verulegri (>8 x efri mörk eðlilegra gilda) hækkun á ALAT getur verið aukin hjá sjúklingum eldri en 60 ára. Sjúklingar sem bera HLA-B*57:01 samsætuna eru einnig í aukinni hættu á að fá hækkun á ALAT sem tengist pazópaníbi. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi hjá öllum sem eru á meðferð með pazópaníbi, óháð arfgerð eða aldri (sjá kafla 5.1).

Gera á lifrarpróf í sermi áður en meðferð með pazópaníbi er hafin, í viku 3, 5, 7 og 9, síðan eftir 3 og 4 mánuði, ásamt viðbótarprófum samkvæmt klínískum vísbendingum. Halda skal áfram reglubundnum prófum eftir 4 mánuði.

Í töflu 1 má sjá leiðbeiningar um breytingar á skömmtum hjá sjúklingum með heildarbilírúbín $\leq 1,5$ x efri mörk eðlilegra gilda og ASAT og ALAT ≤ 2 x efri mörk eðlilegra gilda.

Tafla 1 Breytingar á skömmtum vegna lifrareitrunar af völdum lyfja

Niðurstöður lifrarprófa	Skammtabreyting
Hækkun transamínasa á milli 3 og 8 x efri mörk eðlilegra gilda	Haldið áfram að nota pazópaníð með vikulegu eftirliti með lifrarstarfsemi þar til transamínasar ná aftur stigi 1 eða grunnildi.
Hækkun transamínasa >8 x efri mörk eðlilegra gilda	Gerið hlé á notkun pazópaníðs þar til transamínasar hafa aftur náð stigi 1 eða grunnildi. Ef væntanlegur ávinningur af því að hefja aftur meðferð með pazópaníði er talinn vega þyngra en hættan á eiturveikunum á lifur skal hefja notkun pazópaníðs aftur með minni skammti 400 mg á dag og gera lifrarpróf í sermi vikulega í 8 vikur. Ef hækkunir á transamínasa fara aftur yfir >3 x efri mörk eðlilegra gilda eftir að notkun pazópaníðs er hafin að nýju, skal notkun pazópaníðs hætt endanlega.
Hækkun transamínasa >3 x efri mörk eðlilegra gilda samhliða hækkun bilírúbíns >2 x efri mörk eðlilegra gilda	Notkun pazópaníðs skal hætt endanlega. Hafa skal eftirlit með sjúklingum þar til þeir ná aftur stigi 1 eða grunnildi. Pazópaníð er UGT1A1-hemill. Væg, óbein hækkun (ósamtengds) bilírúbíns í blóði getur komið fram hjá sjúklingum með Gilberts-heilkenni. Sjúklinga sem eru aðeins með væga óbeina hækkun bilírúbíns í blóði, sem vitað er eða grunur er um að séu með Gilberts-heilkenni og hækkun ALAT >3 x efri mörk eðlilegra gilda, skal meðhöndla samkvæmt ráðleggingum fyrir einangraðar hækkunir á ALAT.

Notkun pazópaníðs samhliða simvastatíni eykur hættuna á hækkunum á ALAT (sjá kafla 4.5) og skal gæta varúðar við slíka notkun og viðhafa nákvæmt eftirlit.

Háþrýstingur

Í klínískum rannsóknum á pazópaníði hafa komið upp tilvik af háþrýstingi, þ. á m. eru háþrýstingsköst með einkennum (lífshættulegur háþrýstingur) sem nýlega hafa greinst. Hafa skal góða stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með pazópaníði er hafin. Fylgjast skal með háþrýstingi hjá sjúklingum fljótlega eftir að meðferð er hafin (ekki meira en viku eftir að notkun pazópaníðs er hafin) og oft eftir það til að tryggja stjórn á blóðþrýstingi. Hækkun blóðþrýstingsgildi (slagþrýstingur ≥ 150 mm Hg eða þanþrýstingur ≥ 100 mm Hg) komu fram snemma á meðferðartímanum (u.þ.b. 40% tilvika komu fram fyrir dag 9 og u.þ.b. 90% tilvika komu fram á fyrstu 18 vikunum). Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi og meðhöndla hann strax, bæði með því að nota blóðþrýstingslækkandi lyf og aðlaga skammta pazópaníðs (gera hlé og hefja meðferð aftur með lægri skammti samkvæmt klínísku mati) (sjá kafla 4.2 og 4.8). Hætta skal notkun pazópaníðs ef merki eru um lífshættulegan háþrýsting eða ef háþrýstingur er verulegur og viðvarandi þrátt fyrir blóðþrýstingslækkandi meðferð og lækkun pazópaníðsskammta.

Afturkræft baklægt heilakvillaheilkenni (PRES)/afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (RPLS)

Greint hefur verið frá PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome)/RPLS (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome) í tengslum við notkun pazópaníðs. PRES/RPLS getur m.a. einkennt af höfuðverk, háþrýstingi, flogum, svefnisýki, rugli, blindu og öðrum sjón- og taugatruflunum og getur leitt til dauða. Sjúklingar sem fá PRES/RPLS skulu hætta notkun pazópaníðs til frambúðar.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga

Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi, sem getur leitt til dauða, í tengslum við notkun pazópaníbs (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til lungnaeinkenna, sem bent geta til millivefslungnasjúkdóms/lungnabólgu og hætta skal notkun pazópaníbs hjá sjúklingum sem fá millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu.

Starfstruflun í hjarta/hjartabilun

Íhuga skal áhættu og ávinning af notkun pazópaníbs áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með starfstruflanir í hjarta. Öryggi og lyfjahvörf pazópaníbs hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega til alvarlega hjartabilun eða hjá þeim sem hafa lægra útfallsbrot vinstri slegils en eðlilegt er, hefur ekki verið rannsakað.

Í klínískum rannsóknum með pazópaníbi hafa komið fram starfstruflanir í hjarta, svo sem hjartabilun og skert útfallsbrot vinstri slegils (sjá kafla 4.8). Í slembaðri rannsókn, þar sem pazópaníb og súnitiníb voru borin saman hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein (VEG108844), var útfallsbrot vinstri slegils mælt við upphaf meðferðar og við eftirfylgni. Starfstruflun í hjarta greindist hjá 13% (47/362) einstaklinga í pazópaníbhópnum borið saman við 11% (42/369) einstaklinga í súnitiníbhópnum. Hjartabilun greindist hjá 0,5% einstaklinga í hvorum meðferðarhópi. Greint var frá hjartabilun hjá 3 af 240 einstaklingum (1%), í III. stigs rannsókninni VEG110727 hjá sjúklingum með mjúkvefjasarkmeini. Hjá sjúklingum, þar sem útfallsbrot vinstri slegils var mælt eftir upphaf meðferðar og við eftirfylgni, mældist skerðing hjá 11% einstaklinga (15/140) í pazópaníbhópnum miðað við 3% (1/39) í lyfleysuhópnum.

Áhættuþættir

Þrettán af þeim 15 einstaklingum í pazópaníbhópi III. stigs rannsóknarinnar á mjúkvefjasarkmeinum voru einnig með háþrýsting, sem getur hafa aukið starfstruflanir í hjarta hjá sjúklingum í áhættuhópi með því að aukaslagæðaþrýsting. 99% sjúklinga (243/246) sem tóku þátt í III. stig rannsókninni á mjúkvefjasarkmeini, þ.m.t. einstaklingarnir 15, fengu antracyklín. Fyrri meðferð með antracyklíni getur verið áhættuþáttur fyrir truflanir á hjartastarfsemi.

Niðurstöður

Fjórir af einstaklingunum 15 náðu fullum bata (innan við 5% frá grunngildi) og 5 náðu bata að hluta (innan eðlilegra marka, en >5% neðan við grunngildi). Einn einstaklingur náði ekki bata og ekki fengust upplýsingar um eftirfylgni hjá hinum 5 einstaklingunum.

Meðferð

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á útfallsbroti vinstri slegils skal, samkvæmt klínískum einkennum, gera hlé á notkun pazópaníbs og/eða lækka skammta, samhliða því að veita háþrýstingsmeðferð (ef sjúklingur er með háþrýsting er vísað í varúdarkaflann um háþrýsting hér að framan).

Hafa skal nákvæmt eftirlit með klínískum vísbendingum eða einkennum hjartabilunar hjá sjúklingum. Ráðlagt er að meta útfallsbrot vinstri slegils í upphafi og síðan reglulega hjá sjúklingum sem eiga starfstruflanir í hjarta á hættu.

Lenging á QT-bili og torsade de pointes

Í klínískum rannsóknum á pazópaníbi hafa komið upp tilvik af lengingu á QT-bili og Torsade de Pointes (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við notkun pazópaníbs hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, hjá sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum eða önnur lyf sem lengt geta QT-bilið og sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma sem skipt geta máli. Við notkun pazópaníbs er eftirlit með hjartalínuriti og viðhaldi salta (t.d. kalsíums, magnesíums, kalíums) innan eðlilegra marka, ráðlagt við upphaf meðferðar og síðan reglulega eftir það.

Segatilvik í slagæðum

Hjartadrep, blóðþurrð í hjarta, blóðþurrðarslag og skammvinn blóðþurrðarköst í heila komu fram í klínískum rannsóknum á pazópaníbi (sjá kafla 4.8). Lífshættuleg tilvik hafa komið fram. Gæta skal varúðar við notkun pazópaníbs hjá sjúklingum sem eiga blóðsegatilvik frekar á hættu eða hafa sögu um segatilvik. Notkun pazópaníbs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem hafa fengið slíkt tilvik síðastliðna 6 mánuði. Ákvörðun um meðferð skal byggð á mati á ávinningi/áhættu hjá hverjum sjúklingi.

Segarekstilvik í bláæðum

Segarekstilvik í bláæðum, þ.m.t. segarek í bláæðum og lífshættulegur lungnasegi, hafa komið fyrir í klínískum rannsóknum. Þó þetta hafi komið fram bæði í rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini og mjúkvefjasarkmeini var tíðni hærrí í þýði með mjúkvefjasarkmein (5%) en í þýði með nýrnafrumkrabbamein (2%).

Segasmáæðakvilli

Greint hefur verið frá segasmáæðakvilla í klínískum rannsóknum þar sem pazópaníbi var notað eitt sér, með bevacizumabi og með tóþótekani (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem þróa með sér segasmáæðakvilla skulu hætta notkun pazópaníbs til frambúðar. Áhrif af völdum segasmáæðakvilla hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt. Pazópaníbi er ekki ætlað til notkunar í samsettri meðferð með öðrum lyfjum.

Blæðingartilvik

Greint hefur verið frá blæðingartilvikum í klínískum rannsóknum á pazópaníbi (sjá kafla 4.8). Lífshættuleg blæðingartilvik hafa komið fyrir. Notkun pazópaníbs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með sögu um blóðhósta, blæðingar í heila eða blæðingar í meltingarfærum af klínískri þýðingu síðastliðna 6 mánuði. Gæta skal varúðar við notkun pazópaníbs hjá sjúklingum sem eru í marktækri blæðingahættu.

Slagæðargúlpar og flýsjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlpa og/eða flýsjun slagæðar. Áður en notkun pazópaníbs er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlpa.

Rof í meltingarvegi og fistill

Rof í meltingarvegi og fistlar hafa komið fram í klínískum rannsóknum á pazópaníbi (sjá kafla 4.8). Lífshættuleg tilvik um rof í meltingarvegi hafa komið fyrir. Gæta skal varúðar við notkun pazópaníbs hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá rof eða fistil í meltingarfærum.

Sáragræðsla

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum pazópaníbs á sáragræðslu. Þar sem hemlar á æðapelsvaxtarþátt (VEGF) geta hamlað sáragræðslu skal hætta meðferð með pazópaníbi minnst 7 dögum fyrir skipulagða skurðaðgerð. Ákvörðun um að hefja meðferð með pazópaníbi að nýju eftir skurðaðgerð skal byggð á klínísku mati á fullnægjandi sáragræðslu. Hætta skal notkun pazópaníbs hjá sjúklingum með sár sem hefur opnast.

Skjaldvakabrestur

Í klínískum rannsóknum á pazópaníbi hafa komið fyrir tilvik þar sem starfsemi skjaldkirtils er skert (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að gera mælingar á skjaldkirtilsstarfsemi í upphafi og meðhöndla sjúklinga með skjaldvakabrest með hefðbundnum hætti áður en meðferð með pazópaníbi er hafin. Fylgjast skal náið með öllum sjúklingum hvað varðar vísbendingar og einkenni um skerta skjaldkirtilsstarfsemi meðan á pazópaníbmeðferð stendur. Framkvæma skal reglulega mælingar á skjaldkirtilsstarfsemi og meðhöndla með hefðbundnum hætti.

Prótein í þvagi

Greint hefur verið frá próteinum í þvagi í klínískum rannsóknum á pazópaníbi. Rannsóknir á þvagi eru ráðlagðar í upphafi og reglulega meðan á meðferð stendur og fylgjast skal með sjúklingum hvað varðar versnandi einkenni um prótein í þvagi. Hætta skal notkun pazópaníbs ef sjúklingur fær nýrungaheilkenni.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni, þar með talið banvænt æxlislýsuheilkenni, hefur verið tengt við notkun pazópaníbs (sjá kafla 4.8). Sjúklingar í aukinni hættu á æxlislýsuheilkenni eru þeir sem eru með hratt vaxandi æxli, mikla æxlisbyrði, truflun á nýrnastarfsemi eða vessaþurrð. Íhuga skal fyrirbyggjandi aðgerðir, svo sem meðferð við mikilli þvagsýru og vökvagjöf í bláæð, áður en meðferð með Votrient er hafin. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum í áhættu og veita þeim meðferð eftir því sem við á klínískt.

Loftrjóst

Í klínískum rannsóknum með pazópaníbi við langt gengnu mjúkvefjasarkmeini, hefur loftrjóst komið fyrir (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal nákvæmlega með einkennum loftrjósts hjá sjúklingum í meðferð með pazópaníbi.

Börn

Þar sem verkunarháttur pazópaníbs getur haft alvarleg áhrif á vöxt og þroska líffæra fyrst eftir fæðingu hjá nagdýrum (sjá kafla 5.3), skal ekki gefa börnum yngri en 2 ára pazópaníb.

Sýkingar

Greint hefur verið frá tilvikum alvarlegra sýkinga (með eða án daufkyrningafæðar), sem í sumum tilvikum hafa verið banvænar.

Notkun samhliða annarri altækri krabbameinslyfjameðferð

Klínískum rannsóknum á pazópaníbi samhliða fjölda annarra krabbameinslyfjameðferða (þar með talið til dæmis pemetrexed, lapatiníb eða pembrólízúmab) var hætt snemma þar sem talin var hætta á auknum eiturverkunum og/eða aukinni dánartíðni og örugg og áhrifarík skammtasamsetning hefur ekki verið staðfest fyrir þessar meðferðaráætlanir.

Meðganga

Eiturverkanir á æxlun hafa komið fram í forklínískum dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3). Ef pazópaníb er notað á meðgöngu, eða ef sjúklingur verður barnshafandi meðan á notkun pazópaníbs stendur, skal sjúklingurinn upplýstur um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með pazópaníbi stendur (sjá kafla 4.6).

Milliverkanir

Forðast skal meðferð samhliða öflugum hemlum á CYP3A4, P-glykóprótein (P-gp) eða brjóstakrabbameinsviðnámsprótein (BCRP), vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir pazópaníbi (sjá kafla 4.5). Íhuga skal val á öðrum lyfjum samhliða, sem hafa enga eða lágmarksgetu til að hindra CYP3A4, P-gp eða BCRP.

Forðast skal meðferð samhliða CYP3A4-virkjum vegna hættu á minnkaðri útsetningu fyrir pazópaníbi (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurshækkun hefur sést við meðferð samhliða ketókónazóli.

Gæta skal varúðar við notkun pazópaníbs samhliða hvarfefnum úridíntvífosfat glúkúrónósýltransferasa 1A1 (UGT1A1) (t.d. írínótekani) þar sem pazópaníbi er UGT1A1-hemill (sjá kafla 4.5).

Forðast skal neyslu greipaldinsafa meðan á meðferð með pazópaníbi stendur (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á pazópaníbi

Rannsóknir *in vitro* benda til þess að oxunarumbrot pazópaníbs í lifrarfrymisögnum manna verði aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, með minni háttar framlagi frá CYP1A2 og CYP2C8. Hemlar og örvar CYP3A4 geta því breytt umbrotum pazópaníbs.

Hemlar á CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazópaníbi er hvarfefni fyrir CYP3A4, P-gp og BCRP.

Gjöf pazópaníbs (400 mg einu sinni á dag) samhliða öflugum CYP3A4- og P-gp-hemlinum ketókónazóli (400 mg einu sinni á dag) 5 daga í röð leiddi til 66% hækkunar á meðalgildum $AUC_{(0-24)}$ og 45% hækkunar á meðalgildum C_{max} fyrir pazópaníbi, miðað við gjöf pazópaníbs eins sér (400 mg á dag í 7 daga). Samanburður á lyfjahvarfabreytum fyrir pazópaníbi, C_{max} (meðalgildi á bilinu 27,5 til 58,1 $\mu\text{g/ml}$) og $AUC_{(0-24)}$ (meðalgildi á bilinu 48,7 til 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$) eftir gjöf 800 mg af pazópaníbi einu sér og eftir gjöf 400 mg af pazópaníbi og 400 mg af ketókónazóli (meðalgildi C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, meðalgildi $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$) bendir til að í nærveru öflugs CYP3A4- og P-gp hemils muni lækkun pazópaníbskammta í 400 mg einu sinni á dag, hjá flestum sjúklingum leiða til altækrar útsetningar sem er svipuð og fæst eftir gjöf 800 mg af pazópaníbi einu sér, einu sinni á dag. Altæk útsetning getur hins vegar hjá sumum sjúklingum verið meiri en hefur komið fram eftir gjöf 800 mg af pazópaníbi einu sér.

Gjöf pazópaníbs samhliða öðrum öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ítrakónazóli, klaritrómýcín, atazanavíri, indínavíri, nefazodóni, nelfínavíri, rítónavíri, sakvínavíri, telitrómýcín, vorikónazóli) getur aukið þéttni pazópaníbs. Greipaldinsafi inniheldur CYP3A4-hemil og getur því einnig aukið plasmáþéttni pazópaníbs.

Gjöf 1.500 mg af lapatiníbi (hvarfefni og veikur hemill á CYP3A4 og P-gp og öflugur BCRP-hemill) og 800 mg af pazópaníbi leiddi til u.þ.b. 50% til 60% aukningar á meðalgildum $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} fyrir pazópaníbi samanborið við gjöf 800 mg af pazópaníbi einu sér. Hömlun á P-gp og/eða BCRP af völdum lapatiníbs lagði líklega sitt af mörkum til aukinnar útsetningar fyrir pazópaníbi.

Gjöf pazópaníbs samhliða hemli á CYP3A4, P-gp og BCRP, svo sem lapatiníbi, leiðir til aukinnar plasmabéttni pazópaníbs. Gjöf samhliða öflugum hemlum á P-gp eða BCRP, getur einnig breytt útsetningu og dreifingu pazópaníbs, þ.m.t. dreifingu inn í miðtaugakerfið.

Forðast skal notkun pazópaníbs samhliða öflugum CYP3A4-hemli (sjá kafla 4.4). Ef enginn læknisfræðilega ásættanlegur valkostur við öflugan CYP3A4-hemil er tiltækur skal lækka skammtinn af pazópaníbi í 400 mg á dag meðan á samhliða notkun stendur. Í slíkum tilvikum skal fylgst náið með aukaverkunum og frekari skammtalækkun gæti komið til greina ef aukaverkanir sem hugsanlega eru lyfjatengdar koma fram.

Því skal forðast notkun samhliða öflugum hemlum á P-gp eða BCRP, að öðrum kosti er ráðlagt val á annarri lyfjameðferð samhliða, sem hefur enga eða lágmarksgetu til að hindra P-gp eða BCRP.

CYP3A4, P-gp, BCRP-virkjar

CYP3A4-virkjar eins og rífampisín geta lækkað plasmabéttni pazópaníbs. Gjöf pazópaníbs samhliða öflugum P-gp- eða BCRP-virki getur breytt útsetningu og dreifingu pazópaníbs, þ.m.t. dreifingu inn í miðtaugakerfið. Ráðlagt er val á annarri meðferð samhliða, sem hefur enga eða lágmarksgetu til að örva ensím eða flutningsprótein.

Áhrif pazópaníbs á önnur lyf

Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrýmisögnum manna sýndu að pazópaníbi hindraði CYP-ensím 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1. Sýnt var fram á hugsanlega örvun CYP3A4 hjá mönnum í mælingum *in vitro* á PXR manna. Klínískar lyfjafræðirannsóknir með notkun pazópaníbs, 800 mg einu sinni á dag, hafa sýnt að pazópaníbi hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf kaffíns (könnunarhvarfefnis fyrir CYP1A2), warfaríns (könnunarhvarfefnis fyrir CYP2C9) eða ómeprazóls (könnunarhvarfefnis fyrir CYP2C19) hjá krabbameinssjúklingum. Pazópaníbi leiddi til u.þ.b. 30% aukningar á meðalgildum AUC og C_{max} fyrir mídazolam (könnunarhvarfefni fyrir CYP3A4) og 33% til 64% aukningar í hlutfalli þéttni dextrómetorfans á móti dextrófani í þvagi, eftir inntöku á dextrómetorfani (könnunarhvarfefni fyrir CYP2D6). Gjöf 800 mg af pazópaníbi einu sinni á dag, samhliða 80 mg/m² af paklítazeli (hvarfefni CYP3A4 og CYP2C8) einu sinni í viku, leiddi til 26% meðalhækkunar á AUC og 31% meðalhækkunar á C_{max} fyrir paklítaxel.

Samkvæmt gildum *in vitro* fyrir IC₅₀ og *in vivo* fyrir C_{max} í plasma, geta umbrotsefni pazópaníbs, GSK1268992 og GSK1268997, lagt sitt af mörkum í hreinum hindrunaráhrifum pazópaníbs á BCRP. Ekki er heldur hægt að útiloka hömlun á BCRP og P-gp af völdum pazópaníbs í meltingarvegi. Gæta skal varúðar þegar pazópaníbi er gefið samhliða öðrum hvarfefnum BCRP og P-gp til inntöku.

In vitro hindraði pazópaníbi anjónaflutningsfjölpeptíð (OATP1B1) manna. Ekki er hægt að útiloka að pazópaníbi hafi áhrif á lyfjahvörf hvarfefna OATP1B1 (t.d. statína, sjá „Áhrif notkunar pazópaníbs samhliða simvastatíni“ hér á eftir).

Pazópaníbi er hemill á ensímið úridíntvífosfatglúkúrónósýltransferasa 1A1 (UGT1A1) *in-vitro*. Virka umbrotsefni írínótekans, SN-38, er hvarfefni fyrir OATP1B1 og UGT1A1. Gjöf pazópaníbs 400 mg einu sinni á dag, samhliða cetuximabi 250 mg/m² og írínótekani 150 mg/m², leiddi til u.þ.b. 20% aukningar á altækri útsetningu fyrir SN-38. Pazópaníbi gæti haft meiri áhrif á dreifingu og brotthvarf SN-38 hjá einstaklingum með UGT1A1*28-afbrigðið, í samanburði við þá sem eru með villigerð samsættun. Hins vegar hafði UGT1A1-genagerðin ekki alltaf forspárgildi um áhrif pazópaníbs á dreifingu og brotthvarf SN-38. Gæta skal varúðar þegar pazópaníbi er gefið samhliða hvarfefnum UGT1A1.

Áhrif notkunar pazópaníbs samhliða simvastatíni

Notkun pazópaníbs og simvastatíns samhliða eykur tíðni ALAT-hækkana. Niðurstöður úr safngreiningu á heildarniðurstöðum úr klínískum rannsóknum með pazópaníbi sýna að greint var frá ALAT $>3x$ eðlileg efri mörk hjá 126/895 (14%) sjúklingum sem ekki notuðu statín, samanborið við 11/41 (27%) sjúklingum sem notuðu simvastatín samhliða ($p = 0,038$). Ef hækkanir á ALAT koma fram hjá sjúklingi sem fær simvastatín samhliða skal fylgja skammtaleiðbeiningum fyrir pazópaníb og hætta notkun simvastatíns (sjá kafla 4.4). Að auki skal gæta varúðar við notkun pazópaníbs samhliða öðrum statínum þar sem fullnægjandi upplýsingar til að meta áhrif þeirra á þéttni ALAT liggja ekki fyrir. Ekki er hægt að útiloka að pazópaníb hafi áhrif á lyfjahlvörf annarra statína (t.d. atorvastatíns, flúvastatíns, pravastatíns, rósuvastatíns).

Áhrif fæðu á pazópaníb

Gjöf pazópaníbs með fituríkri eða fitusnauðri máltíð leiðir til u.þ.b. tvöföldunar á AUC og C_{max} . Því skal gefa pazópaníb minnst 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

Lyf sem hækka sýrustig í maga

Gjöf pazópaníbs samhliða esómeprazóli minnkar aðgengi pazópaníbs um u.þ.b. 40% (AUC og C_{max}) og skal forðast notkun pazópaníbs samhliða lyfjum sem hækka sýrustig (pH) í maga. Ef læknisfræðilega nauðsynlegt er að nota prótónupumpuhemil samhliða er mælt með að pazópaníbskammturinn sé tekinn án matar, einu sinni á dag að kvöldi, á sama tíma og prótónupumpuhemillinn. Ef læknisfræðilega nauðsynlegt er að gefa H_2 -viðtakablokka samhliða skal pazópaníbskammturinn tekinn án matar, a.m.k. 2 klukkustundum fyrir eða a.m.k. 10 klukkustundum eftir skammt af H_2 -viðtakablokka. Pazópaníb skal gefið a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir gjöf skjótverkandi sýrubindandi lyfs. Ráðleggingar varðandi hvernig gefa á prótónupumpuhemil og H_2 -viðtakablokka samhliða eru byggðar á lífeðlisfræðilegum þáttum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Fullnægjandi upplýsingar liggja ekki fyrir um notkun pazópaníbs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Ekki má nota pazópaníb á meðgöngu nema meðferð með pazópaníbi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar. Ef pazópaníb er notað á meðgöngu, eða ef sjúklingur verður barnshafandi meðan á notkun pazópaníbs stendur, skal sjúklingurinn upplýstur um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að nota fullnægjandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir síðasta skammt af pazópaníbi og forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með pazópaníbi stendur.

Karlar (þar með talið þeir sem gengist hafa undir sáðrásarúrnám) eiga að nota smokka við kynmök meðan á meðferð með pazópaníbi stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir síðasta skammtinn af pazópaníbi til að koma í veg fyrir hugsanlega útsetningu fyrir lyfinu hjá þunguðum rekkjunautum og kvenkyns rekkjunautum á barneignaraldri.

Brjóstgjöf

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar pazópaníbs samhliða brjóstgjöf. Ekki er þekkt hvort pazópaníb eða umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknum um útskilnað pazópaníbs í mjólk hjá dýrum. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með pazópaníbi stendur.

Frjósemi

Dýrarrannsóknir benda til þess að frjósemi karla og kvenna geti orðið fyrir áhrifum af meðferð með pazópaníbi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Votrient hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Áhrif á slíka hæfni eru ekki fyrirsjáanleg út frá lyfjafræðilegum eiginleikum pazópaníbs. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og aukaverkanamynstur pazópaníbs við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verk er krefjast dómgreindar, hreyfi- eða vitsmunalegrar færni. Sjúklingar skulu forðast akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir sundli, þreytu eða máttleysi.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Heildarniðurstöður úr lykilrannsókninni á nýrnafrumkrabbameini (VEG105192, n=290), framhaldsrannsókninni (VEG107769, n=71), II. stigs stuðningsrannsókninni (VEG102616, n=225) og slembuðu, opnu III. stigs jafngildisrannsókninni með samhliða hópum (VEG108844, n=557), voru ákvarðaðar í heildarmati á öryggi og þolanleika pazópaníbs (alls n=1.149) hjá einstaklingum með nýrnafrumkrabbamein (sjá kafla 5.1).

Heildarniðurstöður úr lykilrannsókninni á mjúkvefjasarkmeini (VEG110727, n=369) og II. stigs stuðningsrannsókninni (VEG20002, n=142) voru ákvarðaðar í heildarmati á öryggi og þolanleika pazópaníbs (heildaröryggisþýði n=382), hjá einstaklingum með mjúkvefjasarkmein (sjá kafla 5.1).

Þýðingarmestu alvarlegu aukaverkanirnar, sem komu fyrir í rannsóknum á nýrnafrumkrabbameini og mjúkvefjakrabbameini, voru skammvinn blóðþurrðarköst í heila, blóðþurrðarslag, blóðþurrð í hjarta, fleygdrep í hjarta og heila, starfstruflun í hjarta, rof og fistill í meltingarvegi, lenging á QT-bili, torsade de pointes og blæðingar í lungum, meltingarfærum og heila en allar aukaverkanirnar voru tilgreindar hjá <1% sjúklinga í meðferð. Aðrar mikilvægar alvarlegar aukaverkanir, sem komu fyrir í rannsóknum á mjúkvefjasarkmeini, voru m.a. segarekstilvik í bláæðum, starfstruflun í vinstri slegli og loftbrjóst.

Dauðsföll sem talin voru geta tengst pazópaníbi fólu í sér blæðingar í meltingarvegi, blæðingar í lungum/blóðhósta, óeðlilega lifrarstarfsemi, rof í görn og blóðþurrðarslag.

Algengustu aukaverkanirnar (komu fyrir hjá a.m.k. 10% sjúklinga) af öllum alvarleikastigum í rannsóknunum á nýrnafrumkrabbameini og mjúkvefjasarkmeini voru: niðurgangur, breyting á háralit, skortur á litarefnum í húð, útbrot með flögnun, háprýstingur, ógleði, höfuðverkur, þreyta, lystarleysi, uppköst, bragðskynstruflanir, munnbólga, þyngdartap, verkur, hækkun á alanínámínótransferasa og hækkun á aspartatámínótransferasa.

Aukaverkanir af öllum alvarleikastigum sem tilgreindar voru hjá einstaklingum með nýrnafrumkrabbamein og mjúkvefjasarkmein eða eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér að neðan eftir MedDRA-líffæraflokki, tíðni og alvarleika. Eftirfarandi viðtekin regla hefur verið notuð við tíðniflokkunina: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar, ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Flokkunin hefur verið ákveðin út frá heildartíðni í niðurstöðum úr klínískum rannsóknum. Einnig hefur verið lagt mat á upplýsingar eftir markaðssetningu, hvað varðar öryggi og þol, úr öllum klínískum pazópaníbrannsóknunum og sjálfstæðum tilkynningum. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum með sömu tíðni raðað þannig að alvarlegustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst.

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 Meðferðartengdar aukaverkanir tilgreindar við rannsóknir á nýrnafrumukrabbameini (n=1149) eða eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkanir	Öll stig n (%)	Stig 3 n (%)	Stig 4 n (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýkingar (með eða án daufkyrningafæðar)†	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
	Sjaldgæfar	Tannholdssýking	1 (<1%)	0	0
		Lífhimnubólga af völdum sýkingar	1 (<1%)	0	0
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Æxlisverkur	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Daufkyrningafæð	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Hvítkornafæð	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Sjaldgæfar	Rauðkornadreyri (polycythaemia)	6 (0,03%)	1	0
	Mjög sjaldgæfar	Segasmáæðakvilli (þ.m.t. segablóðflagnafæðar-purpuri og blóðlýsuþvageitrunar-heilkenni)†	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
Innkirtlar	Algengar	Skjaldvakabrestur	83 (7%)	1 (<1%)	0
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Algengar	Blóðfosfatskortur	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Vessaþurrð	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Sjaldgæfar	Blóðmagnesíum-skortur	10 (<1%)	0	0
Tíðni ekki þekkt	Æxlislýsuheilkenni*	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi	30 (3%)	0	0

Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðskynstruflanir ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Höfuðverkur	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Algengar	Sundl	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Svefnhöfgi	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Náladofi	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Útlægur skyntaugakvilli	17 (1%)	0	0
	Sjaldgæfar	Skert snertiskyn	8 (<1%)	0	0
		Skammvinn blóðþurrðarköst	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Svefndrungi	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Heilaslag	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Blóðþurrðarslag	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Mjög sjaldgæfar	Afturkræft baklægt heilakvilla-/innlyksuheilabólguheilenni (PRES/RPLS) [†]	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	
Augu	Algengar	Óskýr sjón	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Sjaldgæfar	Sjónulos [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Sjónurof [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Upplitun augnhára	4 (<1%)	0	0
Hjarta	Sjaldgæfar	Hægláttur	6 (<1%)	0	0
		Hjartadrep	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Starfstruflun í hjarta ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hjartablóðþurrð	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Algengar	Hitakóf	16 (1%)	0	0
		Bláæðasegarek ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Andlitsroði	12 (1%)	0	0
	Sjaldgæfar	Lífshættulegur háþrýstingur	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Blæðingar	1 (<1%)	0	0
Mjög sjaldgæfar	Slagæðargúlpar og flysjun slagæðar [†]	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Blóðnasir	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Raddtruflanir	48 (4%)	0	0
		Mæði	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Blóðhósti	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Sjaldgæfar	Nefrennsli	8 (<1%)	0	0
		Blæðing í lungum	2 (<1%)	0	0
		Loftbrjóst	1 (<1%)	0	0
	Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga [†]	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	614 (53%_)	65 (6%)	2 (<1%)	
		Ógleði	386 (34%)	14 (1%)	0	
		Uppköst	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)	
		Kviðverkur ^a	139 (12%)	15 (1%)	0	
	Algengar	Munnbólga	96 (8%)	4 (<1%)	0	
		Meltingartruflanir	83 (7%)	2 (<1%)	0	
		Vindgangur	43 (4%)	0	0	
		Uppbamba	36 (3%)	2 (<1%)	0	
		Sár í munni	28 (2%)	3 (<1%)	0	
		Munnþurrkur	27 (2%)	0	0	
		Sjaldgæfar	Brisbólga	8 (<1%)	4 (<1%)	0
			Blæðing í endaparmi	8 (<1%)	2 (<1%)	0
	Blóðhægðir		6 (<1%)	0	0	
	Blæðing í meltingarvegi		4 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Svartar hægðir		4 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Tíðar hægðir		3 (<1%)	0	0	
	Blæðing í endaparmsopi		2 (<1%)	0	0	
	Rof á ristli		2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Blæðing í munni		2 (<1%)	0	0	
	Blæðing í efri meltingarfærum		2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Fistill frá þörmum út í gegnum húð		1 (<1%)	0	0	
	Blóðuppköst		1 (<1%)	0	0	
	Blæðandi gyllinæð		1 (<1%)	0	0	
Rof í dausgörn	1 (<1%)		0	1 (<1%)		
Blæðing í vélinda	1 (<1%)		0	0		
Aftanskinublæðing	1 (<1%)		0	0		
Lifur og gall	Algengar		Gallrauðadreyri	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
			Óeðlileg lifrarstarfsemi	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Lifrareitrun	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)	
	Sjaldgæfar	Gula	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Lifrarskemmdir af völdum lyfja	2 (<1%)	2 (<1%)	0	
		Lifrabilun†	1 (<1%)	0	1 (<1%)	

Húð og undirhúð	Mjög algengar	Breytingar á háralit	404 (35%)	1 (<1%)	0	
		Handa- og fótaheilkenni	206 (18%)	39 (3%)	0	
		Hárlos	130 (11%)	0	0	
		Útbrot	129 (11%)	7 (<1%)	0	
	Algengar	Skortur á litarefni í húð	52 (5%)	0	0	
		Þurr húð	50 (4%)	0	0	
		Kláði	29 (3%)	0	0	
		Hörundsroði	25 (2%)	0	0	
		Aflitun húðar	20 (2%)	0	0	
		Ofsviti	17 (1%)	0	0	
		Sjaldgæfar	Naglakvillar	11 (<1%)	0	0
	Húðflögnun		10 (<1%)	0	0	
	Ljósnaemisviðbrögð		7 (<1%)	0	0	
	Roðapotsútbrot		6 (<1%)	0	0	
	Húðkvilli		5 (<1%)	0	0	
	Dröfnuútbrot		4 (<1%)	0	0	
	Kláðaútbrot		3 (<1%)	0	0	
	Blöðruútbrot		3 (<1%)	0	0	
	Útbreiddur kláði		2 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Útbreidd útbrot		2 (<1%)	0	0	
Örðuútbrot	2 (<1%)		0	0		
Roði í iljum	1 (<1%)		0	0		
Sár á húð†	tíðni ekki þekkt		tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt		
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar		Liðverkir	48 (4%)	8 (<1%)	0
			Vöðvaverkir	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Vöðvakrampar	25 (2%)	0	0	
	Sjaldgæfar	Verkur í stoðkerfi	9 (<1%)	1 (<1%)	0	
Nýru og þvagfæri	Mjög algengar	Prótein í þvagi	135 (12%)	32 (3%)	0	
	Sjaldgæfar	Blæðingar í þvagrás	1 (<1%)	0	0	
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Asatíðir	3 (<1%)	0	0	
		Blæðingar í leggöngum	3 (<1%)	0	0	
		Milliblæðingar	1 (<1%)	0	0	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)	
	Algengar	Slímhúðarbólga	86 (7%)	5 (<1%)	0	
		Máttleysi	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)	
		Bjúgur ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0	
		Brjóstverkur	18 (2%)	2 (<1%)	0	
	Sjaldgæfar	Kuldahrollur	4 (<1%)	0	0	
		Slímhimnukvilli	1 (<1%)	0	0	

Rannsóknarniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Hækkun aspartat amínótransferasa	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Algengar	Þyngdartap	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Hækkun bílírúbíns í blóði	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Hækkun kreatíníns í blóði	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Hækkun lípasa	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Fækkun hvítra blóðkorna ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Hækkun á skjaldvakahormóni í blóði	36 (3%)	0	0
		Hækkun amýlása í blóði	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Hækkun gamma-glútamýltransferasa	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Blóðþrýstingshækkun	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Hækkun þvagefnis í blóði	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Óeðlileg lifrarpróf	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Sjaldgæfar	Hækkun lifrarsíma	11 (<1%)	4 (<1%)
	Lækkun glúkósa í blóði		7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Lenging QT-bils á hjartalínuriti		7 (<1%)	2 (<1%)	0
	Hækkun transamínasa		7 (<1%)	1 (<1%)	0
	Óeðlileg skjaldkirtilspróf		3 (<1%)	0	0
	Hækkun þanbilsþrýstings		2 (<1%)	0	0
	Hækkun slagbilsþrýstings		1 (<1%)	0	0
<p>† Meðferðartengdar aukaverkanir sem tilkynntar voru eftir markaðssetningu (sjálfstæðar tilkynningar og alvarlegar aukaverkanir úr öllum klínískum pazópaníbrannsóknnum).</p> <p>* Meðferðartengdar aukaverkanir sem einungis voru tilkynntar eftir markaðssetningu. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.</p> <p>Eftirfarandi hugtök hafa verið sameinuð:</p> <p>^a Kviðverkur, verkur í efri hluta kviðar og verkur í neðri hluta kviðar</p> <p>^b Bjúgur, bjúgur í útlimum, augnbjúgur, staðbundinn bjúgur og andlitsbjúgur</p> <p>^c Bragðskynstruflanir, bragðskynsmisssir og dauft bragðskyn</p> <p>^d Fækkun hvítra blóðkorna, fækkun hlutleysiskyrninga og fækkun hvítfrumna</p> <p>^e Minnkuð matarlyst og lystarleysi</p> <p>^f Starfstruflanir í hjarta, starfstruflun í vinstri slegli, hjartabilun og hjartavöðvakvilli með aðþrengingu</p> <p>^g Bláæðasegarek, segamyndun í djúpbláæðum, segarek og segamyndun í lungum</p>					

Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og handa- og fótaheilkenni komu oftast fram hjá sjúklingum af austur-ásískum uppruna.

Tafla 3 Meðferðartengdar aukaverkanir tilgreindar við rannsóknir á mjúkvefjasarkmeini (n=382) eða eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkanir	Öll stig n (%)	Stig 3 n (%)	Stig 4 n (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýking í tannholdi	4 (1%)	0	0
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Mjög algengar	Æxlisverkur	121 (32%)	32 (8%)	0

Blóð og eitlar^f	Mjög algengar	Hvítkornafæð	106 (44%)	3 (1%)	0
		Blóðflagnafæð	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Daufkyrningafæð	79 (33%)	10 (4%)	0
	Sjaldgæfar	Segasmáæðakvilli (m.a. segamyndandi blóðflagnafæðarpurpuri og rauðalos-þvageitrunarheilkenni) †	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Innkirtlar	Algengar	Skjaldvakabrestur	18 (5%)	0	0
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst	108 (28%)	12 (3%)	0
		Blóðalbúmín-lækkun ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Algengar	Þurrkur	4 (1%)	2 (1%)	0
	Sjaldgæfar	Blóðmagnesiumlækkun	1 (<1%)	0	0
	Tíðni ekki þekkt	Æxlislýsuheilkenni*	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi	5 (1%)	1 (<1%)	0
Taugakerfi	Mjög algengar	Bragðskynstruflanir	79 (21%)	0	0
		Höfuðverkur	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Algengar	Útlægur skyntaugakvilli	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Sundl	15 (4%)	0	0
	Sjaldgæfar	Svefnhöfgi	3 (<1%)	0	0
		Náladofi	1 (<1%)	0	0
		Fleygdrep í heila	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Augu	Algengar	Þokusýn	15 (4%)	0	0
Hjarta	Algengar	Starfstruflun í hjarta ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Starfstruflun í vinstri slegli	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Hægsláttur	4 (1%)	0	0
	Sjaldgæfar	Hjartadrep	1 (<1%)	0	0
Æðar	Mjög algengar	Háþrýstingur	152 (40%)	26 (7%)	0
	Algengar	Segarekstilvik í bláæðum ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Hitasteypur	12 (3%)	0	0
		Andlitsroði	4 (1%)	0	0
	Sjaldgæfar	Blæðing	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Mjög sjaldgæfar	Slagæðargúlpar og flysjun slagæðar	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Algengar	Blóðnasir	22 (6%)	0	0
		Raddtruflanir	20 (5%)	0	0
		Mæði	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Hósti	12 (3%)	0	0
		Loftbrjóst	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Hiksti	4 (1%)	0	0
		Lungnablæðing	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Sjaldgæfar	Verkur í munn og koki	3 (<1%)	0	0
		Berkjublæðing	2 (<1%)	0	0
		Nefrennsli	1 (<1%)	0	0
		Blóðhósti	1 (<1%)	0	0
	Mjög sjaldgæfar	Millivefslungnasjúkdómur/ lungnabólga†	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt

Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur	174 (46%)	17 (4%)	0
		Ógleði	167 (44%)	8 (2%)	0
		Uppköst	96 (25%)	7 (2%)	0
		Kviðverkur ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Munnbólga	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Algengar	Uppþemba	16 (4%)	2 (1%)	0
		Munnþurrkur	14 (4%)	0	0
		Meltingartruflanir	12 (3%)	0	0
		Blæðing í munn	5 (1%)	0	0
		Vindgangur	5 (1%)	0	0
		Blæðing í endaparmsopi	4 (1%)	0	0
	Sjaldgæfar	Blæðing í meltingarfærum	2 (<1%)	0	0
		Blæðing í endaparmi	2 (<1%)	0	0
		Fistill frá þörmum út í gegnum húð	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Magablæðing	1 (<1%)	0	0
		Blóðhægðir	2 (<1%)	0	0
		Blæðing í vélinda	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Lífhimnubólga	1 (<1%)	0	0
		Aftanskinublæðing	1 (<1%)	0	0
		Blæðing í efri meltingarfærum	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Rof í dausgörn		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Óeðlileg lifrarstarfsemi	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabílan*	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Breytingar á háralit	93 (24%)	0	0
		Skortur á litarefni í húð	80 (21%)	0	0
		Útbrot með flögnun	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Algengar	Hárlos	30 (8%)	0	0
		Húðkvilli ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Þurr húð	21 (5%)	0	0
		Ofsviti	18 (5%)	0	0
		Naglakvilli	13 (3%)	0	0
		Kláði	11 (3%)	0	0
		Roðabot	4 (1%)	0	0
	Sjaldgæfar	Sár á húð	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Útbrot	1 (<1%)	0	0
		Dröfnútbrot	1 (<1%)	0	0
		Ljósæmisviðbrögð	1 (<1%)	0	0
Handa- og fótaheilkenni		2 (<1%)	0	0	
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Verkur í stoðkerfi	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Vöðvaverkur	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Vöðvakrampar	8 (2%)	0	0
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Liðverkur	2 (<1%)	0	0
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Blæðing frá leggöngum	3 (<1%)	0	0
		Asatíðir	1 (<1%)	0	0

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Preyta	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Algengar	Bjúgur ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Brjóstverkur	12 (3%)	4 (1%)	0
		Kuldahrollur	10 (3%)	0	0
	Sjaldgæfar	Slímhúðarbólga ^c	1 (<1%)	0	0
Máttleysi		1 (<1%)	0	0	
Rannsóknaniðurstöður^h	Mjög algengar	Þyngdartap	86 (23%)	5 (1%)	0
	Algengar	Óeðlilegar niðurstöður úr eyrna-, nef og hálsskoðun ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Hækkun alanín-aminótransferasa	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Óeðlilegt kólesteról í blóði	6 (2%)	0	0
		Hækkun aspartat-aminótransferasaa	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Hækkun gamma-glútamýltransferasa	4 (1%)	0	3 (<1%)
		Sjaldgæfar	Hækkun bílírúbíns í blóði	2 (<1%)	0
	Sjaldgæfar	Aspartat-aminótransferasi	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanín-aminótransferasi	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Fækkun blóðflagna	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Lenging á QT-bili á hjartalínuriti	2 (<1%)	1 (<1%)	0

†Meðferðartengdar aukaverkanir sem tilkynntar voru eftir markaðssetningu (sjálfstæðar tilkynningar og alvarlegar aukaverkanir úr öllum klínískum pazópaníbrannsóknnum).

*Meðferðartengdar aukaverkanir sem einungis voru tilkynntar eftir markaðssetningu. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Eftirfarandi hugtök hafa verið sameinuð:

^a Kviðverkur, verkur ofarlega í kvið og verkur í meltingarvegi

^b Bjúgur, bjúgur í útlimum og bjúgur í augnlökum

^c Meirihluti þessara tilvika var handa og fótaheilkenni

^d Segarekstilvik í bláæðum – m.a. segamyndun í djúpum bláæðum, lungnasegi og segamyndun

^e Í flestum þessum tilvikum er lýst slímbólgu

^f Tíðni byggist á töflum yfir rannsóknaniðurstöður úr VEG110727 (N=240). Rannsóknarlæknar greindu sjaldnar frá þeim sem aukaverkunum en töflur yfir rannsóknaniðurstöður gáfu til kynna.

^g Starfstruflanir í hjarta – m.a. starfstruflun í vinstri slegli, hjartabilun og hjartavöðvakvilli með aðþrengingu

^h Tíðni er byggð á aukaverkunum sem rannsóknarlæknar greindu frá. Sjaldnar var greint frá frávikum í rannsóknaniðurstöðum sem aukaverkunum, af rannsóknarlæknum en töflur yfir rannsóknarniðurstöður gáfu til kynna.

Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og handa- og fótaheilkenni komu oftast fram hjá sjúklingum af austur asískum uppruna.

Börn

Upplýsingar um öryggi hjá börnum voru svipaðar og greint var frá við notkun pazópaníbs hjá fullorðnum við samþykktum ábendingum samkvæmt niðurstöðum frá 44 börnum úr I. stigs rannsókninni ADVL0815 og 57 börnum úr II. stigs rannsókninni PZP034X2203 (sjá kafla 5.1).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Pazópaníbskammtar allt að 2.000 mg hafa verið metnir í klínískum rannsóknum. Þreyta á stigi 3 (skammtatakmarkandi eiturvekun) kom fram hjá 1 af 3 sjúklingum sem fengu 2.000 mg á dag og háþrýstingur á stigi 3 kom fram hjá 1 af 3 sjúklingum sem fengu 1.000 mg á dag.

Ekkert sértækt mótefni vegna ofskömmunar er til fyrir pazópaníb og er meðferð við ofskömmun almenn stuðningsúrræði.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, aðrir próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EX03

Verkunarháttur

Pazópaníb er öflugur, fjöl-týrósínkínasahemill (TKI) æðapelsvaxtarþáttarviðtaka (VEGFR)-1, -2 og -3, α - og β -vaxtarþátta úr blóðflögum (PDGFR) og stofnfrumupáttarviðtaka (c-KIT), með IC_{50} -gildi sem eru 10, 30, 47, 71 84 og 74 nM fyrir hvern um sig. Í forklínískum tilraunum hindraði pazópaníb bindilvirkjaða sjálfsfosforun viðtakanna VEGFR-2, c-Kit og PDGFR- β í frumum á skammtaháðan hátt. *In vivo* hindraði pazópaníb VEGF-virkjaða VEGFR-2-fosforun í lungum músa, æðamyndun í ýmsum dýralíkönunum og vöxt margra æxla úr mönnum sem grædd voru í mýs.

Lyfjaerfðafræði

Í lyfjaerfðafræðilegri safngreiningu á upplýsingum úr 31 klínískri rannsókn á pazópaníbi annaðhvort notuðu einu sér eða samhliða öðrum lyfjum kom fram ALT >5 x efri mörk eðlilegra gilda (NCI CTC 3. stig) hjá 19% þeirra sem báru HLA-B*57:01 samsætuna og hjá 10% þeirra sem ekki báru samsætuna. Í þessu gagnamengi báru 133/2.235 (6%) sjúklinganna HLA-B*57:01 samsætuna (sjá kafla 4.4).

Klínískar rannsóknir

Nýrnafrumukrabbamein

Öryggi og verkun pazópaníbs við nýrnafrumukrabbameini var metið í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu. Sjúklingum (N = 435) með staðbundið langt gengið nýrnafrumukrabbamein og/eða nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum var slembiraðað til að fá pazópaníb 800 mg einu sinni á dag eða lyfleysu. Megintilgangur rannsóknarinnar var að meta og bera saman meðferðarhópana tvo með tilliti til lifunar án framgangs sjúkdómsins og annar helsti endapunktur var heildarlifun. Önnur markmið voru að meta heildarsvörunarhlutfall og hversu lengi svörunin hélst.

Af alls 435 sjúklingum í þessari rannsókn höfðu 233 ekki fengið meðferð áður og 202 voru sjúklingar sem höfðu fengið eina meðferð áður byggða á IL-2 eða INF α . Líkamsástand (ECOG) var svipað á milli pazópaníb- og lyfleysuhópana (ECOG 0:42% samanborið við 41%, ECOG 1: 58% samanborið við 59%) Flestir sjúklinganna höfðu annaðhvort hagstæðar (39%) eða miðlungsgóðar (54%) batahorfur samkvæmt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer. Allir sjúklingarnir voru samkvæmt vefjarannsóknnum með sjúkdóm af tærfrumugerð eða aðallega af tærfrumugerð. Um helmingur allra sjúklinganna var með sjúkdóminn í 3 eða fleiri líffærum og flestir sjúklinganna voru með meinvörp í lungum (74%) og/eða eitlum (54%) í upphafi.

Svipað hlutfall sjúklinga í hvorum hópi hafði ekki fengið meðferð áður og fengið formeðferð með frumuboðefnum (53% og 47% í pazópaníbhópnum, 54% og 46% í lyfleysuhópnum). Í undirhópnum sem fengið hafði formeðferð með frumuboðefnum, hafði meirihlutinn (75%) fengið meðferð byggða á interferóni.

Svipað hlutfall sjúklinga í hvorum hópi hafði áður gengist undir brotnám á nýra (89% í pazópaníbhópnum og 88% í lyfleysuhópnum) og/eða geislameðferð (22% í pazópaníbhópnum og 15% í lyfleysuhópnum).

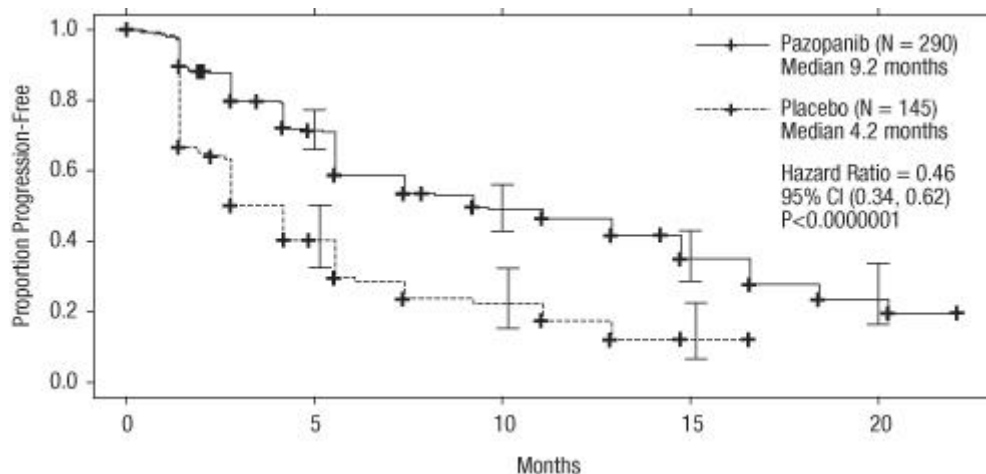
Áðalgreiningin á meginendapunktinum, lifun án framgangs sjúkdóms, er byggð á mati á sjúkdómnum með óháðri geislagreiningu hjá öllum þátttakendum rannsóknarinnar (þeim sem ekki höfðu fengið meðferð áður og þeim sem höfðu áður fengið meðferð með frumuboðefnum).

Tafla 4 Heildarniðurstöður varðandi verkun við nýrnafrumukrabbameini, samkvæmt óháðu mati (VEG105192)

Endapunktur/rannsóknarþýði	Pazópaníb	Lyfleysa	Áhættuhlutfall (95% CI)	P-gildi (einhlíða)
Lifun án framgangs sjúkdóms Allir þátttakendur* ITT Miðgildi (mánuðir)	(N = 290) 9,2	(N = 145) 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Svörunarhlutfall % (95% CI)	(N = 290) 30 (25,1; 35,6)	(N = 145) 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

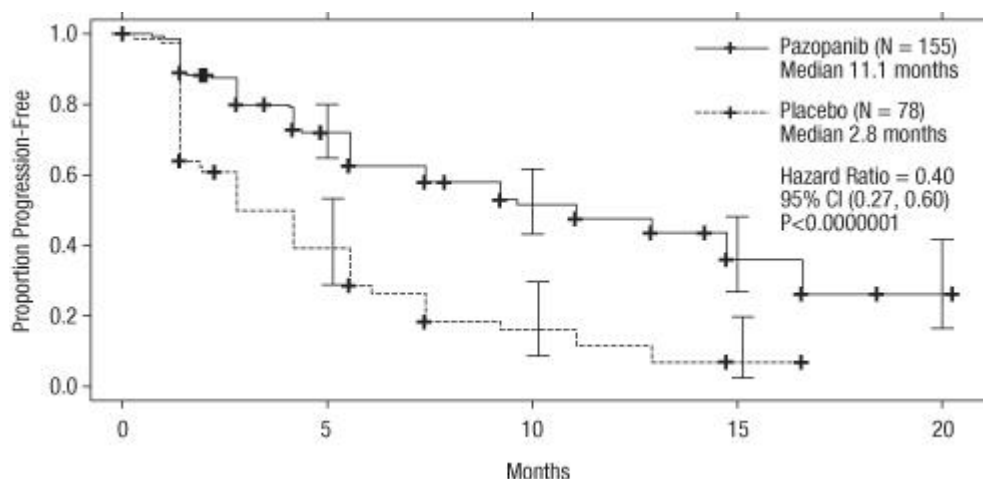
ITT = Meðferðarákvörðun (intent to treat) * - Hópar sem ekki höfðu fengið meðferð áður og hópar sem áður höfðu fengið meðferð með frumuboðefnum.

Mynd 1 Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs sjúkdóms, samkvæmt óháðu mati fyrir allt þýðið (þá sem ekki höfðu fengið meðferð áður og þá sem áður höfðu fengið meðferð með frumuboðefnum) (VEG105192)



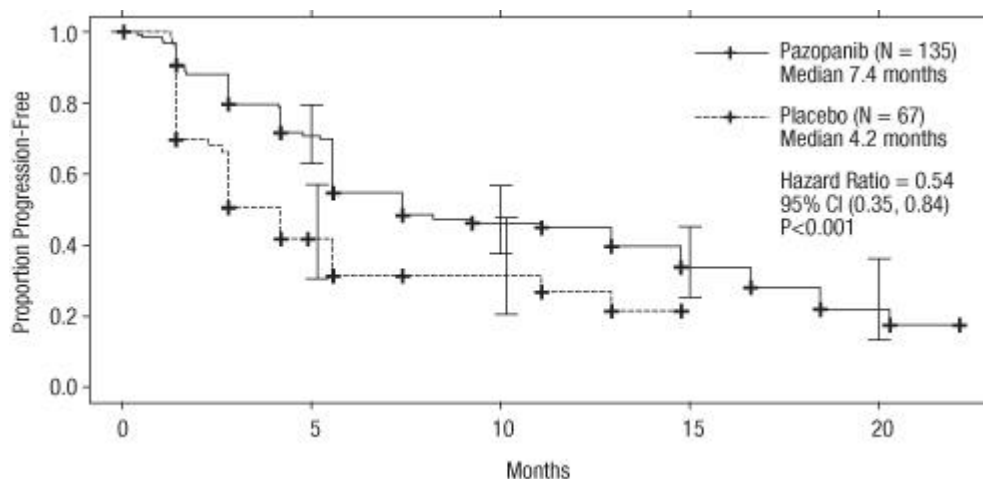
X-ás: Mánuðir, Y-ás: Hlutfall án framgangs; Pazópaníb (N = 290); Miðgildi 9,2 mánuðir; Lyfleysa (N = 145); Miðgildi 4,2 mánuðir; Áhættuhlutfall = 0,46, 95% CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Mynd 2 Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs sjúkdóms, samkvæmt óháðu mati fyrir þýðið sem ekki hafði fengið meðferð áður (VEG105192)



X-ás: Mánuðir, Y-ás: Hlutfall án framgangs; Pazópaníð (N = 155); Miðgildi 11,1 mánuður; Lyfleysa (N = 78); Miðgildi 2,8 mánuður; Áhættuhlutfall = 0,40, 95% CI (0,27; 0,60), P <0,0000001

Mynd 3 Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs sjúkdóms, samkvæmt óháðu mati fyrir þýðið sem hafði fengið meðferð með frumuboðefnum áður (VEG105192)



X-ás: Mánuðir, Y-ás: Hlutfall án framgangs; Pazópaníð (N = 135); Miðgildi 7,4 mánuður; Lyfleysa (N = 67); Miðgildi 4,2 mánuður; Áhættuhlutfall = 0,54, 95% CI (0,35; 0,84), P <0,001

Hjá sjúklingum sem svöruðu meðferð var miðgildi fyrir tíma að svörun 11,9 vikur og miðgildi svörunarlengdar var 58,7 vikur, samkvæmt óháðri skoðun (VEG105192).

Miðgildi heildarlifunar í lokagreiningu á lifun samkvæmt rannsóknaráætlun voru 22,9 mánuðir hjá sjúklingum sem slembiraðað var í pazópaníðhópinn og 20,5 mánuðir hjá þeim sem slembiraðað var í lyfleysuhópinn [HR=0,91 (95% CI: 0,71, 1,16; p = 0,224)]. Niðurstöður varðandi heildarlifun eru þó hugsanlega bjagaðar þar sem 54% sjúklinga í lyfleysuhópnum fengu einnig pazópaníð í framhaldshluta rannsóknarinnar eftir að sjúkdómurinn versnaði. Sextíu og sex prósent sjúklinga í lyfleysuhópnum fengu meðferð eftir rannsóknina samanborið við 30% sjúklinga sem fengu pazópaníð.

Enginn tölfræðilegur munur kom fram á milli meðferðarhópanna hvað varðar almenn lífsgæði (Global Quality of Life) samkvæmt EORTC QLQ-C30 og EuroQoL EQ-5D.

Í II. stigs rannsókn hjá 225 sjúklingum með staðbundið endurtekið nýrnafrumukrabbamein eða nýrnafrumukrabbamein með meinvörpum, af tærfrumugerð, var hlutlægt svörunarhlutfall 35% og miðgildi svörunarlengdar 68 vikur, samkvæmt óháðri skoðun. Miðgildi lifunar án framgangs var 11,9 mánuðir.

Verkun, öryggi og lífsgæði hafa verið metin fyrir pazópaníð, miðað við súnitiníð, í slembaðri, opinni, III. stigs jafngildisrannsókn með samhliða hópa (VEG 108844).

Í VEG108844 var sjúklingum (N = 1.110) með staðbundið, langt gengið nýrnafrumkrabbamein og/eða nýrnafrumkrabbamein með meinvörpum, sem höfðu ekki fengið altæka meðferð áður, slembiraðað til að fá annaðhvort pazópaníð 800 mg einu sinni á dag samfellt eða súnitiníð 50 mg einu sinni á dag í 6 vikna meðferðarlotum, þar sem 4 vikna meðferð var fylgt eftir með 2 vikum án meðferðar.

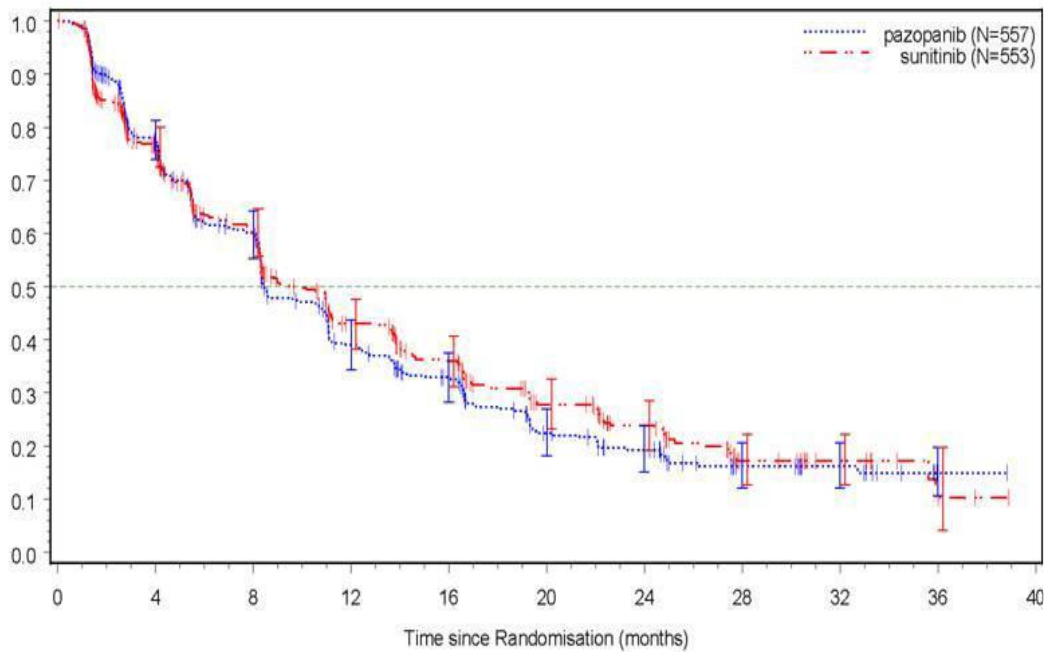
Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta og bera saman lifun án framgangs sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu meðferð með pazópaníði og þeim sem fengu meðferð með súnitiníði. Lýðfræðilegir eiginleikar meðferðarhópanna voru svipaðir. Einkenni sjúkdómsins við upphaflega greiningu og við skimum voru sambærileg á milli meðferðarhópanna þar sem flestir sjúklingar voru með greinilegan sjúkdóm samkvæmt frumuvefjafræði og á stigi IV.

VEG108844 náði meginendapunkti sínum fyrir lifun án framgangs sjúkdóms og sýndi að pazópaníð er ekki lakara en súnitiníð, þar sem efri mörk 95% öryggismarka áhættuhlutfallsins voru undir jafngildismörkunum 1,25, sem skilgreind voru í rannsóknaráætluninni. Heildarniðurstöður varðandi verkun eru teknar saman í töflu 5.

Tafla 5 Heildarniðurstöður varðandi verkun (VEG108844)

Endapunktur	Pazópaníð N = 557	Súnitiníð N = 553	Áhættuhlutfall (95% CI)
Lifun án framgangs sjúkdóms			
Allir þátttakendur			
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Heildarlifun			
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
^a P gildi = 0,245 (2-hliða)			

Mynd 4 Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs sjúkdóms, samkvæmt óháðu mati fyrir allt þýðið (VEG108844)



Greining á lifun án framgangs sjúkdóms var gerð hjá undirhópum miðað við 20 þætti, lýðfræðilega og tengda batahorfum. 95% öryggismörk fyrir alla undirhópa voru með áhættuhlutfallið 1. Í þremur minnstu hópunum af þessum 20 var punktmát áhættuhlutfallsins hærra en 1,25; þ.e. hjá einstaklingum sem ekki höfðu gengist undir brottám nýra (n=186, áhættuhlutfall=1,403, 95% CI (0,9552; 2,061)), grunnildi LDH>1,5 x efri mörk eðlilegra gilda (n=68, áhættuhlutfall=1,72, 95% CI (0,943; 3,139)) og MSKCC: lítil áhætta (n=119, áhættuhlutfall=1,472, 95% CI (0,937; 2,313)).

Mjúkvefjasarkmein

Verkun og öryggi pazópaníbs gegn mjúkvefjasarkmeini voru metin í III. stigs slembaðri, tvíblindri, fjölsetra lykilrannsókn með samanburði við lyfleysu (VEG110727). Samtals 369 sjúklingum með langt gengið mjúkvefjasarkmein var slembiraðað til að fá pazópaníb 800 mg einu sinni á dag eða lyfleysu. Það skiptir máli að aðeins sjúklingum með sérstaka vefjafræðilega undirflokk mjúkvefjasarkmeina var heimiluð þátttaka í rannsókninni og því er aðeins hægt að telja að sýnt hafi verið fram á verkun og öryggi pazópaníbs gegn þessum undirflokkum mjúkvefjasarkmeina og skal takmarka meðferð með pazópaníbi við þessa undirflokk mjúkvefjasarkmeina.

Eftirfarandi tegundir af æxlum töldust tæk í rannsókna:

Trefjakímfrumuæxli (trefjasarkmein hjá fullorðnum, slímsarkmein, herslismyndandi þekjulíkt trefjasarkmein, illkynja einstök trefjaæxli), svokölluð trefjatraffrumuæxli (breytileg illkynja traffrumuæxli [MFH], risafrumu-MFH, bólgu-MFH), sléttvöðvasarkmein, illkynja hnökraæxli, beinagrindarvöðvaæxli (breytileg og blöðrurákvöðvasarkmein), æðaæxli (þekjulík blóðæðapelsæxli, æðasarkmein), óljós aðgreining (liðvökva-, þekjulík, blöðru-, tærfrumu-, smáfrumu- (desmoplastic small round cell), stafлага utannýrna-, illkynja bandvefsæxli, útæðapækjuæxli, æðapelsarkmein), illkynja æxlum í úttaugaslíðrum, óaðgreindum sarkmeinum í mjúkvefjum sem ekki eru skilgreind með öðrum hætti og öðrum tegundum sarkmeina (sem ekki eru talin upp sem ekki tæk):

Eftirtaldar tegundir af æxlum töldust ekki tæk í rannsókna:

Fitufrumusarkmein (allir undirflokkar), öll rákvöðvasarkmein sem ekki eru blöðrusarkmein eða breytileg), brjósksarkmein, beinsarkmein, Ewing-æxli/frumstæð taugapækjuæxli (Primitive neuroectodermal tumours (PNET)), GIST, gnúpahúðtrefjasarkmein, bólguvaldandi vöðvatrefjakímfrumusarkmein, illkynja miðþekjuæxli og blönduð miðkímlagsæxli í legi. Athygli er vakin á því að sjúklingar með fitufrumusarkmein (adiopocytic sarcoma) voru útilokaðir frá III. stigs lykilrannsókninni þar sem virkni (lifun án framgangs sjúkdóms í 12. viku) sem kom fram fyrir pazópaníb gegn fitufrumusarkmeini í II. stigs frumrannsókninni (VEG20002), náði ekki því hlutfalli sem sett var sem skilyrði fyrir áframhaldandi klínískum prófunum.

Önnur mikilvæg skilyrði þátttöku í rannsókn VEG110727 voru: vefjafræðilega staðfest illkynja mjúkvefjasarkmein á háu eða miðlungsháu stigi og framgangur sjúkdóms innan 6 mánaða frá meðferð gegn sjúkdómi með meinvörpum eða endurkoma innan 12 mánaða frá formeðferð/eftirmeðferð.

Níutíu og átta prósent (98%) einstaklinga höfðu áður fengið doxórubicín, 70% höfðu áður fengið ífosfamíð og 65% einstaklinga höfðu fengið a.m.k. þrjú eða fleiri krabbameinslyf áður en þau hófu þátttöku í rannsókninni.

Sjúklingum var raðað samkvæmt WHO-frammistöðukvarða (0 eða 1) í upphafi og fjölda fyrri altækra meðferða við langt gengnum sjúkdómi (0 eða 1 samanborið við 2+). Í hverjum meðferðarhópi var aðeins hærra hlutfall einstaklinga sem hafði fengið 2 eða fleiri meðferðir við langt gengnum sjúkdómi (58% í lyfleysuhópnum og 55% í pazópaníbhópnum) samanborið við 0 eða 1 fyrri altæka meðferð (42% fyrir lyfleysuhópinn og 45% fyrir pazópaníbhópinn). Miðgildi eftirfylgnitíma hjá sjúklingum (skilgreindur sem dagsetning slembiröðunar til dagsetningar síðustu heimsóknar eða dauðsfalls) var svipaður hjá báðum meðferðarhópum (9,36 mánuðir fyrir lyfleysu [á milli 0,69 og 23,0 mánuðir] og 10,04 mánuðir fyrir pazópaníb [á milli 0,2 og 24,3 mánuðir]).

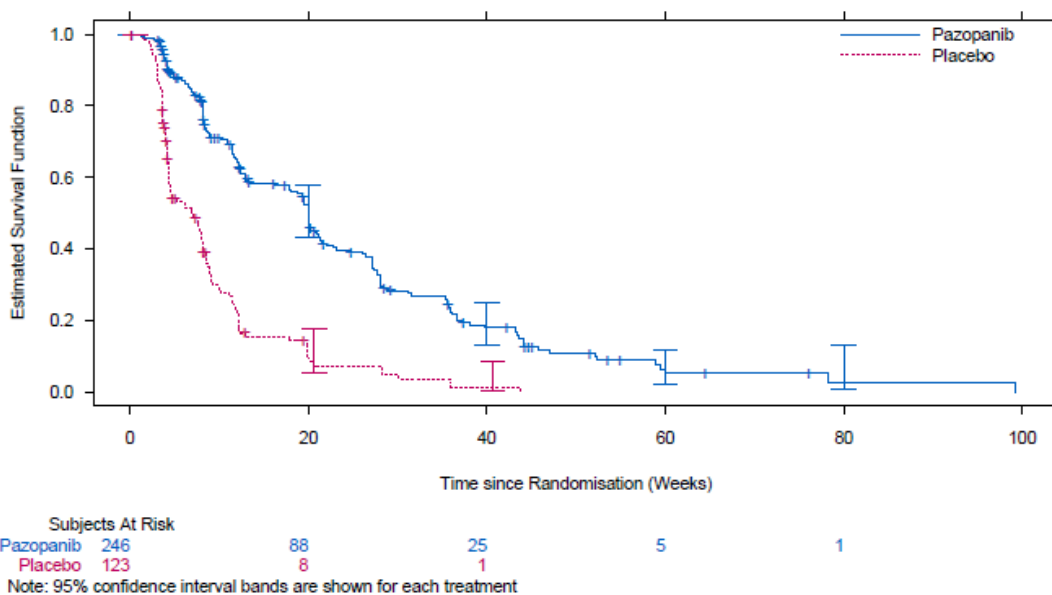
Meginþáttur rannsóknarinnar var lifun án framgangs sjúkdóms (samkvæmt óháðu geislafræðilegu mati); annar endapunktur náði til heildarlifunar, heildarsvörunarhlutfalls og svörunarlengdar.

Tafla 6 Niðurstöður varðandi heildarverkun gegn mjúkvefjasarkmeini samkvæmt óháðu mati (VEG110727)

Endapunktur / rannsóknarþýði	Pazópaníb	Lyfleysa	Áhættuhlutfall (95% CI)	P-gildi (tvíhliða)
Lifun án framgangs sjúkdóms				
Allir þátttakendur ITT Miðgildi (vikur)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Sléttvöðvasarkmein Miðgildi (vikur)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Undirflokkar liðvökvaskarkmeina Miðgildi (vikur)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Undirflokkar „annarra“ mjúkvefjasarkmeina Miðgildi (vikur)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
Heildarlifun				
Allir þátttakendur ITT Miðgildi (mánuðir)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Sléttvöðvasarkmein* Miðgildi (mánuðir)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Undirflokkar liðvökvaskarkmeina* Miðgildi (mánuðir)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Undirflokkar „annarra“ mjúkvefjasarkmeina* Miðgildi (mánuðir)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Svörunarhlutfall (CR+PR) % (95% CI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Svörunarlengd Miðgildi (vikur) (95% CI)	38,9 (16,7; 40,0)			
ITT (intent to treat) = Meðferðarákvörðun; CR = Fullkomin svörun; PR = Hlutasvörun. * Gæta skal varúðar við túlkun heildarlifunar fyrir þessa vefjafræðilegu undirflokka mjúkvefjasarkmeina (sléttvöðvasarkmein, liðvökvaskarkmein og „önnur“ mjúkvefjasarkmein) vegna fárra einstaklinga og víðra öryggismarka				

Að mati rannsóknarlæknis komu svipaðar framfarir í lifun án framgangs sjúkdóms fram í pazópaníbhópnum miðað við lyfleysuhópinn (há öllu ITT-þýðinu) (áhættuhlutfall: 0,39; 95% CI, 0,30 til 0,52, p <0,001).

Mynd 5 Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs sjúkdóms fyrir mjúkvæfjasarkmein, samkvæmt óháðu mati fyrir allt þýðið (VEG110727)



X-ás: Tími frá slembiröðun (vikur); Y-ás: Áætlað lifunarfall; Pazópaníð; Lyfleysa
 Einstaklingar í hættu
 Pazópaníð 246
 Lyfleysa 123
 Athugið: 95% öryggismörk eru sýnd fyrir hverja meðferð

Engin marktækur munur á heildarlifun kom fram á milli meðferðarhópanna tveggja við lokagreiningu á heildarlifun eftir að 76% tilvika höfðu komið fram (280/369) (áhættuhlutfall 0,97, 95% CI 0,67, 1,12 p=0,256).

Börn

Gerð var I. stigs rannsókn (ADVL0815) á pazópaníði hjá 44 börnum með ýmis konar endurtekin eða illviðráðanleg æxli. Meginmarkmiðið var að rannsaka hámarksskammt sem þolist, öryggi og lyfjahvörf pazópaníðs hjá börnum. Miðgildi lengdar útsetningar í rannsókninni var 3 mánuðir (1-23 mánuðir).

Gerð var II. stigs rannsókn (PZP034X2203) á pazópaníði hjá 57 börnum með illviðráðanleg æxli, þar með talið rákvöðvasarkmein (N=12), mjúkvæfjasarkmein sem ekki er rákvöðvasarkmein (N=11), Ewing sarkmein/pNET (N=10), beinsarkmein (N=10), taugakímsæxli (N=8) og lifrarkímsæxli (N=6). Rannsóknin var opin, með einu lyfi, án samanburðar til að ákvarða verkun pazópaníðs hjá börnum og unglingum á aldrinum 1 árs til <18 ára. Pazópaníð var gefið daglega sem tafla í skammtinum 450 mg/m²/skammt eða sem mixtúra, dreifa í skammtinum 225 mg/m²/skammt. Hámarksskammtur sem var leyfður var 800 mg fyrir töflur og 400 mg fyrir mixtúruna. Miðgildi lengdar útsetningar var 1,8 mánuður (1 dagur-29 mánuðir).

Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu enga marktæka verkun gegn æxlum hjá viðkomandi börnum. Því er ekki ráðlagt að nota pazópaníð til meðferðar við þessum æxlum hjá börnum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verðir fram niðurstöður úr rannsóknum á Votrient hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í nýrum og nýrnaskjóðu (að undanskildum nýrnakímsæxlum, forstigi nýrnakímsæxla, tærfrumusarkmeinum, nýrnakirtilssarkmeinum hjá fósttri eða nýbura, nýrnamergskrabbameini og rákvöðvaæxli í nýra) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Við inntöku á stökum 800 mg pazópaníbskammti hjá sjúklingum með æxli var hámarksþéttni í plasma (C_{max}) u.þ.b. $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ eftir 3,5 klst. að miðgildi (á bilinu 1,0-11,9 klst.) og $AUC_{0-\infty}$ u.þ.b. $650 \pm 500 \mu\text{g.klst./ml}$. Dagleg skömmtun leiddi til 1,23 til 4-faldrar aukningar á AUC_{0-T} .

Ekkert samræmi kom fram í hækkun á AUC eða C_{max} við pazópaníbskammta yfir 800 mg.

Altæk útsetning fyrir pazópaníbi eykst ef það er gefið með mat. Gjöf pazópaníbs með fituríkri eða fitusnauðri máltíð leiðir til u.þ.b. tvöföldunar á AUC og C_{max} . Pazópaníb skal því gefið minnst tveimur klukkustundum eftir mat eða minnst einni klukkustund fyrir mat (sjá kafla 4.2).

Við gjöf mulinnar 400 mg pazópaníbtöflu jókst $AUC_{(0-72)}$ um 46% og C_{max} u.þ.b. tvöfaldaðist og t_{max} styttest um u.þ.b. 2 klst., samanborið við gjöf heillar töflu. Þessar niðurstöður benda til þess að aðgengi og frásogshraði pazópaníbs við inntöku aukist eftir gjöf mulinnar töflu samanborið við gjöf heillar töflu (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Binding pazópaníbs við plasmaprótein hjá mönnum *in vivo* var meiri en 99% og alveg óháð þéttni á bilinu 10-100 $\mu\text{g/ml}$. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að pazópaníb sé hvarfefni P-gp og BCRP.

Umbrot

Niðurstöður úr rannsóknum *in vitro* sýndu að umbrot pazópaníbs verða aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, með minni háttar framlagi frá CYP1A2 og CYP2C8. Fjögur aðalumbrotsefni pazópaníbs svara aðeins til 6% af útsetningunni í plasma. Eitt þessara umbrotsefna hindrar fjölgun VEGF-virkjaðra þekjufrumna í naflaæð hjá mönnum að svipuðu marki og pazópaníb, virkni hinna er um 1/10 til 1/20 af virkni pazópaníbs. Virkni pazópaníbs er því aðallega háð útsetningu fyrir óbreyttu pazópaníbi.

Brotthvarf

Brotthvarf pazópaníbs er hægt og er meðalhelmingunartími 30,9 klst. eftir gjöf ráðlagðs 800 mg skammts. Brotthvarf verður aðallega með hæggðum og <4% af gefnum skammti hverfa á brott um nýru.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Niðurstöður benda til þess að innan við 4% af pazópaníbskammti til inntöku séu skilin út í þvagi sem pazópaníb og umbrotsefni. Niðurstöður úr hóplíkönnum fyrir lyfjahvörf (upplýsingar frá einstaklingum með grunngildi kreatínínúthreinsunar á bilinu frá 30,8 ml/mín. til 150 ml/mín.), bentu til þess að skert nýrnastarfsemi sé ekki líkleg til að hafa marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf pazópaníbs. Ekki er þörf á neinni skammtaaðlögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun yfir 30 ml/mín. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín. Þar sem engin reynsla er af notkun pazópaníbs hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Væg

Miðgildi C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ fyrir pazópaníð við jafnvægi, hjá sjúklingum með væg frávik í lifrargildum (skilgreint annaðhvort sem eðlilegt bílírúbín og hækkun á alanínámínótransferasa (ALAT), óháð því hversu mikil hún er, eða sem hækkun á bílírúbíni allt að 1,5 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi), eftir gjöf 800 mg einu sinni á dag eru sambærileg og miðgildi hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá töflu 7). 800 mg af pazópaníði, einu sinni á dag, er sá skammtur sem mælt er með fyrir sjúklinga með væg frávik í lifrarprófum (sjá kafla 4.2).

Miðlungs

Hámarksskammtur af pazópaníði sem þoldist hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem hækkun á bílírúbíni >1,5 x til 3 x efri mörk eðlilegra gildi, óháð ALAT-gildum) var 200 mg einu sinni á dag. Miðgildi C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ við jafnvægi, eftir gjöf 200 mg af pazópaníði einu sinni á dag hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi, voru u.þ.b. 44% og 39% af samsvarandi miðgildum eftir gjöf 800 mg einu sinni á dag, hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá töflu 7).

Byggt á upplýsingum um öryggi og þol skal minnka skammtinn af pazópaníði í 200 mg einu sinni á dag, hjá einstaklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Veruleg

Miðgildi C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ við jafnvægi, eftir gjöf 200 mg af pazópaníði einu sinni á dag hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, voru u.þ.b. 18% og 15% af samsvarandi miðgildum eftir gjöf 800 mg einu sinni á dag, hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Með hliðsjón af minnkaðri útsetningu og takmörkuðu svigrúmi lifrar er ekki mælt með notkun pazópaníðs hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (skilgreint sem heildarbílírúbíni >3 x efri mörk eðlilegra gilda, óháð ALAT-gildi) (sjá kafla 4.2).

Tafla 7 Lyfjahvarfafraeðileg miðgildi pazópaníðs við jafnvægi mæld hjá einstaklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Hópur	Rannsóknar-skammtur	C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x klst./ml)	Ráðlagður skammtur
Eðlileg lifrarstarfsemi	800 mg einu sinni á dag	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg einu sinni á dag
Væg skerðing á lifrarstarfsemi	800 mg einu sinni á dag	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg einu sinni á dag
Miðlungsskert lifrarstarfsemi	200 mg einu sinni á dag	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg einu sinni á dag
Verulega skert lifrarstarfsemi	200 mg einu sinni á dag	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ekki ráðlagt

Börn

Eftir gjöf pazópaníðs 225 mg/m² (sem mixtúra, dreifa) hjá börnum voru lyfjahvarfagildi (C_{max} , T_{max} og AUC) svipuð þeim sem áður hafði verið greint frá hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með 800 mg af pazópaníði. Niðurstöðurnar benda til þess að enginn greinilegur munur sé á úthreinsun pazópaníðs, aðlagðri að líkamsyfirborði, hjá börnum og fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt mat á öryggi pazópaníbs var gert hjá músum, rottum, kanínum og öpum. Í rannsóknum með endurteknum skömmtum hjá nagdýrum virðast áhrif í ýmsum vefjum (beinum, tönnum, naglabeði, æxlunarfærum, blóðvefjum, nýrum og brisi) tengjast lyfjafræðilegum áhrifum VEGFR-hindrunar og/eða rofi VEGF-merkjaferla þar sem flest áhrifin koma fram við útsetningu í plasma sem var lægri en við klínískar aðstæður. Önnur áhrif sem komu fram voru m.a. þyngdartap, niðurgangur og/eða sjúkdómsmynd sem var annaðhvort fylgikvilli staðbundinna áhrifa í meltingarvegi af völdum hárrar staðbundinnar útsetningar fyrir lyfinu í slímhúð (apar) eða lyfjafræðilegra áhrifa (nagdýr). Ífarandi sár í lifur (eósinfíkin sjúkdómshreiður og æxli) komu fram hjá kvenmúsnum við útsetningu sem var 2,5-föld útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Í rannsóknum á eiturverkunum á ungvíði, þegar rottum, sem enn voru á spena, var skammtað frá degi 9 eftir fæðingu til og með dags 14 eftir fæðingu, olli pazópaníð dauðsföllum og óeðlilegum líffæravexti/þroska í nýrum, lungum, lifur og hjarta, við skammta sem voru u.þ.b. 0,1 sinni klínísk útsetning miðað við AUC hjá fullorðnum mönnum. Þegar rottum, sem hætta voru á spena, var skammtað frá degi 21 eftir fæðingu til dags 62 eftir fæðingu voru niðurstöður varðandi eiturverkanir svipaðar og hjá fullorðnum rottum við svipaða útsetningu. Hætta á áhrifum á bein og tennur er meiri hjá börnum en fullorðnum, þar sem þessar breytingar, þ.m.t. vaxtarhindrun (styttri útlímur), brothætt bein og ummyndun tanna, komu fram hjá ungum rottum við ≥ 10 mg/kg/dag (jafngildir u.þ.b. 0,1-0,2 sinnum klínískri útsetningu miðað við AUC hjá fullorðnum mönnum) (sjá kafla 4.4).

Áhrif á æxlun, frjósemi og vanskapanir

Pazópaníð hefur reynst hafa eiturverkanir á fóstur og valda vansköpun þegar það er gefið rottum og kanínum við útsetningu sem er innan við 1/300 af útsetningu hjá mönnum (miðað við AUC). Áhrifin voru m.a. skert frjósemi hjá kvendýrum, aukin tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun, fósturdauði, minni fósturþungi og hjarta- og æðagallar. Fækkun gulbúa, aukning á blöðrum og visnun eggjastokka hefur einnig komið fram hjá nagdýrum. Í rannsókn á frjósemi hjá karlrottum komu engin áhrif fram á mökun eða frjósemi en skerðing á þyngd eistna og eistnalyppa kom fram ásamt skerðingu á hraða sæðisframleiðslu, hreyfanleika sæðis og þéttni sæðis í eistnalyppum og eistum, við útsetningu sem var 0,3-föld útsetning hjá mönnum miðað við AUC

Eiturverkun á erfðafni

Pazópaníð olli ekki skemmdum á erfðafni við prófanir á eiturverkun á erfðafni (Ames-prófi, frávikaprófi á litningum úr útlægum eitilfrumum manna og örkjarnaprófi *in vivo* hjá rottum). Milliefni sem verður til við framleiðslu pazópaníbs og er einnig er til staðar í endanlega virka efninu í litlu magni, hafði ekki stökkbreytandi áhrif í Ames-prófi en hafði eiturverkanir á erfðafni í prófi á eitilæxlum hjá músnum og í örkjarnaprófi *in vivo* hjá músnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum pazópaníbs sem stóðu yfir í tvö ár, kom fram aukinn fjöldi kirtilæxla í lifur hjá músnum og kirtilkrabbameina í skeifugörn hjá rottum. Vegna þess að sjúkdómsmyndun og verkunarháttur sem leiddi til þessara niðurstaðna er sértækur fyrir nagdýr eru þær ekki taldar gefa til kynna aukna hættu á krabbameini hjá sjúklingum á meðferð með pazópaníbi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Votrient 200 mg filmhúðaðar töflur

Töflukjarni

Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi
Póvídón (K30)
Natríumsterkjuglýkólat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Rautt járnóxíð (E172)
Makrógól 400
Pólýsorbit 80
Títantvíoxíð (E171)

Votrient 400 mg filmhúðaðar töflur

Töflukjarni

Magnesíumsterat
Örkristallaður sellulósi
Póvídón (K30)
Natríumsterkjuglýkólat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Makrógól 400
Pólýsorbit 80
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Votrient 200 mg filmhúðaðar töflur

HDPE-glös, með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem innhalda annaðhvort 30 eða 90 töflur.

Votrient 400 mg filmhúðaðar töflur

HDPE-glös, með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, sem innhalda annaðhvort 30 eða 60 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Votrient 200 mg filmhúðaðar töflur

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

Votrient 400 mg filmhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. júní 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D 90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

Þegar skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – 200 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur
pazopanib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg pazópaníð (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

votrient 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS – 200 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur
pazopanib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg pazópaníð (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – 400 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur
pazopanib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg pazópaníð (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

30 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

votrient 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS – 400 mg filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur
pazopanib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg pazópaníð (sem hýdróklóríð)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur

pazópaníb

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um **Votrient** og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota **Votrient**
3. Hvernig nota á **Votrient**
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á **Votrient**
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um **Votrient og við hverju það er notað**

Votrient er tegund lyfs sem kallast *próteínkínasahefill*. Verkun þess felst í því að hindra virkni próteina sem taka þátt í vexti og dreifingu krabbameinsfrumna.

Votrient er notað hjá fullorðnum til meðferðar við:

- nýrnakrabbameini sem er langt gengið eða hefur dreifst til annarra líffæra.
- ákveðnum tegundum mjúkvefjasarkmeina sem er tegund krabbameins sem hefur áhrif á stoðvefi líkamans. Það getur komið fram í vöðvum, æðum, fituvef, eða öðrum vefjum sem styðja, umlykja og vernda líffærin.

2. Áður en byrjað er að nota **Votrient**

Ekki má nota **Votrient**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir pazópaníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Votrient er notað:

- ef þú ert með **hjartasjúkdóm**.
- ef þú ert með **lifrarsjúkdóm**.
- ef þú hefur verið með **hjartabilun eða fengið hjartaáfall**.
- ef þú hefur sögu um **samfall á lunga**.
- ef þú hefur átt við vandamál að stríða varðandi **blæðingar, blóðtappa eða þrengingar í slagæðum**.
- ef þú hefur verið með **vandamál í maga eða þörmum** eins og *rifu* (gat) eða *fistil* (óeðlilegar tengingar sem myndast á milli þarmahluta).
- ef þú ert með **skjaldkirtilsvandamál**.
- ef þú átt við vandamál að stríða varðandi **nýrnastarfsemi**.
- ef þú ert með eða hefur verið með **slagæðargúlp** (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Læknirinn tekur ákvörðun um hvort Votrient hentar þér. Þú gætir þurft að fara í **frekari rannsóknir** til að athuga hvort nýru, hjarta og lifur starfi eðlilega.

Hár blóðþrýstingur og Votrient

Votrient getur hækkað blóðþrýstinginn. Blóðþrýstingurinn verður athugaður áður en þú tekur Votrient og á meðan þú tekur það. Ef þú ert með of háan blóðþrýsting þá færðu meðferð með lyfjum til að lækka hann.

- **Láttu lækinn vita** ef þú ert með of háan blóðþrýsting.

Ef þú ert á leiðinni í skurðaðgerð

Læknirinn mun stöðva notkun Votrient a.m.k. 7 dögum fyrir aðgerðina þar sem lyfið getur haft áhrif á græðslu sára. Meðferðin verður hafin aftur þegar sárið hefur gróið nógu vel.

Ástand sem þú gætir þurft að vera á varðbergi gagnvart

Votrient getur valdið því að sumir sjúkdómar versna eða að fram koma alvarlegar aukaverkanir. Þú verður að vera á varðbergi gagnvart ákveðnum einkennum á meðan þú tekur Votrient, til að minnka hættuna á vandamálum. Sjá **kafla 4**.

Börn og unglingar

Votrient er ekki ráðlagt fyrir einstaklinga yngri en 18 ára. Ekki er enn vitað hversu vel það virkar hjá þessum aldurshópi. Það skal af öryggisástæðum heldur ekki nota hjá börnum yngri en 2 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Votrient

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúrulyf og önnur lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Votrient eða aukið líkurnar á aukaverkunum. Votrient getur einnig haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Þetta eru m.a.:

- klaritrómýcín, ketókónazól, ítrakónazól, rífampisín, telitrómýcín, vorikónazól (notuð **við sýkingum**).
- atazanavír, indínavír, nelfínavír, rítónavír, saquínavír (notuð **við HIV**).
- nefazódón (notað **við þunglyndi**).
- simvastatín og hugsanlega önnur statín (notuð **við háu kólesteróli**).
- lyf sem **minnka sýru í maga**. Lyfið sem þú tekur til að minnka magasýru (t.d. prótónupumpuhemill, histamín-2-viðtakablokki eða sýrubindandi lyf) gæti haft áhrif á hvernig Votrient er tekið. Ráðfærðu þig við lækinn eða hjúkrunarfræðinginn.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú tekur einhver þessara lyfja.

Notkun Votrient með mat eða drykk

Ekki taka Votrient með mat þar sem það hefur áhrif á frásog lyfsins. Taktu það a.m.k. tveimur klukkustundum eftir máltíð eða einni klukkustund fyrir máltíð (sjá kafla 3).

Ekki drekka greipaldinsafa á meðan þú færð meðferð með Votrient þar sem það getur aukið líkurnar á aukaverkunum.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Ekki er ráðlagt að nota Votrient á meðgöngu. Áhrif Votrient meðan á meðgöngu stendur eru ekki þekkt.

- **Láttu lækinn vita ef þú ert barnshafandi** eða ráðgerir að verða barnshafandi.
- **Notaðu örugga getnaðarvörn** á meðan þú tekur Votrient, og í að minnsta kosti 2 vikur eftir að meðferð lýkur, til að fyrirbyggja þungun.
- **Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð stendur** með Votrient skaltu láta lækinn vita.

Ekki hafa barn á brjósti á meðan þú tekur Votrient. Ekki er vitað hvort innihaldsefni Votrient berast í brjóstamjólki. Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.

Karlar (þar með talið þeir sem gengist hafa undir sáðrásarúrnám) sem eiga rekkjunauta sem annaðhvort eru þungaðir eða gætu orðið þungaðir (þar með talið þeir sem nota aðrar getnaðarvarnir) eiga að nota smokk við kynmök meðan á meðferð með Votrient stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir síðasta skammt.

Meðferð með Votrient **getur haft áhrif á frjósemi.** Ráðfærðu þig við lækinn um þetta.

Akstur og notkun véla

Votrient getur haft aukaverkanir sem hugsanlega hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

- Forðastu akstur og notkun véla ef þú finnur fyrir sundli, þreytu eða slappleika, eða ef þú ert orkulítill.

Votrient inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Votrient

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

Venjulegur skammtur er 800 mg einu sinni á dag. Taka má skammtinn sem tvær (2) 400 mg töflur eða sem fjórar (4) 200 mg töflur. 800 mg skammtur einu sinni á dag er hámarksskammtur fyrir hvern dag. Lækinn gæti þurft að minnka skammtinn ef fram koma aukaverkanir.

Hvenær taka á lyfið

Ekki taka Votrient með mat. Taktu það a.m.k. tveimur klukkustundum eftir máltíð eða einni klukkustund fyrir máltíð.

Þú gætir til dæmis tekið það tveimur klukkustundum eftir morgunmat eða einni klukkustund fyrir hádegismat. Taktu Votrient á u.þ.b. sama tíma dag hvern.

Gleypu töflurnar heilar með vatni, hvora á eftir annari. Ekki brjóta eða mylja töflurnar þar sem það getur haft áhrif á nýtingu lyfsins frá meltingarvegi og aukið líkur á aukaverkunum.

Ef tekinn er stærri skammtur af Votrient en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur, **hafðu samband við lækni eða lyfjafræðing** og fáðu ráðleggingar. Ef hægt er skaltu sýna þeim pakkninguna eða þennan fylgiseðil.

Ef gleymist að taka Votrient

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki hætta notkun Votrient án ráðlegginga

Taktu Votrient eins lengi og lækniinn ráðleggur. Ekki hætta nema að lækniinn ráðleggi það.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Bólga í heila (afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur Votrient valdið bólgu í heila, sem getur verið lífshættuleg. Einkenni eru m.a.:

- málstol
- breytingar á sjón
- flog
- ringlun
- hár blóðþrýstingur

Hættu að taka Votrient og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna, eða ef þú færð höfuðverk ásamt einhverju þessara einkenna.

Lífshættuleg blóðþrýstingshækkun (skyndileg og alvarleg blóðþrýstingshækkun)

Votrient getur valdið skyndilegri og alvarlegri blóðþrýstingshækkun. Þetta kallast lífshættuleg blóðþrýstingshækkun. Lækniinn fylgist með blóðþrýstingnum meðan á töku Votrient stendur.

Vísbendingar og einkenni lífshættulegrar blóðþrýstingshækkunar geta verið:

- verulegur brjóstverkur
- verulegur höfuðverkur
- þokusýn
- ringlun
- ógleði
- uppköst
- verulegur kvíði
- mæði
- flog
- yfirlið

Hættu að taka Votrient og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef lífshættuleg blóðþrýstingshækkun kemur fram.

Hjartakvillar

Hætta á þessum vandamálum getur verið meiri hjá þeim sem eru þegar með hjartavandamál eða sem taka önnur lyf. Læknirinn athugar þig með tilliti til hjartakvilla áður en þú færð Votrient.

Starfstruflun í hjarta/hjartabilun, hjartaáfall

Votrient getur haft áhrif hversu vel hjartað dælir blóði og getur aukið líkur á hjartaáfalli. Vísbendingar og einkenni eru m.a.:

- óreglulegur eða hraður hjartsláttur
- hraður hjartsláttur (flökt)
- yfirlið
- brjóstverkur eða þrýstingur
- verkur í handleggjum, baki, hálsi eða kjálkum
- mæði
- þroti á fótum

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Breytingar á hjartslætti (lenging á QT bili)

Votrient getur valdið taktruflunum í hjarta sem hjá sumum geta þróast í mögulega alvarlegan hjartasjúkdóm sem kallast *torsade de pointes*. Þetta getur valdið mjög hröðum hjartslætti sem leiðir til þess að fólk missir skyndilega meðvitund.

Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir **óvenjulegum breytingum á hjartslætti**, svo sem of hröðum eða of hægum hjartslætti.

Heilaslag

Votrient getur aukið líkur á heilaslagi. Vísbendingar og einkenni heilaslags geta verið:

- dofi eða máttleysi í annarri hliðinni
- talerfiðleikar
- höfuðverkur
- sundl

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Blæðingar

Votrient getur valdið alvarlegum blæðingum í meltingarfærum (svo sem í maga, vélinda, endaparmi eða þörmum) eða í lungum, nýrum, munn, leggöngum og heila, þótt sjaldgæft sé. Einkennin eru m.a.:

- blóð í hægðum eða svartar hægðir
- blóð í þvagi
- magaverkur
- blóð kemur upp með hósta eða/uppköstum

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef einhver þessara einkenna koma fram.

Gatmyndun og fistlar

Votrient getur valdið rofi (gatmyndun) í maga eða þarmavegg eða orðið til þess að einskonar göng myndast á milli tveggja hluta meltingarvegar (fistill). Vísbendingar og einkenni geta verið:

- mikill kviðverkur
- ógleði og/eða uppköst
- hiti
- rof (gatmyndun) í maga, þörmum eða ristli með blóðugum eða illalyktandi greftri

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef einhver þessara einkenna koma fram.

Lifrarvandamál

Votrient getur valdið lifrarvandamálum sem geta orðið að alvarlegum sjúkdómum eins og truflun á lifrarstarfsemi og lifrabílu sem getur verið banvæn. Læknirinn athugar lifrarensím meðan á töku Votrient stendur. Vísbendingar um að lifrin starfi ekki eðlilega geta verið:

- gulnun húðar eða augnhvítu (gula)
- dökkt þvag
- þreyta
- ógleði
- uppköst
- lystarleysi
- verkur hægra megin í kvið
- marblettir að tilefnislausu

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Blóðtappar

Blóðtappi í djúpbláæðum og blóðtappi í lungum

Votrient getur valdið blóðtappa í æðum, einkum í fótum, sem getur einnig náð til lungna.

Vísbendingar og einkenni geta verið:

- sár verkur í brjósti
- mæði
- hröð öndun
- verkur í fótum
- þroti í höndum og handleggjum eða fótum og fótleggjum

Segasmáæðakvilli

Votrient getur valdið blóðtappa í smáæðum í nýrum og heila ásamt fækkun rauðra blóðkorna og frumna sem taka þátt í storknun blóðs. Vísbendingar og einkenni geta verið:

- marblettir að tilefnislausu
- hár blóðþrýstingur
- hiti
- ringlun
- svefnhöfgi
- flog
- minnkuð þvagmyndun

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Æxlislýsuheilkenni

Votrient getur valdið hröðu niðurbroti krabbameinsfrumna sem leiðir til æxlislýsuheilkennis, sem hjá sumum einstaklingum getur verið banvænt. Einkennin geta verið óreglulegur hjartsláttur, krampar (flog), ringlun, sinadráttur eða vöðvakrampar eða minnkað þvagmagn. **Leitaðu læknishjálpar strax** ef þú færð einhver þessara einkenna.

Sýkingar

Sýkingar sem koma fram meðan á töku Votrient stendur geta orðið alvarlegar. Einkenni sýkinga geta verið:

- hiti
- flensulík einkenni eins og hósti, þreyta og þrálátir beinverkir
- mæði og/eða mäs
- verkur við þvaglát
- skurðir, hrufl eða sár sem eru rauð, heit, þrútin eða aum

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Lungnabólga

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur Votrient valdið lungnabólgu, sem getur verið banvæn. Einkennin eru m.a. mæði eða þrálátur hósti. Fylgst verður með hugsanlegum lungnavandamálum meðan á töku Votrient stendur.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Vandamál í skjaldkirtli

Votrient getur dregið úr magni skjaldkirtilshormóns sem líkaminn framleiðir. Þetta getur valdið þyngdaraukningu og þreytu. Fylgst verður með gildum skjaldkirtilshormóns hjá þér á meðan þú tekur Votrient.

Láttu lækinn vita ef þú tekur eftir verulegri þyngdaraukningu eða þreytu.

Þokusýn eða sjónskerðing

Votrient getur valdið því að himnan á aftanverðu auganu losnar eða rifnar (sjónulos eða sjónurof). Þetta getur valdið þokusýn eða sjónskerðingu.

Láttu lækinn vita ef breytingar verða á sjóninni.

Hugsanlegar aukaverkanir (m.a. aukaverkanir sem geta verið alvarlegar, undir viðeigandi tíðniflokkun).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir **hjá fleiri en 1 af 10** einstaklingum):

- hár blóðþrýstingur
- niðurgangur
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- lystarleysi
- þyngdartap
- bragðtruflanir eða bragðleysi
- særindi í munn
- höfuðverkur
- æxlisverkur
- orkuleysi, máttleysi eða þreyta
- breytingar á háralit
- óvenjulegur hármisur eða þunnt hár
- skortur á litarefni í húð
- húðútbrot hugsanlega með húðflögnun
- roði og þroti í lófum eða iljum

Látið lækinn eða lyfjafraeðing vita ef einhverjar þessara aukaverkana valda vandræðum.

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóð- eða þvagrannsóknum:

- hækkun á lifrarensum
- lækkun albúmíns í blóði
- prótein í þvagi
- fækkun blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storknun blóðs)
- fækkun hvítra blóðkorna

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir **hjá allt að 1 af 10** einstaklingum):

- meltingartruflanir, uppþemba, vindgangur
- blóðnasir
- munnþurrkur eða sár í munni
- sýkingar
- óeðlileg syfja
- svefnerfiðleikar
- brjóstverkur, mæði, verkur í fótlegg, þroti í fótleggjum/fótum. Þetta geta verið einkenni blóðtappa (segareks). Ef tappinn fer af stað getur hann borist til lungna og verið lífshættulegur eða jafnvel banvænn
- hjartað dælir ekki eins vel blóði um líkamann (starfstruflun í hjarta)
- hægur hjartsláttur
- blæðing í munni, endaparmi eða lunga
- sundl
- þokusýn
- hitakóf
- þroti vegna vökvasöfnunar í andliti, höndum, ökklum, fótum eða augnlokum
- náladofi, máttleysi eða dofi í höndum, handleggjum, fótleggjum eða fótum
- húðkvillar, roði, kláði, þurr húð
- naglakvillar
- sviði, stingir, kláði eða náladofi
- kuldatilfinning, ásamt skjálfta
- mikill sviti
- ofþornun
- verkir í vöðvum, liðum, sinum eða brjósti, vöðvakrampar
- hæsi
- mæði
- hósti
- blóðhósti
- hiksti
- samfallið lunga með lofti inni í bilinu á milli lungna og brjóstveggjar, veldur oft mæði (loftbrjóst)

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef einhver þessara aukaverkana veldur vandræðum.

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóð- eða þvagrannsóknnum:

- of lítil virkni skjaldkirtils
- óeðlileg lifrarstarfsemi
- hækkun á bílírúbíni (efni sem framleitt er í lifur)
- hækkun á lípasa (ensím sem tekur þátt í meltingu)
- hækkun á kreatíni (efni sem framleitt er í vöðvum)
- breytingar á þéttni annarra mismunandi efna/ensíma í blóði. Læknirinn upplýsir þig um niðurstöður blóðrannsóknanna

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 100** einstaklingum):

- heilablóðfall
- tímabundin blóðþurrð í heila (skammvinnt blóðþurrðarkast)
- blóðþurrð í hluta hjarta eða hjartaáfall (hjartadrep)
- blóðþurrð að hluta í hluta hjartans (blóðþurrð í hjarta)
- blóðtappar, ásamt fækkun rauðra blóðkorna og frumna sem taka þátt í blóðstorknun (segasmáæðakvilli). Þetta getur skaðað líffæri eins og heila og nýru
- fjölgun rauðra blóðkorna
- skyndileg mæði, sérstaklega þegar henni fylgir stingandi verkur í brjósti og/eða hröð öndun (blóðtappi í lungum)
- alvarlegar blæðingar í meltingarkerfinu (svo sem í maga, vélinda eða þörmum) eða í nýrum, leggöngum og heila
- taktruflanir í hjarta (lenging á QT-bili)
- rifa (gat) í maga eða þörmum
- óeðlilegar tengingar á milli þarmahluta (fistill)
- miklar eða óreglulegar tíðablæðingar
- skyndileg mikil hækkun á blóðþrýstingi (lífshættuleg blóðþrýstingshækkun)
- brisbólga
- lifur bólgin, starfar ekki eðlilega eða skemmd
- húðin eða hvítan í augunum gulnar (gula)
- bólga í þekju kviðarhols (lífhimnubólga)
- nefrennsli
- útbrot sem fylgt getur kláði eða þroti (flatir eða upphleyptir blettir eða blöðrur)
- tíðar hægðir
- aukið næmi húðarinnar fyrir sólarljósi
- skert tilfinning eða næmi, einkum í húðinni
- sár á húðinni sem grær ekki

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af 1.000** einstaklingum):

- lungnabólga
- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpar og flysjun slagæðar)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- æxlislýsuheilkenni vegna hraðs niðurbrots krabbameinsfrumna
- lifrabilun

Tilkynning aukaverkana

Látíð lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Votrient

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáæstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Votrient inniheldur

- Virka innihaldsefnið er pazópaníb (sem hýdróklóríð).
Hver Votrient 200 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg pazópaníb.
Hver Votrient 400 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg pazópaníb.
- Önnur innihaldsefni í 200 mg og 400 mg töflum eru: hýprómellósi, makrógól 400, magnesíumsterat, örkristallaður sellulósi, pólýsorbat 80, póvídón (K30), natríumsterkjuglýkólat, títantvíoxíð (E171). 200 mg töflurnar innihalda einnig rautt járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Votrient og pakkningastærðir

Votrient 200 mg filmuhúðaðar töflur eru ílangar, bleikar, merktar „GS JT“ á annarri hliðinni. Þær fást í glösum með 30 eða 90 töflum.

Votrient 400 mg filmuhúðaðar töflur eru ílangar, hvítar, merktar „GS UHL“ á annarri hliðinni. Þær fást í glösum með 30 eða 60 töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða töflustyrkleikar séu markaðssett í hverju landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D 90429 Nürnberg
Þýskaland

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.