

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Pazopanib HF, 200 mg, film tablete

Pazopanib HF, 400 mg, film tablete

INN: pazopanib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pazopanib HF, 200 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 200 mg pazopaniba (u obliku pazopanib-hidrohlorida).

Pazopanib HF, 400 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 400 mg pazopaniba (u obliku pazopanib-hidrohlorida).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Pazopanib HF, 200 mg, film tablete

Ružičasta film tableta oblika kapsule, sa utisnutom oznakom „200” na jednoj strani, dimenzija 14,3 mm x 5,7 mm ± 5%.

Pazopanib HF, 400 mg, film tablete

Bela film tableta oblika kapsule, sa utisnutom oznakom „400” na jednoj strani, dimenzija 18,0 mm x 7,1 mm ± 5%.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom bubrežnih ćelija (engl. renal cell carcinoma, RCC)

Pazopanib je indikovao kao prva linija terapije kod odraslih pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija (RCC) i kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju citokinima za uznapredovalu bolest.

Sarkom mekih tkiva (engl. soft tissue sarcoma, STS)

Pazopanib je indikovao u terapiji odraslih pacijenata sa određenim podtipovima uznapredovalog sarkoma mekih tkiva (STS) koji su prethodno primali hemioterapiju za metastatsku bolest ili kod kojih je došlo do progresije bolesti u roku od 12 meseci nakon (neo) adjuvantne terapije.

Efikasnost i bezbednost su utvrđene samo za određene histološke podtipove STS (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju pazopanibom treba da započne samo lekar sa iskustvom u primeni lekova za lečenje karcinoma.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza pazopaniba u terapiji RCC ili STS je 800 mg jednom dnevno.

Prilagođavanje doze

Dozu treba prilagođavati (smanjenje ili povećanje) postepenim smanjivanjem ili povećavanjem za po 200 mg, u zavisnosti od individualne podnošljivosti pacijenta, kako bi se smanjile neželjene reakcije. Doza pazopaniba ne treba da pređe 800 mg.

Pedijatrijska populacija

Pazopanib ne treba primenjivati kod dece mlađe od 2 godine iz bezbednosnih razloga koji se odnose na rast i sazrevanje organa (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Bezbednost i efikasnost primene pazopaniba kod dece uzrasta od 2 do 18 godina još uvek nisu ustanovljene.

Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Stariji pacijenti

Podaci o primeni pazopaniba kod pacijenata uzrasta 65 godina i starijih su ograničeni. U ispitivanjima pazopaniba kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija, nisu uočene klinički značajne razlike u bezbednosti pazopaniba između pacijenata starosti najmanje 65 godina i mlađih pacijenata. Kliničko iskustvo ne pokazuje razlike u odgovoru između starijih i mlađih pacijenata, ali se ne može isključiti veća osetljivost kod nekih starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Oštećenje funkcije bubrega verovatno neće imati klinički značajan uticaj na farmakokinetiku pazopaniba s obzirom na to da se pazopanib i njegovi metaboliti u maloj količini izlučuju putem bubrega (videti odeljak 5.2). Zbog toga nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata sa klirensom kreatinina iznad 30 mL/min. Potreban je oprez kod pacijenata sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min, jer ne postoji iskustvo o primeni pazopaniba kod ove populacije pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Preporuke za doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre zasnivaju se na farmakokinetičkim ispitivanjima pazopaniba kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 5.2). Pre započinjanja i tokom terapije pazopanibom kod svih pacijenata treba sprovesti testove za ispitivanje funkcije jetre kako bi se utvrdilo da li imaju oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre pazopanib treba primenjivati uz oprez i pažljivo praćenje podnošljivosti. Preporučena doza je 800 mg pazopaniba jednom dnevno kod pacijenata sa blagim poremećajem parametara jetre u serumu (definisani bilo kao normalne vrednosti bilirubina i bilo koji stepen povećanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili kao povećane vrednosti bilirubina (> 35% direktnog), najviše do 1,5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti (ULN), bez obzira na vrednosti ALT). Smanjenje doze pazopaniba na 200 mg jednom dnevno se preporučuje kod pacijenata sa umereno teškim oštećenjem funkcije jetre (definisano kao povećanje vrednosti bilirubina > 1,5 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, bez obzira na vrednost ALT) (videti odeljak 5.2).

Primena pazopaniba se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (definisano kao ukupan bilirubin > 3 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti, bez obzira na vrednosti ALT).

Videti odeljak 4.4 za praćenje funkcije jetre i prilagođavanje doze kod pacijenata sa hepatotoksičnošću uzrokovanom primenom leka.

Način primene

Pazopanib je namenjen za oralnu upotrebu. Potrebno je uzimati lek bez hrane, najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon obroka (videti odeljak 5.2). Film tablete treba uzeti sa vodom, cele, bez lomljenja ili mrvljenja (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dejstvo na jetru

Tokom primene pazopaniba prijavljeni su slučajevi insuficijencije jetre (uključujući i one sa smrtnim ishodom). Pazopanib treba uz oprez primenjivati i pažljivo pratiti kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa blagim poremećajem parametara jetre u serumu (normalne vrednosti bilirubina i bilo koji stepen povećanja vrednosti ALT ili povećanje vrednosti bilirubina do najviše 1,5 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, bez obzira na vrednost ALT) preporučena doza je 800 mg pazopaniba jednom dnevno. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (povećanje vrednosti bilirubina >1,5 do 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, bez obzira na vrednost ALT) preporučuje se primena redukovane doze pazopaniba od 200 mg, jednom dnevno (videti odeljke 4.2 i 5.2). Ne preporučuje se primena pazopaniba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (ukupna vrednost bilirubina > 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti, bez obzira na vrednost ALT) (videti odeljke 4.2 i 5.2). Izloženost pazopanibu kod ovih pacijenata pri primeni doze od 200 mg je značajno smanjena, ali i znatno varira, sa vrednostima koje se smatraju nedovoljnim da bi obezbedile klinički značajan efekat.

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom uočeno je povećanje vrednosti transaminaza u serumu (ALT, aspartat aminotransferaze [AST]) i bilirubina (videti odeljak 4.8). U većini slučajeva se radilo o izolovanom povećanju vrednosti ALT i AST, bez istovremenog povećanja vrednosti alkalne fosfataze ili bilirubina. Kod pacijenata starijih od 60 godina može postojati povećan rizik od pojave blagog (> 3 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti) do teškog (> 8 puta u odnosu na gornju granicu normalnih vrednosti) povećanja vrednosti ALT. Pacijenti koji su nosioci HLA-B*57:01 alela imaju povećan rizik od povećanja vrednosti ALT koja su povezana sa primenom pazopaniba. Potrebno je pratiti funkciju jetre kod svih pacijenata koji primaju pazopanib, bez obzira na genotip ili starost (videti odeljak 5.1).

Testove funkcije jetre treba sprovoditi pre započinjanja terapije pazopanibom, a zatim u 3, 5, 7. i 9. nedelji, nakon toga u 3. i 4. mesecu uz dodatna ispitivanja, kada je klinički indikovano. Periodično testiranje bi zatim trebalo da se nastavi nakon 4. meseca terapije.

Videti Tabelu 1 za smernice prilagođavanja doze kod pacijenata sa početnom ukupnom vrednošću bilirubina $\leq 1,5$ puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti i početnim vrednostima AST i ALT ≤ 2 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti.

Tabela 1. Prilagođavanje doze u slučaju hepatotoksičnosti uzrokovane primenom leka

Vrednosti testova funkcije jetre	Prilagođavanje doze
Povećanje vrednosti transaminaza između 3 i 8 puta u odnosu na ULN	Nastaviti terapiju pazopanibom uz nedeljno praćenje funkcije jetre, sve dok se vrednost transaminaza ne vrati na Gradus 1 ili na početne vrednosti.
Povećanje vrednosti transaminaza > 8 puta u odnosu na ULN	Prekinuti primenu pazopaniba sve dok se vrednost transaminaza ne vrati na Gradus 1 ili na početne vrednosti. Ukoliko se smatra da je potencijalna korist od ponovnog uvođenja terapije pazopanibom veća od rizika za hepatotoksičnost, treba ponovo primeniti terapiju pazopanibom u smanjenoj dozi od 400 mg dnevno i jednom nedeljno tokom 8 nedelja sprovesti testove funkcije jetre u serumu. Ukoliko nakon ponovnog uvođenja pazopaniba dođe do povećanja vrednosti transaminaza > 3 puta ULN, treba trajno prekinuti terapiju pazopanibom.
Povećanje vrednosti transaminaza > 3 puta u odnosu na ULN udruženo sa povećanjem vrednosti bilirubina > 2 puta u odnosu na ULN	Trajno prekinuti terapiju pazopanibom. Pacijente treba pratiti sve dok se vrednosti transaminaza ne vratena Gradus 1 ili na početne vrednosti. Pazopanib je inhibitor UGT1A1. Kod pacijenata sa <i>Gilbert</i> -ovim sindromom može doći do razvoja blage indirektna (nekonjugovane) hiperbilirubinemije. Pacijente koji imaju samo blagu indirektnu hiperbilirubinemiju, za koje se zna ili sumnja da imaju <i>Gilbert</i> -ov sindrom i koji imaju povećane vrednosti ALT > 3 puta u odnosu na ULN treba lečiti u skladu sa preporukama navedenim za izolovano povećanje vrednosti ALT.

Istovremena primena pazopaniba i simvastatina povećava rizik od porasta vrednosti ALT (videti odeljak 4.5), zbog čega je potreban oprez i pažljivo praćenje pacijenata.

Hipertenzija

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom, zabeležena je pojava hipertenzije, uključujući i novodijagnostikovane simptomatske epizode povišenog krvnog pritiska (hipertenzivne krize). Potrebno je detaljno kontrolisati krvni pritisak pre započinjanja terapije pazopanibom. Kod pacijenata treba pratiti pojavu hipertenzije neposredno nakon započinjanja terapije (ne kasnije od nedelju dana nakon započinjanja terapije pazopanibom) i često nakon toga, kako bi se obezbedila kontrola krvnog pritiska. Povišene vrednosti krvnog pritiska (sistolni krvni pritisak ≥ 150 mmHg ili dijastolni krvni pritisak ≥ 100 mmHg) se javljaju vrlo rano tokom terapije (približno 40% slučajeva se javilo do 9. dana i približno 90% slučajeva se javilo u prvih 18 nedelja). Potrebno je pratiti krvni pritisak i lečiti ga bez odlaganja primenom antihipertenzivne terapije i prilagođavanjem doze pazopaniba (prekid i ponovno uvođenje smanjenih doza zasnovano na kliničkoj proceni) (videti odeljke 4.2 i 4.8). Primenu pazopaniba treba prekinuti ukoliko su zabeležene hipertenzivne krize ili ukoliko je prisutna teška hipertenzija koja se održava i pored antihipertenzivne terapije i redukcije doze pazopaniba.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)/Sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (engl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS)

Prijavljeni su slučajevi PRES/RPLS koji su bili povezani sa primenom pazopaniba. PRES/RPLS se mogu manifestovati glavoboljom, hipertenzijom, epileptičnim napadima, letargijom, konfuzijom, gubitkom vida i drugim vizuelnim i neurološkim poremećajima i mogu imati smrtni ishod. Kod pacijenata kod kojih se razvije PRES/RPLS treba trajno prekinuti terapiju pazopanibom.

Intersticijalna bolest pluća (engl. *interstitial lung disease, ILD*)/pneumonitis

Prijavljena je ILD (koja može imati smrtni ishod) povezana sa primenom pazopaniba (videti odeljak 4.8). Potrebno je pratiti pacijente zbog plućnih simptoma koji ukazuju na ILD/pneumonitis i prekinuti terapiju pazopanibom kod pacijenata kod kojih se razvije ILD ili pneumonitis.

Poremećaj srčane funkcije/srčana insuficijencija

Odnos koristi i rizika primene pazopaniba treba razmotriti pre započinjanja terapije kod pacijenata sa postojećim poremećajem srčane funkcije. Nisu ispitivane bezbednost i farmakokinetika pazopaniba kod pacijenata sa umerenom do teškom srčanom insuficijencijom, niti kod pacijenata kod kojih je ejeckiona frakcija leve komore (engl. *left ventricular ejection fraction, LVEF*) manja od referentnih vrednosti.

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom, zabeleženi su slučajevi poremećaja srčane funkcije, kao što su kongestivna srčana insuficijencija i smanjena LVEF (videti odeljak 4.8). U randomizovanom ispitivanju u kome su poređeni pazopanib i sunitinib u terapiji karcinoma bubrežnih ćelija (VEG108844), pacijentima je određivana LVEF na početku ispitivanja i u periodu praćenja.

Poremećaj funkcije miokarda se javio kod 13% (47/362) ispitanika u grupi koja je primala pazopanib u poređenju sa 11% (42/369) ispitanika u grupi koja je primala sunitinib. Kongestivna srčana insuficijencija je primećena kod 0,5% ispitanika u obe grupe. Kongestivna srčana insuficijencija zabeležena je kod 3 od 240 ispitanika (1%) u VEG110727 ispitivanju faze III u terapiji STS. Kod ispitanika kod kojih je sprovedeno ponovno merenje i praćenje LVEF, zabeleženo je smanjenje LVEF kod 11% ispitanika (15/140) u grupi koja je primala pazopanib u poređenju sa 3% (1/39) ispitanika u placebo grupi.

Faktori rizika

Kod 13 od 15 ispitanika u grupi koja je primala pazopanib u ispitivanju faze III u terapiji STS, javila se istovremena hipertenzija, koja je mogla povećanjem naknadnog opterećenja srca (engl. *after-load*) da pogorša poremećaj srčane funkcije kod pacijenata pod rizikom. 99% pacijenata (243/246) uključenih u ispitivanje faze III u terapiji STS, uključujući 15 ispitanika, primalo je antracikline. Prethodna terapija antraciklinima može biti faktor rizika za razvoj poremećaja srčane funkcije.

Ishod

Kod 4 od 15 ispitanika došlo je do potpunog oporavka (u okviru 5% od početnih vrednosti), dok je kod 5 ispitanika došlo do delimičnog oporavka (u okviru normalnog opsega, ali > 5% ispod početnih vrednosti). Jedan ispitanik se nije oporavio, a podaci o praćenju nisu bili dostupni za 5 ispitanika.

Lečenje

Prekid terapije pazopanibom i/ili smanjenje doze treba kombinovati sa antihipertenzivnom terapijom (ukoliko je prisutna, pogledati upozorenje za hipertenziju u tekstu iznad) kod pacijenata sa značajnim smanjenjem LVEF, kada je klinički indikovano.

Pacijente treba pažljivo pratiti radi uočavanja pojave kliničkih znakova ili simptoma kongestivne srčane insuficijencije. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od pojave poremećaja srčane funkcije, preporučuje se početna i periodična procena LVEF.

Produženje QT intervala i *torsade de pointes*

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom zabeleženi su slučajevi produženja QT intervala i *torsade de pointes* (videti odeljak 4.8). Pazopanib treba uz oprez primenjivati kod pacijenata sa produženjem QT intervala u istoriji bolesti, kod pacijenata koji uzimaju antiaritmike ili druge lekove koji mogu produžiti QT interval i kod pacijenata sa već prisutnim srčanim oboljenjem. Prilikom primene pazopaniba preporučuje se početno i periodično praćenje elektrokardiograma i održavanje koncentracije elektrolita (npr. kalcijuma, magnezijuma, kalijuma) unutar opsega normalnih vrednosti.

Arterijska tromboza

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom, uočena je pojava infarkta miokarda, ishemije miokarda, ishemijskog moždanog udara i tranzitornog ishemijskog napada (videti odeljak 4.8). Zabeleženi su slučajevi sa smrtnim ishodom.

Pazopanib treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa povećanim rizikom od nastanka trombotičkih događaja ili kod pacijenata koji su imali trombotičke događaje u istoriji bolesti. Nije ispitivana primena pazopaniba kod pacijenata koji su imali ove događaje u prethodnih 6 meseci. Odluku o terapiji treba doneti na osnovu procene koristi i rizika kod svakog pacijenta pojedinačno.

Venski tromboembolijski događaji

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom, zabeleženi su venski tromboembolijski događaji, uključujući vensku trombozu i plućnu emboliju sa smrtnim ishodom. Iako su zabeleženi i u RCC i u STS ispitivanjima, incidenca je bila veća u STS populaciji (5%) nego u RCC populaciji (2%).

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Pojava TMA je zabeležena u kliničkim ispitivanjima pazopaniba kao monoterapija, u kombinaciji sa bevacizumabom i u kombinaciji sa topotekanom (videti odeljak 4.8). Kod pacijenata kod kojih se razvila TMA treba trajno prekinuti terapiju pazopanibom. Nakon prekida terapije, primećeno je povlačenje efekata TMA. Pazopanib nije indikovano za kombinovanu primenu sa drugim lekovima.

Hemoragijski događaji

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom prijavljena je pojava hemoragijskih događaja (videti odeljak 4.8). Zabeleženi su hemoragijski događaji sa smrtnim ishodom. Pazopanib nije ispitivan kod pacijenata koji su u prethodnih 6 meseci imali hemoptiziju, cerebralnu hemoragiju ili klinički značajnu gastrointestinalnu (GI) hemoragiju. Pazopanib treba primeniti uz oprez kod pacijenata koji su u značajnoj meri izloženi riziku od nastanka hemoragije.

Aneurizme i disekcije arterija

Primena inhibitora VEGF-a kod pacijenata sa ili bez hipertenzije može podstaći nastanak aneurizme i/ili disekcije arterija. Pre započinjanja terapije pazopanibom, potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u istoriji bolesti.

Gastrointestinalne (GI) perforacije i fistula

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom zabeleženi su slučajevi GI perforacija ili fistula (videti odeljak 4.8). Zabeležene su perforacije sa smrtnim ishodom. Pazopanib treba primeniti uz oprez kod pacijenata sa povećanim rizikom od nastanka GI perforacija ili fistula.

Zarastanje rana

Nisu sprovedena formalna ispitivanja o uticaju pazopaniba na zarastanje rana. S obzirom na to da inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) mogu negativno uticati na zarastanje rana, terapiju pazopanibom treba prekinuti najmanje 7 dana pre zakazane hirurške intervencije. Odluku o nastavku terapije pazopanibom nakon hirurške intervencije treba doneti na osnovu kliničke procene adekvatnog zarastanja rane. Terapiju pazopanibom treba prekinuti kod pacijenata sa dehiscencijom rane.

Hipotireoidizam

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom zabeleženi su slučajevi hipotireoidizma (videti odeljak 4.8). Preporučuje se početno laboratorijsko određivanje funkcije tireoidne žlezde, a pacijente sa hipotireoidizmom treba lečiti prema standardnoj medicinskoj praksi, pre započinjanja terapije pazopanibom. Sve pacijente tokom terapije pazopanibom treba pažljivo pratiti zbog pojave znakova i simptoma poremećaja funkcije tireoidne žlezde. Periodično treba obavljati laboratorijsko praćenje funkcije tireoidne žlezde, a poremećaje lečiti prema standardnoj medicinskoj praksi.

Proteinurija

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom prijavljena je pojava proteinurije. Preporučuje se analiza urina na početku i periodično tokom terapije, kao i praćenje pacijenata zbog mogućeg pogoršanja proteinurije. Terapiju pazopanibom treba prekinuti ukoliko se kod pacijenta razvije nefrotski sindrom.

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Pojava sindroma lize tumora, uključujući sindrom lize tumora sa smrtnim ishodom, povezana je sa primenom pazopaniba (videti odeljak 4.8). Pacijenti sa povećanim rizikom od pojave sindroma lize tumora su oni sa

brzorastućim tumorima, visokim tumorskim opterećenjem, poremećajem funkcije bubrega ili dehidrirani pacijenti. Preventivne mere, kao što su terapija velikih koncentracija mokraćne kiseline i intravenska hidratacija, treba razmotriti pre započinjanja terapije pazopanibom. Pacijente pod rizikom treba pažljivo pratiti i lečiti ukoliko je klinički indikovano.

Pneumotoraks

U kliničkim ispitivanjima sa pazopanibom kod uznapredovalog sarkoma mekih tkiva, zabeležena je pojava pneumotoraksa (videti odeljak 4.8). Potrebno je pažljivo pratiti pacijente na terapiji pazopanibom radi uočavanja pojave znakova i simptoma pneumotoraksa.

Pedijatrijska populacija

Zbog svog mehanizma dejstva, pazopanib može imati ozbiljna štetna dejstva na rast i sazrevanje organa tokom ranog postnatalnog razvoja kod glodara (videti odeljak 5.3). Zbog toga ga ne treba primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 2 godine.

Infekcije

Prijavljena je pojava ozbiljnih infekcija (sa ili bez neutropenije), u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom.

Kombinacija sa ostalom sistemskom antineoplastičnom terapijom

Klinička ispitivanja pazopaniba u kombinaciji sa većim brojem drugih antineoplastičnih lekova (uključujući na primer pemetreksed, lapatinib ili pembrolizumab) su bila obustavljena u ranoj fazi zbog moguće povećane toksičnosti i/ili mortaliteta, a bezbedne i efikasne kombinacije doza navedenih kombinovanih terapija nisu ustanovljene.

Trudnoća

U pretkliničkim ispitivanjima na životinjama dokazana je reproduktivna toksičnost (videti odeljak 5.3). Pacijentkinji je potrebno objasniti potencijalnu opasnost po plod ukoliko se pazopanib koristi u toku trudnoće ili ukoliko pacijentkinja zatrudni u toku terapije pazopanibom. Ženama koje su u reproduktivnom periodu treba savetovati da u toku terapije pazopanibom izbegavaju da ostanu u drugom stanju (videti odeljak 4.6).

Interakcije

Zbog rizika od povećane izloženosti pazopanibu, treba izbegavati istovremenu terapiju sa snažnim inhibitorima CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) ili proteina rezistencije na karcinom dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (videti odeljak 4.5). Potrebno je razmotriti istovremenu primenu drugih lekova, koji nemaju ili imaju minimalni potencijal inhibiranja CYP3A4, P-gp ili BCRP.

Istovremenu primenu sa induktorima CYP3A4 treba izbegavati zbog rizika od smanjene izloženosti pazopanibu (videti odeljak 4.5).

Zabeleženi su slučajevi hiperglikemije tokom istovremene primene sa ketokonazolom.

Istovremenu primenu pazopaniba sa supstratima uridin-difosfat-glukuronil-transferaze 1A1 (UGT1A1) (npr. irinotekan) treba sprovoditi uz oprez, jer je pazopanib inhibitor UGT1A1 (videti odeljak 4.5).

Tokom terapije pazopanibom treba izbegavati sok od grejpfruta (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po film tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo drugih lekova na pazopanib

In vitro studije su pokazale da je oksidativni metabolizam pazopaniba u mikrozomima humane jetre primarno posredovan CYP3A4, uz manji doprinos CYP1A2 i CYP2C8. Stoga, inhibitori i induktori CYP3A4 mogu izmeniti metabolizam pazopaniba.

Inhibitori CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je supstrat za CYP3A4, P-gp i BCRP.

Istovremena primena pazopaniba (400 mg jednom dnevno) sa snažnim CYP3A4 i P-gp inhibitorom, ketokonazolom (400 mg jednom dnevno) tokom 5 uzastopnih dana, dovela je do 66% i 45% povećanja srednje vrednosti $PIK_{(0-24)}$ i C_{max} pazopaniba, u odnosu na primenu pazopaniba kao monoterapije (400 mg jednom dnevno tokom 7 dana). Poređenje farmakokinetičkih parametara pazopaniba, C_{max} (opseg srednjih vrednosti 27,5 do 58,1 mikrograma/mL) i $PIK_{(0-24)}$ (opseg srednjih vrednosti od 48,7 do 1040 mikrograma*h/mL) nakon primene 800 mg pazopaniba i nakon primene 400 mg pazopaniba zajedno sa 400 mg ketokonazola (srednja vrednost C_{max} 59,2 mikrograma/mL, srednja vrednost $PIK_{(0-24)}$ 1300 mikrograma*h/mL) ukazuje na činjenicu da će, u prisustvu snažnog CYP3A4 i P-gp inhibitora redukcija doze pazopaniba na 400 mg jednom dnevno kod većine pacijenata rezultovati sistemskoj izloženosti sličnoj onoj zabeleženoj nakon primene 800 mg pazopaniba jednom dnevno kao monoterapije. Pojedini pacijenti ipak mogu imati sistemsku izloženost veću od one zabeležene nakon primene 800 mg pazopaniba kao monoterapije.

Istovremenom primenom pazopaniba sa ostalim snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. itrakonazol, klaritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol) može doći do povećanja koncentracije pazopaniba. Sok od grejpfruta sadrži inhibitor CYP3A4 i takođe može povećati koncentracije pazopaniba u plazmi.

Primena 1500 mg lapatiniba (supstrata i slabog inhibitora CYP3A4 i P-gp, i snažnog inhibitora BCRP) sa 800 mg pazopaniba, dovela je do povećanja srednje vrednosti $PIK_{(0-24)}$ i C_{max} pazopaniba za približno 50% do 60%, u odnosu na primenu 800 mg pazopaniba kao monoterapije. Inhibicija P-gp i/ili BCRP lapatinibom verovatno je doprinela povećanoj izloženosti pazopanibu.

Istovremena primena pazopaniba sa inhibitorom CYP3A4, P-gp i BCRP, kao što je lapatinib, dovodi do povećanja koncentracija pazopaniba u plazmi. Istovremenom primenom sa snažnim inhibitorima P-gp ili BCRP može se izmeniti izloženost pazopanibu i njegova distribucija, uključujući i distribuciju u centralni nervni sistem (CNS).

Treba izbegavati istovremenu primenu pazopaniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (videti odeljak 4.4). Ukoliko nije dostupna medicinski prihvatljiva alternativna terapijska opcija snažnim inhibitorima CYP3A4, dozu pazopaniba treba smanjiti na 400 mg jednom dnevno, tokom istovremene primene sa drugim lekovima. U navedenom slučaju treba pažljivo pratiti pojavu neželjenih reakcija i ukoliko se jave neželjeni događaji povezani sa primenom leka, potrebno je razmotriti dalje smanjenje doze.

Kombinovanu primenu sa snažnim inhibitorima P-gp ili BCRP treba izbegavati, odnosno preporučuje se alternativna istovremena terapija lekovima koji nemaju ili imaju minimalni potencijal inhibiranja P-gp ili BCRP.

Induktori CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktori CYP3A4 poput rifampicina mogu sniziti koncentracije pazopaniba u plazmi. Istovremenom primenom pazopaniba sa snažnim induktorima P-gp ili BCRP može se izmeniti izloženost pazopanibu i njegova distribucija, uključujući i distribuciju u CNS. Preporučuje se alternativna istovremena terapija lekovima koji nemaju ili imaju minimalan potencijal indukcije enzima ili transportera.

Dejstvo pazopaniba na druge lekove

U ispitivanjima *in vitro* sa mikrozomima humane jetre, pokazano je da pazopanib inhibira CYP enzime 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Potencijalna indukcija humanog CYP3A4 pokazana je u jednom *in vitro* humanom PXR ispitivanju (engl. *human PXR assay*). U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, u kojima je pazopanib primenjivan u dozi od 800 mg jednom dnevno, pokazano je da, kod pacijenata sa karcinomom, pazopanib nema klinički značajno dejstvo na farmakokinetiku kofeina (CYP1A2 ispitivani supstrat), varfarina (CYP2C9 ispitivani supstrat) ili omeprazola (CYP2C19 ispitivani supstrat). Pazopanib je doveo do povećanja srednje vrednosti PIK i C_{max} midazolama (CYP3A4 ispitivani supstrat) za približno 30%, i povećanja odnosa koncentracije dekstrometorfana u odnosu na dekstrofan u urinu od 33% do 64% nakon oralne primene dekstrometorfana (CYP2D6 ispitivani supstrat). Istovremena primena 800 mg pazopaniba jednom dnevno i 80

mg/m² paklitaksela (supstrata CYP3A4 i CYP2C8) jednom nedeljno, dovela je do srednjeg povećanja PIK paklitaksela za 26% i C_{max} za 31%.

Na osnovu vrednosti IC₅₀ *in vitro* i C_{max} *in vivo* u plazmi, metaboliti pazopaniba GSK1268992 i GSK1268997 mogu doprineti ukupnom inhibitornom dejstvu pazopaniba na BCRP. Osim toga, ne može se isključiti inhibicija BCRP i P-gp pazopanibom u gastrointestinalnom traktu. Potreban je oprez kada se pazopanib primenjuje istovremeno sa drugim oralnim supstratima BCRP i P-gp.

In vitro, pazopanib je inhibirao humani organski anjonski transportni polipeptid (OATP1B1). Ne može se isključiti mogućnost uticaja pazopaniba na farmakokinetiku supstrata OATP1B1 (npr. statina, videti u nastavku „Uticaj istovremene primene pazopaniba i simvastatina”).

In vitro ispitivanja su pokazala da je pazopanib inhibitor enzima uridin-difosfoglukuronil-transferaze 1A1 (UGT1A1). Aktivni metabolit irinotekana, SN-38, je supstrat za OATP1B1 i UGT1A1. Istovremena primena pazopaniba u dozi od 400 mg jednom dnevno sa cetuksimabom u dozi od 250 mg/m² i irinotekanom u dozi od 150 mg/m² dovela je do povećanja sistemske izloženosti SN-38 za približno 20%. Pazopanib može imati veći uticaj na dispoziciju SN-38 kod osoba sa UGT1A1*28 polimorfizmom u odnosu na osobe sa divljim tipom alela. Međutim, UGT1A1 genotip nije uvek adekvatan prognostički faktor za uticaj pazopaniba na dispoziciju SN-38. Potreban je oprez kada se pazopanib primenjuje istovremeno sa supstratima UGT1A1.

Uticaj istovremene primene pazopaniba i simvastatina

Istovremena primena pazopaniba i simvastatina povećava incidencu porasta vrednosti ALT. Rezultati dobijeni meta analizom zbirnih podataka iz različitih kliničkih ispitivanja sa pazopanibom pokazuju da je vrednost ALT > 3 puta u odnosu na ULN zabeležena kod 126/895 (14%) pacijenata koji nisu uzimali statine, u poređenju sa 11/41 (27%) pacijenata koji su istovremeno uzimali simvastatin (p=0,038). Ukoliko se kod pacijenta koji je na istovremenoj terapiji simvastatinom javi porast vrednosti ALT, treba pratiti smernice za primenu pazopaniba i prekinuti terapiju simvastatinom (videti odeljak 4.4). Dodatno, istovremenu primenu pazopaniba i drugih statina treba oprezno razmotriti, jer ne postoji dovoljno podataka na osnovu kojih bi se mogao utvrditi uticaj njihove primene na vrednost ALT. Ne može se isključiti mogućnost uticaja pazopaniba na farmakokinetiku drugih statina (npr. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Dejstvo hrane na pazopanib

Primena pazopaniba uz obrok sa visokim ili niskim sadržajem masti dovodi do povećanja PIK i C_{max} za približno 2 puta. Zbog toga pazopanib treba primenjivati najmanje jedan sat pre ili dva sata nakon obroka.

Lekovi koji povećavaju pH želuca

Istovremena primena pazopaniba saesomeprazolom smanjuje bioraspoloživost pazopaniba za približno 40% (PIK i C_{max}) tako da istovremenu primenu pazopaniba sa lekovima koji povećavaju pH želuca treba izbegavati. Ukoliko je istovremena primena inhibitora protonske pumpe (PPI) neophodna, preporučuje se primena doze pazopaniba van obroka, jednom dnevno, uveče, zajedno sa PPI. Ukoliko je istovremena primena antagonista H₂-receptora neophodna, pazopanib treba uzeti van obroka, najmanje 2 sata pre ili najmanje 10 sati posle primene doze antagoniste H₂-receptora. Pazopanib treba primeniti najmanje 1 sat pre ili 2 sata posle primene kratkododelujućih antacida. Preporuke o načinu primene pazopaniba istovremeno sa PPI i antagonistima H₂-receptora zasnivaju se na fiziološkim razmatranjima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća/kontracepcija kod muškaraca i žena

Nema odgovarajućih podataka o primeni pazopaniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Pazopanib ne treba primenjivati u toku trudnoće, osim ukoliko kliničko stanje žene ne zahteva terapiju pazopanibom. Ukoliko se pazopanib koristi tokom trudnoće ili ukoliko pacijentkinja zatrudni u toku terapije pazopanibom, treba joj objasniti potencijalnu opasnost po plod.

Ženama u reproduktivnom periodu treba savetovati da u toku terapije i najmanje 2 nedelje nakon poslednje doze pazopaniba koriste odgovarajuće kontraceptivne metode i da izbegavaju da zatrudne tokom terapije pazopanibom.

Muškarci (uključujući one kojima je urađena vazektomija) treba da koriste kondome tokom polnog odnosa dok su na terapiji pazopanibom i najmanje 2 nedelje nakon poslednje doze pazopaniba kako bi se izbegla moguća izloženost leku partnerki koje su trudne ili su u reproduktivnom periodu.

Dojenje

Bezbednost primene pazopaniba tokom perioda dojenja nije utvrđena. Nije poznato da li se pazopanib ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Nema podataka o izlučivanju pazopaniba u majčino mleko kod životinja. Ne može se isključiti rizik po odojče. U toku terapije pazopanibom treba prekinuti dojenje.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ukazuju da terapija pazopanibom može da utiče na plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pazopanib nema ili ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Na osnovu farmakologije pazopaniba ne mogu se predvideti štetni uticaji na navedene aktivnosti. Prilikom procene sposobnosti pacijenta da obavlja zadatke koji zahtevaju rasuđivanje, motorne ili kognitivne sposobnosti, treba imati na umu klinički status pacijenta i profil neželjenih dejstava pazopaniba. Ukoliko pacijenti osećaju vrtoglavicu, zamor ili slabost, treba da izbegavaju upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Zbirni podaci iz pivotalne studije RCC (VEG105192, n=290), produžetka kliničkog ispitivanja (VEG107769, n=71), dodatnog ispitivanja faze II (VEG102616, n=225) i randomizovanog ispitivanja neinferiornosti, otvorenog dizajna, sa paralelnim grupama, faze III (VEG108844, n=557) procenjavani su prilikom sveukupne procene bezbednosti i podnošljivosti pazopaniba (ukupan n=1149) kod ispitanika sa karcinomom bubrežnih ćelija (videti odeljak 5.1).

Zbirni podaci iz pivotalne STS studije (VEG110727, n=369) i iz dodatnog ispitivanja faze II (VEG20002, n=142) procenjavani su prilikom sveobuhvatne procene bezbednosti i podnošljivosti pazopaniba (ukupna populacija za procenju bezbednost n=382) kod ispitanika sa STS (videti odeljak 5.1).

Najvažnije ozbiljne neželjene reakcije identifikovane u RCC ili STS ispitivanjima bile su tranzitorni ishemijski atak, ishemijski moždani udar, ishemijska miokarda, infarkt miokarda i cerebralni infarkt, poremećaj srčane funkcije, gastrointestinalna perforacija i fistula, produženje QT intervala, *torsade de pointes* i pulmonalna, gastrointestinalna i cerebralna hemoragija. Sve neželjene reakcije su prijavljene kod < 1% lečenih pacijenata. Ostale važne ozbiljne neželjene reakcije identifikovane u STS ispitivanjima uključile su venske tromboembolijske događaje, poremećaj funkcije leve komore i pneumotoraks.

Neželjene reakcije sa smrtnim ishodom, za koje se smatralo da mogu biti povezani sa primenom pazopaniba obuhvatali su gastrointestinalnu hemoragiju, pulmonalnu hemoragiju/hemoptiziju, poremećaj funkcije jetre, intestinalnu perforaciju i ishemijski moždani udar.

Najčešće neželjene reakcije (koje su se javile kod najmanje 10% pacijenata) bilo kog stepena u RCC i STS ispitivanjima obuhvatale su: dijareju, promenu boje kose, hipopigmentaciju kože, ekfolijativni osip, hipertenziju, mučninu, glavobolju, zamor, anoreksiju, povraćanje, disgeuziju, stomatitis, smanjenje telesne mase, bol, povećane vrednosti alanin aminotransferaze i povećane vrednosti aspartat aminotransferaze.

Neželjene reakcije svih stepena, koje su prijavljene kod ispitanika sa RCC i STS ili tokom postmarketinškog praćenja, navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji sistema organa, učestalosti i stepenu težine. Klasifikacija učestalosti je izvršena na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Kategorije su definisane prema apsolutnoj učestalosti javljanja na osnovu podataka kliničkih ispitivanja. Procenjivani su postmarketinški podaci o bezbednosti i podnošljivosti iz svih kliničkih ispitivanja sa pazopanibom i iz spontanijh prijava. Neželjene reakcije sa istom učestalošću u okviru svake klase sistema organa navedene su po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 2. Neželjene reakcije povezane sa terapijom, prijavljene u RCC ispitivanjima (n=1149) ili tokom postmarketinškog praćenja

Klasa sistema organa	Učestalost (svi gradusi)	Neželjene reakcije	Svi gradusi n (%)	Gradus 3 n (%)	Gradus 4 n (%)
Infekcije i infestacije	Često	Infekcije (sa ili bez neutropenije) [†]	nepoznato	nepoznato	nepoznato
	Povremeno	Gingivalne infekcije	1 ($< 1\%$)	0	0
		Infektivni peritonitis	1 ($< 1\%$)	0	0
Neoplazme – benigne, maligne ineodređene (uključujući ciste i polipe)	Povremeno	Bol uzrokovan tumorom	1 ($< 1\%$)	1 ($< 1\%$)	0
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Trombocitopenija	80 (7%)	10 ($< 1\%$)	5 ($< 1\%$)
		Neutropenija	79 (7%)	20 (2%)	4 ($< 1\%$)
		Leukopenija	63 (5%)	5 ($< 1\%$)	0
	Povremeno	Policitemija	6 (0,03%)	1	0
	Retko	Trombotična mikroangiopatija (uključujući trombotičnu trombocitopenijsku purpuru i hemolitičko-uremijski sindrom) [†]	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Endokrini poremećaji	Često	Hipotireoidizam	83 (7%)	1 ($< 1\%$)	0
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Često	Hipofosfatemija	21 (2%)	7 ($< 1\%$)	0
		Dehidratacija	16 (1%)	5 ($< 1\%$)	0
	Povremeno	Hipomagnezemija	10 ($< 1\%$)	0	0
	Nepoznato	Sindrom lize tumora*	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Često	Insomnija	30 (3%)	0	0
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Disgeuzija ^c	254 (22%)	1 ($< 1\%$)	0
		Glavobolja	122 (11%)	11 ($< 1\%$)	0
	Često	Vrtoglavica	55 (5%)	3 ($< 1\%$)	1 ($< 1\%$)
		Letargija	30 (3%)	3 ($< 1\%$)	0
		Parestezija	20 (2%)	2 ($< 1\%$)	0

		Periferna senzorna neuropatija	17 (1%)	0	0
	Povremeno	Hipoestezija	8 (< 1%)	0	0
		Tranzitorni ishemijski atak	7 (< 1%)	4 (< 1%)	0
		Somnolencija	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Cerebrovaskularni događaj	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
		Ishemijski moždani udar	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Retko	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije /sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji oka	Često	Zamućen vid	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Povremeno	Ablacija retine †	1 (< 1%)	1 (<1%)	0
		Rascep retine †	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Diskoloracija trepavica	4 (<1%)	0	0
Kardiološki poremećaji	Povremeno	Bradikardija	6 (<1%)	0	0
		Infarkt miokarda	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Poremećaj srčane funkcije ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ishemija miokarda	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Hipertenzija	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Često	Naleti vrućine	16 (1%)	0	0
		Venski tromboembolijski događaj ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Naleti crvenila	12 (1%)	0	0
	Povremeno	Hipertenzivna kriza	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemoragija	1 (<1%)	0	0
	Retko	Aneurizme i disekcija arterija	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Epistaksa	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Disfonija	48 (4%)	0	0
		Dispneja	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Hemoptizija	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Povremeno	Rinoreja	8 (<1%)	0	0
		Plućna hemoragija	2 (<1%)	0	0
		Pneumotoraks	1 (<1%)	0	0
	Retko	Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Mučnina	386 (34%)	14 (1%)	0
		Povraćanje	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Bol u abdomenu ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Često	Stomatitis	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dispepsija	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulencija	43 (4%)	0	0
		Abdominalna distenzija	36 (3%)	2 (<1%)	0

		Ulceracije u ustima	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Suva usta	27 (2%)	0	0
	Povremeno	Pankreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Rektalna hemoragija	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematohezija	6 (<1%)	0	0
		Gastrointestinalna hemoragija	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Učestali pokreti creva	3 (<1%)	0	0
		Analna hemoragija	2 (<1%)	0	0
		Perforacija debelog creva	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Krvarenje u usnoj duplji	2 (<1%)	0	0
		Krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Enterokutana fistula	1 (<1%)	0	0
		Hematemeza	1 (<1%)	0	0
		Hemoroidalna hemoragija	1 (<1%)	0	0
		Perforacija ileusa	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Ezofagealna hemoragija	1 (<1%)	0	0
		Retroperitonealna hemoragija	1 (<1%)	0	0
Hepatobilijarni poremećaji	Često	Hiperbilirubinemija	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Poremećaj funkcije jetre	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoksičnost	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Povremeno	Žutica	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Lezija jetre uzrokovana lekom	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insuficijencija jetre†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Promena boje kose	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecija	130 (11%)	0	0
		Osip	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Često	Hipopigmentacija kože	52 (5%)	0	0
		Suva koža	50 (4%)	0	0
		Pruritus	29 (3%)	0	0
		Eritem	25 (2%)	0	0
		Depigmentacija kože	20 (2%)	0	0
		Hiperhidroza	17 (1%)	0	0
	Povremeno	Poremećaji noktiju	11 (<1%)	0	0
		Eksfolijacija kože	10 (<1%)	0	0
		Reakcija fotosenzitivnosti	7 (<1%)	0	0
		Eritematozni osip	6 (<1%)	0	0
		Poremećaj kože	5 (<1%)	0	0
		Makularni osip	4 (<1%)	0	0

		Osip praćen svrabom	3 (<1%)	0	0
		Vezikularni osip	3 (<1%)	0	0
		Generalizovani pruritus	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Generalizovani osip	2 (<1%)	0	0
		Papulozni osip	2 (<1%)	0	0
		Plantarni eritem	1 (<1%)	0	0
		Ulkus kože	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Artralgija	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mijalgija	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Grčevi mišića	25 (2%)	0	0
	Povremeno	Mišićno-koštani bol	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma često	Proteinurija	135 (12%)	32 (3%)	0
	Povremeno	Krvarenje iz urinarnog trakta	1 (<1%)	0	0
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Menoragija	3 (<1%)	0	0
		Vaginalna hemoragija	3 (<1%)	0	0
		Metroragija	1 (<1%)	0	0
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Zamor	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Često	Inflamacija mukoze	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenija	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edem ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Bol u grudima	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Povremeno	Drhtavica	4 (<1%)	0	0
		Poremećaj mukozne membrane	1 (<1%)	0	0
Ispitivanja	Veoma često	Povećana vrednost alanin aminotransferaze	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Povećana vrednost aspartat aminotransferaze	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Često	Gubitak telesne mase	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Povećana koncentracija bilirubina u krvi	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Povišen kreatinin u krvi	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Povećana koncentracija lipaza	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Smanjen broj belih krvnih ćelija ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Povećana vrednost TSH u krvi	36 (3%)	0	0
		Povećana vrednost amilaze	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Povećana vrednost gama-glutamilttransferaze	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Povišen krvni	15 (1%)	2 (<1%)	0

	Povremeno	pritisak			
		Povišena urea u krvi	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Poremećaj rezultata testova funkcije jetre	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Povećane vrednosti enzima jetre	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Snižena koncentracija glukoze u krvi	7 (<1%)	0	1 (< 1 %)
		Produžen QT interval na elektrokardiogramu	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Povećane vrednosti transaminaza	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Poremećaj rezultata testova funkcije tireoidne žlezde	3 (<1%)	0	0
		Povišen dijastolni krvni pritisak	2 (<1%)	0	0
		Povišen sistolni krvni pritisak	1 (<1%)	0	0

[†]Neželjene reakcije povezane sa terapijom prijavljene tokom postmarketinškog praćenja (spontane prijave i ozbiljne neželjene reakcije iz svih kliničkih ispitivanja sa pazopanibom).

*Neželjene reakcije povezane sa terapijom prijavljene samo tokom postmarketinškog praćenja. Učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka.

Sledeći termini su kombinovani:

^a Bol u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena i bol u donjem delu abdomena

^b Edem, periferni edem, edem oko očiju, lokalizovani edem i edem lica

^c Disgeuzija, ageuzija i hipogeuzija

^d Smanjen broj belih krvnih ćelija, smanjen broj neutrofila i smanjen broj leukocita

^e Smanjen apetit i anoreksija

^f Poremećaj srčane funkcije, poremećaj funkcije leve komore, srčana insuficijencija i restriktivna kardiomiopatija

^g Venski tromboembolijski događaj, duboka venska tromboza, plućna embolija i tromboza

Neutropenija, trombocitopenija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije su češće primećeni kod pacijenata poreklom iz istočne Azije.

Tabela 3. Neželjene reakcije povezane sa terapijom, prijavljene u STS ispitivanjima (n=382) ili tokom potmarketinškog praćenja

Klasa sistema organa	Učestalost (svi gradusi)	Neželjene reakcije	Svi gradusi n (%)	Gradusn 3 n (%)	Gradus 4 n (%)
Infekcije i infestacije	Često	Gingivalna infekcija	4 (1%)	0	0
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Veoma često	Bol uzrokovan tumorom	121 (32%)	32 (8%)	0
Poremećaji krvi i limfnog sistema^f	Veoma često	Leukopenija	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenija	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenija	79 (33%)	10 (4%)	0
	Povremeno	Trombotična mikroangiopatija (uključujući trombotičnu trombocitopenijsku purpuru i hemolitičko-uremijski sindrom)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Endokrini poremećaji	Često	Hipotireoidizam	18 (5%)	0	0
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Smanjen apetit	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hipoalbuminemija ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Često	Dehidracija	4 (1%)	2 (1%)	0
	Povremeno	Hipomagnezemija	1 (<1%)	0	0
	Nepoznato	Sindrom lize tumora*	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Često	Insomnija	5 (1%)	1 (<1%)	0
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Disgeuzija ^c	79 (21%)	0	0
		Glavobolja	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Često	Periferna senzorna neuropatija	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Vrtoglavica	15 (4%)	0	0
	Povremeno	Somnolencija	3 (<1%)	0	0
		Parestezija	1 (<1%)	0	0
		Cerebralni infarkt	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Poremećaji oka	Često	Zamućen vid	15 (4%)	0	0
Kardiološki poremećaji	Često	Poremećaj srčane funkcije ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Poremećaj funkcije leve komore	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradikardija	4 (1%)	0	0
	Povremeno	Infarkt miokarda	1 (<1%)	0	0
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Hipertenzija	152 (40%)	26 (7%)	0
	Često	Venski tromboembolijski događaj ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Naleti vrućine	12 (3%)	0	0
		Naleti crvenila	4 (1%)	0	0
	Povremeno	Hemoragija	2 (<1%)	1 (<1%)	0

	Retko	Aneurizme i disekcija arterija	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Epistaksa	22 (6%)	0	0
		Disfonija	20 (5%)	0	0
		Dispneja	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Kašalj	12 (3%)	0	0
		Pneumotoraks	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Štucanje	4 (1%)	0	0
		Plućna hemoragija	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Povremeno	Orofaringealni bol	3 (<1%)	0	0
		Bronhijalna hemoragija	2 (<1%)	0	0
		Rinoreja	1 (<1%)	0	0
		Hemoptizija	1 (<1%)	0	0
	Retko	Intersticijalna bolest pluća/pneumonitis†	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Dijareja	174 (46%)	17 (4%)	0
		Mučnina	167 (44%)	8 (2%)	0
		Povraćanje	96 (25%)	7 (2%)	0
		Abdominalni bol ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatitis	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Često	Abdominalna distenzija	16 (4%)	2 (1%)	0
		Suva usta	14 (4%)	0	0
		Dispepsija	12 (3%)	0	0
		Krvarenje u usnoj duplji	5 (1%)	0	0
		Flatulencija	5 (1%)	0	0
		Analna hemoragija	4 (1%)	0	0
	Povremeno	Gastrointestinalna hemoragija	2 (<1%)	0	0
		Rektalna hemoragija	2 (<1%)	0	0
		Enterokutana fistula	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gastrična hemoragija	1 (<1%)	0	0
		Melena	2 (<1%)	0	0
		Ezofagealna hemoragija	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
		Retroperitonealna hemoragija	1 (<1%)	0	0
		Krvarenje iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Perforacija ileusa	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Poremećaj funkcije jetre	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Nepoznato	Insuficijencija jetre*	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Promena boje kose	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentacija kože	80 (21%)	0	0
		Eksfolijativni osip	52 (14%)	2 (<1%)	0

	Često	Alopecija	30 (8%)	0	0
		Poremećaj kože ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Suva koža	21 (5%)	0	0
		Hiperhidroza	18 (5%)	0	0
		Poremećaj noktiju	13 (3%)	0	0
		Pruritus	11 (3%)	0	0
		Eritem	4 (1%)	0	0
	Povremeno	Ulkus na koži	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Osip	1 (<1%)	0	0
		Papulozni osip	1 (<1%)	0	0
		Reakcija fotosenzitivnosti	1 (<1%)	0	0
		Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	2 (<1%)	0	0
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Često	Mišićno-koštani bol	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mijalgija	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Grčevi mišića	8 (2%)	0	0
	Povremeno	Artralgija	2 (<1%)	0	0
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Proteinurija	2 (<1%)	0	0
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Vaginalna hemoragija	3 (<1%)	0	0
		Menoragija	1 (<1%)	0	0
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Zamor	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Često	Edem ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Bol u grudima	12 (3%)	4 (1%)	0
		Drhtavica	10 (3%)	0	0
	Povremeno	Inflamacija mukoze ^e	1 (<1%)	0	0
		Astenija	1 (<1%)	0	0
Ispitivanja^h	Veoma često	Gubitak telesne mase	86 (23%)	5 (1%)	0
	Često	Neuobičajen nalaz pri pregledu uha, grla i nosa ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Povišena vrednost alanin aminotransferaze	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Poremećaj vrednosti holesterola u krvi	6 (2%)	0	0
		Povišena vrednost aspartat aminotransferaze	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Povišena vrednost gama-glutamilttransferaze	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Povremeno	Povišena vrednost bilirubina u krvi	2 (<1%)	0	0
		Aspartat aminotransferaza	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanin aminotransferaza	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Smanjen broj trombocita	1 (<1%)	0	1 (<1%)

		Produžen QT interval na elektrokardiogramu	2 (<1%)	1 (<1%)	0
† Neželjene reakcije povezane sa terapijom prijavljene tokom postmarketinškog praćenja (spontane prijave i ozbiljne neželjene reakcije iz svih kliničkih ispitivanja sa pazopanibom). *Neželjene reakcije povezane sa terapijom prijavljene samo tokom postmarketinškog praćenja. Učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka. Sledeći termini su kombinovani: ^a Bol u abdomenu, bol u gornjem delu abdomena i gastrointestinalni bol ^b Edem, periferni edem i edem očnih kapaka ^c Većina ovih slučajeva bili su sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske ^d Venski tromboembolijski događaji – obuhvataju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu ^e Većina ovih slučajeva opisuje mukozitis ^f Učestalost se zasniva na tabelama laboratorijskih vrednosti iz VEG110727 (N=240). Prijavljeni su od strane ispitivača kao neželjeni događaji ređe nego što na to ukazuju tabele laboratorijskih vrednosti. ^g Slučajevi poremećaja srčane funkcije – obuhvataju poremećaj funkcije leve komore, srčanu insuficijenciju i restriktivnu kardiomiopatiju ^h Učestalost se zasniva na neželjenim događajima koje su prijavili ispitivači. Laboratorijski poremećaji prijavljeni su od strane ispitivača kao neželjeni događaji ređe nego što na to ukazuju tabele laboratorijskih vrednosti.					

Neutropenija, trombocitopenija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske su češće primećeni kod pacijenata poreklom iz istočne Azije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata je bio sličan onom prijavljenom sa pazopanibom kod odraslih za odobrene indikacije, zasnovano na podacima 44 pedijatrijskih pacijenata iz faze I ispitivanja ADVL0815 i 57 pedijatrijskih pacijenata iz faze II ispitivanja PZP034X2203 (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima su procenjivane doze pazopaniba do 2000 mg. Zamor Gradusa 3 (toksičnost koja ograničava dozu) primećen je kod 1 od 3 pacijenata koji su primali dozu od 2000 mg dnevno, a hipertenzija Gradusa 3 kod 1 od 3 pacijenata koji su primali dozu od 1000 mg dnevno.

Za predoziranje pazopanibom ne postoji specifični antidot, a terapija predoziranja treba da se sastoji od opštih suportivnih mera.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici; inhibitori protein kinaze; ostali inhibitori protein kinaze

ATC šifra: L01EX03

Mehanizam dejstva

Pazopanib, primenjen oralno, je snažan inhibitor tirozin kinaze (engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI) koji ciljano deluje na više vrsta receptora: receptore faktora rasta vaskularnog endotela (engl. *vascular endothelial growth factor receptors*, VEGFR)-1, -2 i -3; receptore faktora rasta poreklom iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor*, PDGFR)-alfa i -beta i receptore faktora matičnih ćelija (engl. *stem cell factor receptor*, c-KIT), sa vrednostima IC₅₀ od 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nanomolara, redom. Pazopanib je u pretkliničkim eksperimentima vršio dozno-zavisnu inhibiciju ligandom izazvane autofosforilacije VEGFR-2, c-KIT i PDGFR-beta receptora u ćelijama. *In vivo*, pazopanib je inhibirao VEGF-indukovanu fosforilaciju VEGFR-2 u plućima miševa, angiogenezu kod različitih životinjskih modela i rast više ksenograftova humanih tumora kod miševa.

Farmakogenomika

U farmakogenetičkoj meta analizi podataka iz 31 kliničkog ispitivanja pazopaniba primenjenog kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima, povećanje vrednosti ALT >5 puta u odnosu na ULN (NCI CTC Gradus 3) primećeno je kod 19% nosilaca alela HLA-B*57:01 i kod 10% ispitanika koji nisu nosioci ovog alela. U ovom skupu podataka, 133/2235 (6%) pacijenata su nosioci HLA-B*57:01 alela (videti odeljak 4.4).

Klinička ispitivanja

Karcinom bubrežnih ćelija (RCC)

Bezbednost i efikasnost pazopaniba kod RCC procenjavane su u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom multicentričnom ispitivanju. Pacijenti (N=435) sa lokalno uznapredovalim i/ili metastatskim karcinomom bubrežnih ćelija su randomizovani da primaju 800 mg pazopaniba jednom dnevno ili placebo. Primarni cilj ispitivanja bila je procena i upoređivanje dve terapijske grupe u smislu preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i glavni sekundarni cilj bio je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS). Ostali ciljevi bili su procena ukupne stope odgovora i trajanje odgovora.

Od ukupno 435 pacijenata u ovom ispitivanju, 233 pacijenta nije prethodno dobijalo terapiju, a 202 su bili pacijenti druge linije, koji su prethodno primili terapiju na bazi IL-2 ili INF α . Performans status (ECOG) je bio sličan u grupi koja je primala pazopanib i u placebo grupi (ECOG 0: 42 % prema 41 %, ECOG 1: 58 % prema 59 %). Većina pacijenata imala je ili povoljne (39%) ili srednje (54%) prognostičke faktore prema skali MSKCC (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*)/Motzer. Svi pacijenti su imali histološki svetloćelijski karcinom (engl. *clear cell*) ili predominantno histološki svetloćelijski karcinom. Približno polovina svih pacijenata je imala bolest koja je zahvatila tri ili više organa, a većina pacijenata je na početku ispitivanja imala metastaze lokalizovane u plućima (74%) i/ili limfnim čvorovima (54%).

Sličan procenat pacijenata u svakoj terapijskoj grupi prethodno nije primao terapiju ili je prethodno lečen citokinima (53% i 47% u grupi koja je primala pazopanib, 54% i 46% u placebo grupi). Većina pacijenata (75%) iz podgrupe prethodno lečene citokinima, primala je terapiju na bazi interferona.

Sličan procenat pacijenata u svakoj grupi prethodno je imao nefrektomiju (89% u grupi koja je primala pazopanib i 88% u grupi koja je primala placebo) i/ili prethodnu radioterapiju (22% u grupi koja je primala pazopanib i 15% u grupi koja je primala placebo).

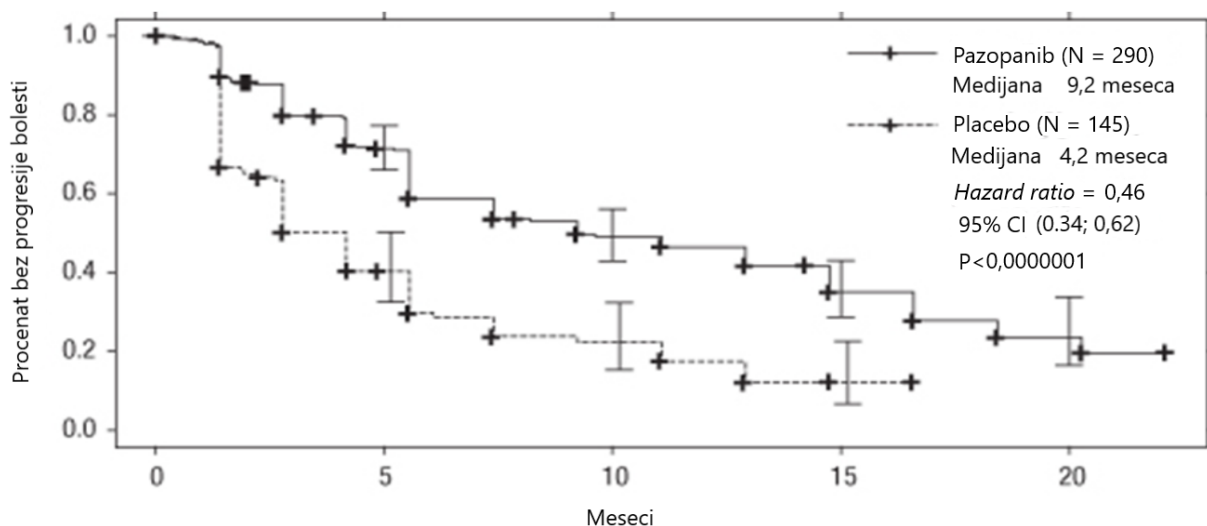
Primarna analiza primarnog cilja PFS zasnovana je na proceni oboljenja na osnovu nezavisne radiološke analize u ukupnoj populaciji ispitanika (pacijenti koji nisu primali terapiju i pacijenti prethodno lečeni citokinima).

Tabela 4. Ukupni rezultati efikasnosti kod RCC na osnovu nezavisne procene (VEG105192)

Ishodi/populacija ispitanika	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	p vrednost (jednostrano)
PFS Ukupna* ITT Medijana (meseci)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Stopa odgovora % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

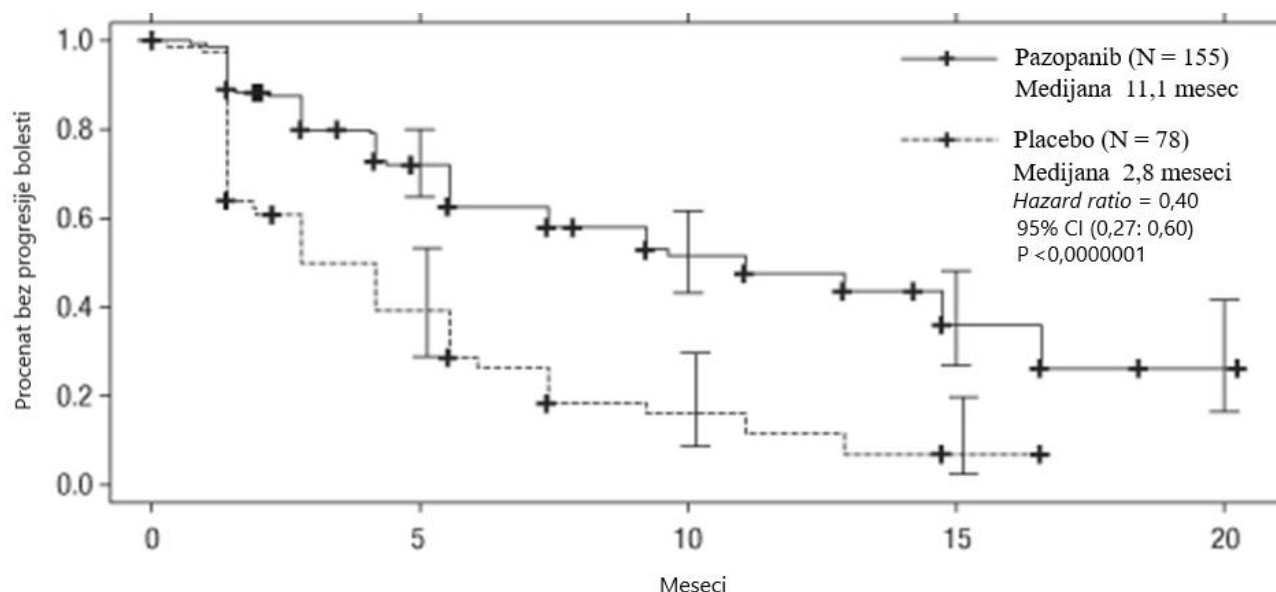
HR = *Hazard ratio*; ITT = populacija predviđena za lečenje (engl. *intent to treat*); PFS = preživljavanje bez progresije bolesti.
 * - populacija pacijenata koja prethodno nije primala terapiju i populacija koja je prethodno lečena citokinima.

Slika 1. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti na osnovu nezavisne procene za ukupnu populaciju (populacija koja prethodno nije primala terapiju i populacija prethodno lečena citokinima) (VEG105192)



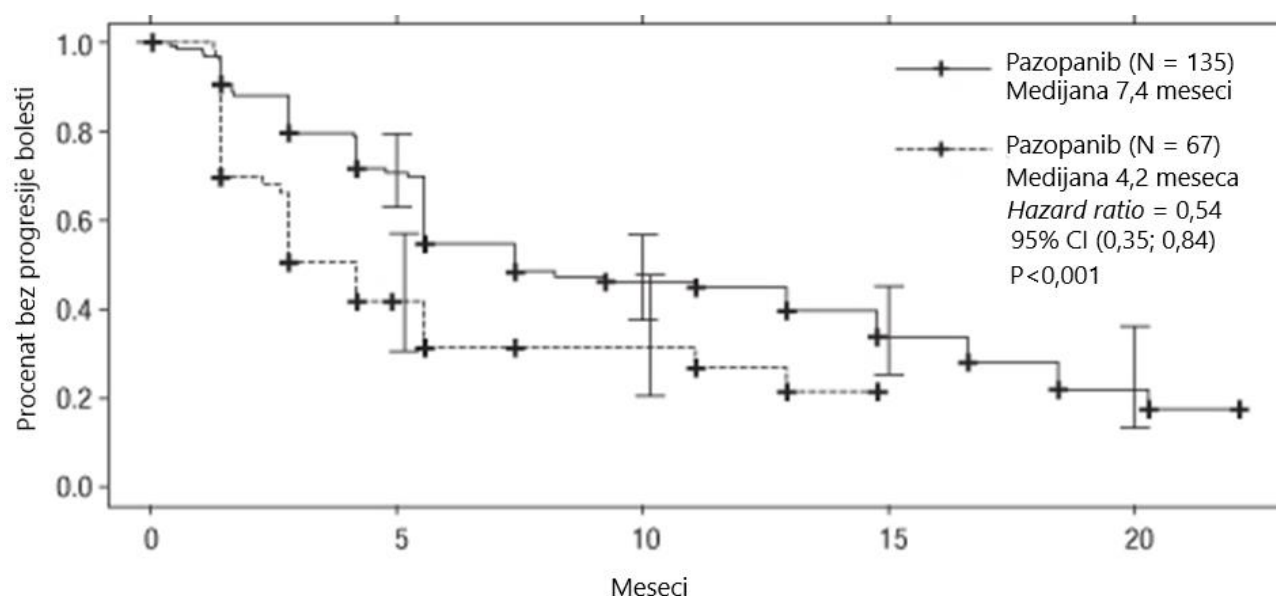
x osa: meseci, y osa: procenat bez progresije bolesti, pazopanib — (N = 290) medijana 9,2 meseca; placebo ----- (N = 145) medijana 4,2 meseca; *Hazard ratio* = 0,46, 95 % CI (0,34; 0,62), $p < 0,0000001$

Slika 2. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti na osnovu nezavisne procene za populaciju koja prethodno nije primala terapiju (VEG105192)



x osa: meseci, y osa: procenat bez progresije bolesti, pazopanib — (N = 155) medijana 11.1 mesec; placebo ----- (N = 78) medijana 2,8 meseci; Hazard ratio = 0,40, 95 % CI (0,27; 0,60), p < 0,0000001

Slika 3. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti na osnovu nezavisne procene za populaciju koja je prethodno lečena citokinima (VEG105192)



x osa: meseci, y osa: procenat bez progresije bolesti, pazopanib — (N = 135) medijana 7,4 meseca; placebo ----- (N = 67) medijana 4,2 meseca; Hazard ratio = 0,54, 95 % CI (0,35; 0,84), p < 0,001

Prema nezavisnoj analizi, kod pacijenata koji su reagovali na terapiju medijana vremena do postizanja odgovora iznosila je 11,9 nedelja, a medijana trajanja odgovora iznosila je 58,7 nedelja (VEG105192).

Medijana ukupnog preživljavanja prema protokolom definisanoj završnoj analizi preživljavanja bila je 22,9 meseci i 20,5 meseci [HR = 0,91 (95% CI: 0,71, 1,16; p = 0,224)] kod pacijenata randomizovanih u pazopanib, odnosno placebo grupu. Postoji mogućnost postojanja pristrasnosti u rezultatima ukupnog preživljavanja, jer je 54% pacijenata iz placebo grupe primilo pazopanib u nastavku ovog ispitivanja nakon progresije bolesti.

66% pacijenata na placebo je primilo terapiju po završetku ispitivanja, u poređenju sa 30% pacijenata na pazopanibu.

Između terapijskih grupa nisu uočene statistički značajne razlike u smislu opšteg kvaliteta života (*engl. Global Quality of Life*) prema EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

U ispitivanju faze II u koje je bilo uključeno 225 pacijenata sa lokalno rekurentnim ili metastatskim svetloćelijskim karcinomom bubrežnih ćelija, na osnovu nezavisne analize, objektivna stopa odgovora iznosila je 35%, a medijana trajanja odgovora iznosila je 68 nedelja. Medijana PFS iznosila je 11,9 meseci.

Bezbednost, efikasnost i kvalitet života tokom terapije pazopanibom u poređenju sa sunitinibom su procenjivani u randomizovanom ispitivanju neinferiornosti, otvorenog dizajna, sa paralelnim grupama, faze III (VEG108844).

U ispitivanju VEG108844, pacijenti (N = 1110) sa lokalno uznapredovalim i/ili metastatskim RCC, a koji nisu prethodno dobijali sistemska terapija, randomizovani su ili u grupu koja je primala 800 mg pazopaniba jednom dnevno u kontinuitetu, ili u grupu koja je primala sunitinib u dozi od 50 mg jednom dnevno u šestonedeljnim ciklusima doziranja, uz četvoredeljno davanje terapije nakon čega su usledile dve nedelje bez terapije.

Primarni cilj navedenog ispitivanja bio je procena i poređenje PFS kod pacijenata koji su primali pazopanib u odnosu na one koji su primali sunitinib. Demografske karakteristike su bile slične kod obe terapijske grupe. Karakteristike bolesti pri postavljanju dijagnoze i pri skriningu su bile uravnotežene između obe terapijske grupe, pri čemu je većina pacijenata imala histološki svetloćelijski karcinom i bolest stadijuma IV.

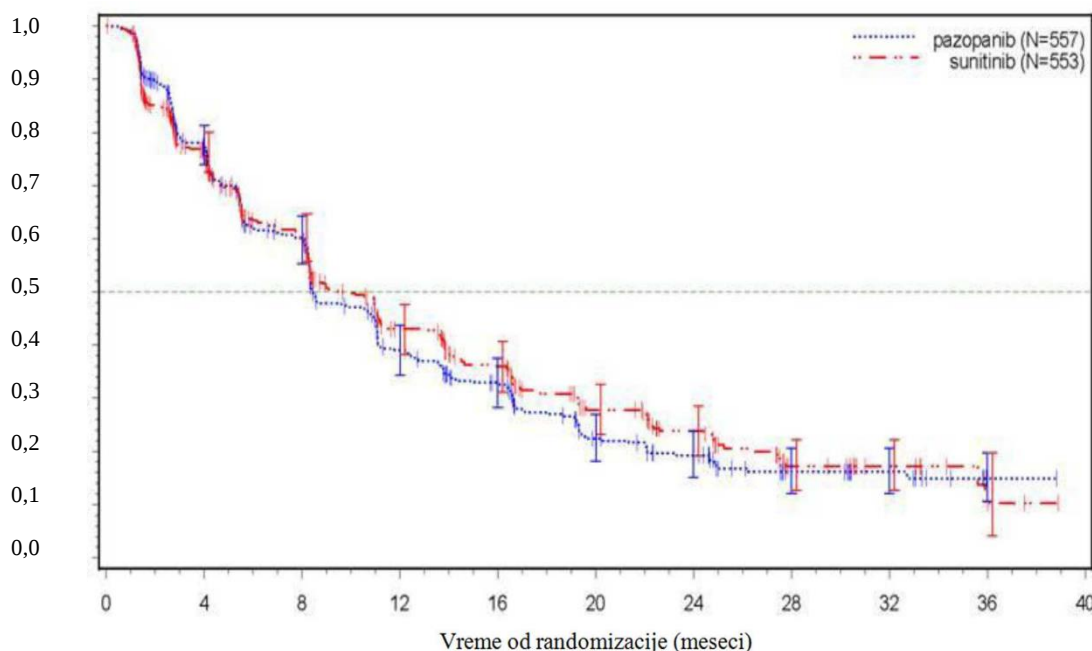
Ispitivanje VEG108844 je postiglo primarni ishod PFS i pokazalo da je pazopanib neinferioran u odnosu na sunitinib, jer je gornja granica intervala pouzdanosti od 95% za stopu rizika bila ispod protokolom definisane granice neinferiornosti od 1,25. Ukupni rezultati efikasnosti su sažeti u Tabeli 5.

Tabela 5. Ukupni rezultati efikasnosti (VEG108844)

Ishodi	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Ukupno			
Medijana (meseci) (95% CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Ukupno preživljavanje			
Medijana (meseci) (95% CI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR = *Hazard ratio*; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti; ^ap vrednost = 0,245 (dvostrano)

Slika 4. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti na osnovu nezavisne procene za ukupnu populaciju (VEG108844)



Analiza podgrupa PFS je sprovedena za 20 demografskih i prognostičkih faktora. Interval pouzdanosti od 95% za sve podgrupe obuhvata *hazard ratio* 1. U tri najmanje podgrupe od njih 20 je procena *hazard ratio* bila veća od 1,25; tj. kod ispitanika bez prethodne nefrektomije ($n=186$, $HR=1,403$, 95% CI (0,955; 2,061)), sa početnom vrednošću LDH > 1,5 puta u odnosu na ULN ($n=68$, $HR=1,72$, 95% CI (0,943; 3,139)) i sa MSKCC: nepovoljan rizik ($n=119$, $HR=1,472$, 95% CI (0,937; 2,313)).

Sarkom mekih tkiva (STS)

Efikasnost i bezbednost pazopaniba kod STS procenjene su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj, pivotal studiji faze III (VEG110727). Ukupno 369 pacijenata sa uznapredovalim STS bilo je randomizovano na 800 mg pazopaniba jednom dnevno ili placebo. Važno je napomenuti da je samo pacijentima sa određenim histološkim podtipovima STS bilo dozvoljeno da učestvuju u ispitivanju, zbog čega se efikasnost i bezbednost pazopaniba mogu smatrati utvrđenim samo za ove podtipove STS i terapija pazopanibom treba da bude ograničena na ove podtipove STS.

Sledeći tipovi tumora su bili pogodni:

Fibroblastni (fibrosarkom kod odraslih, miksofibrosarkom, sklerozirajući epitelioidni fibrosarkom, maligni solitarni fibrozni tumori), takozvani fibrohistiocitni (pleomorfni maligni fibrozni histiocitomi [MFH], MFH džinovskih ćelija, inflamatorni MFH), lejomiosarkomi, maligni glomus tumori, skeletnih mišića (pleomorfni i alveolarni rabdomiosarkomi), vaskularni (epitelioidni hemangioendoteliom, angiosarkom), nedovoljno diferentovani (sinovijalni, epitelioidni, alveolarni mekotkivni, svetloćelijski, dezmoplastični tumor malih okruglih ćelija, ekstrarenalni rabdoidni, maligni mezenhimomi, PECOM, sarkomi intime), maligni tumori ovojnice perifernih nerava, nediferentovani sarkomi mekih tkiva koji nisu drugačije klasifikovani (engl. *not otherwise specified*, NOS) i ostali tipovi sarkoma (koji nisu navedeni kao oni koji nisu pogodni).

Sledeći tipovi tumora nisu bili pogodni:

Adipocitni sarkom (svi podtipovi), svi rabdomiosarkomi koji nisu ni alveolarni ni pleomorfni, hondrosarkom, osteosarkom, Ewing-ovi tumori/primitivni neuroektodermalni tumori (PNET), GIST, dermatofibromatozni protuberantni sarkom, inflamatorni miofibroblastni sarkom, maligni mezoteliom i mešoviti mezodermalni tumori uterusa.

Treba napomenuti da su pacijenti sa adipocitnim sarkomom bili isključeni iz pivotalne studije faze III, jer u preliminarnom ispitivanju faze II (VEG20002) uočena aktivnost (PFS u 12. nedelji) pazopaniba kod adipocitnog sarkoma nije dostigla prethodno definisan stepen za dalja klinička testiranja.

Ostali ključni kriterijumi za prihvatljivost VEG110727 ispitivanja bili su: histološki dokaz o STS visokog ili srednjeg stepena maligniteta i progresija bolesti unutar 6 meseci od terapije za metastatsku bolest ili rekurencija unutar 12 meseci od neo/adjuvantne terapije.

Pre uključivanja u ispitivanje, 98% ispitanika prethodno je primilo doksorubicin, 70% ifosfamid a 65% ispitanika primilo je najmanje tri ili više hemioterapijskih lekova.

Pacijenti su bili stratifikovani na osnovu kriterijuma SZO statusa performansi (engl. *WHO performance status*, WHO PS) (0 ili 1) na početku ispitivanja i prema broju linija prethodne sistemske terapije za uznapredovalu bolest (0 ili 1 naspram 2+). U svakoj terapijskoj grupi, bilo je neznatno više pacijenata sa 2+ linije prethodne sistemske terapije za uznapredovalu bolest (58% u placebo grupi i 55% u grupi koja je primala pazopanib) u poređenju sa onima sa 0 ili 1 linijom prethodne sistemske terapije (42% u placebo grupi i 45% u grupi koja je primala pazopanib). Medijana vremena praćenja ispitanika (definisano od datuma randomizacije do datuma poslednje kontrole ili smrti) bila je slična u obe ispitivane grupe (9,36 meseci za placebo [opseg od 0,69 do 23,0 meseca] i 10,04 meseca za pazopanib [opseg od 0,2 do 24,3 meseca]).

Primarni cilj praćenja u ovom ispitivanju bio je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS procenjeno nezavisnom radiološkom analizom). Sekundarni ciljevi uključivali su ukupno preživljavanje (OS), ukupnu stopu odgovora i dužinu trajanja odgovora.

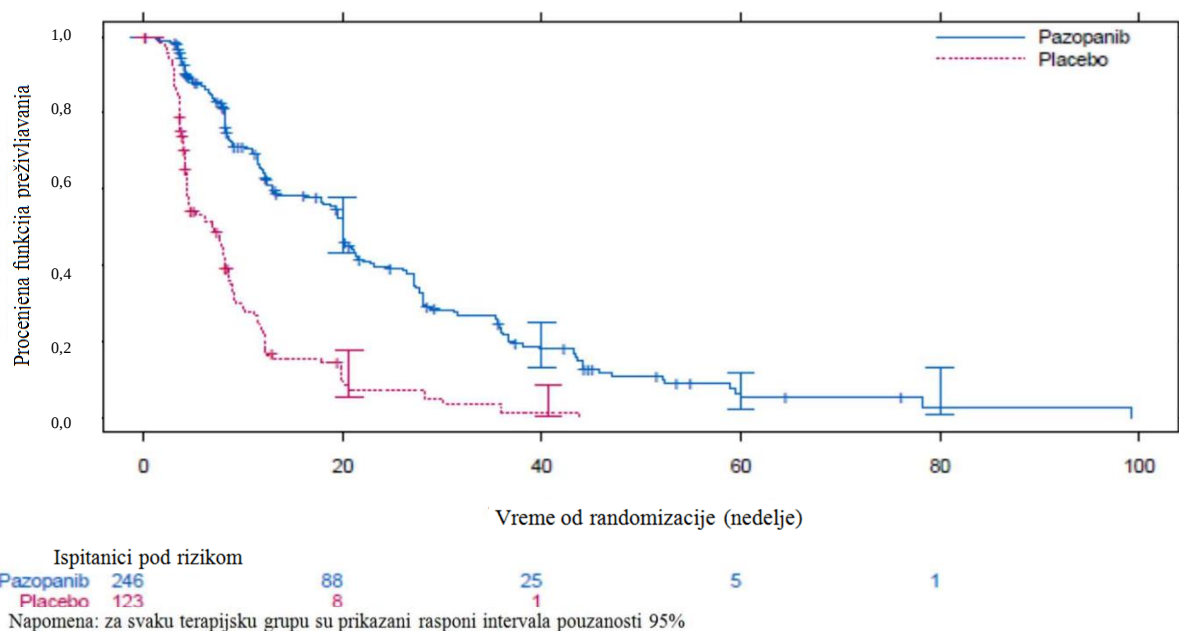
Tabela 6. Ukupni rezultati efikasnosti za STS prema nezavisnoj proceni (VEG110727)

Ishod/populacija ispitanika	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	p vrednosti (dvostrano)
PFS				
Ukupna ITT	N = 246	N = 123		
Medijana (nedelje)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Lejomiosarkom	N = 109	N = 49		
Medijana (nedelje)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Podgrupe sinovijalnih sarkoma	N = 25	N = 13		
Medijana (nedelje)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
"Ostale STS" podgrupe	N = 112	N = 61		
Medijana (nedelje)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
Ukupna ITT	N = 246	N = 123		
Medijana (meseci)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Lejomiosarkom*	N = 109	N = 49		
Medijana (meseci)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Podgrupe sinovijalnog sarkoma*	N = 25	N = 13		
Medijana (meseci)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
"Ostale STS" podgrupe*	N = 112	N = 61		

Medijana (meseci)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Stopa odgovora (CR+PR) % (95% CI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Trajanje odgovora Medijana (nedelje) (95% CI)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = Hazard ratio; ITT = populacija predviđena za lečenje (engl. <i>intent to treat</i>); PFS = preživljavanje bez progresije bolesti. CR = kompletan odgovor; PR = parcijalni odgovor; OS = ukupno preživljavanje * Ukupno preživljavanje za odgovarajuće STS histološke podgrupe (lejomiosarkom, sinovijalni sarkom i "ostale" STS) treba interpretirati sa oprezom zbog malog broja ispitanika i širokog intervala pouzdanosti.				

Slično poboljšanje PFS na osnovu procene ispitivača je uočeno u grupi koja je primala pazopanib u poređenju sa placebo grupom (u ukupnoj ITT HR: 0,39; 95% CI, 0,30 do 0,52, $p < 0,001$).

Slika 5. Kaplan-Meier-ova kriva za preživljavanja bez progresije bolesti za STS prema nezavisnoj proceni za ukupnu populaciju (VEG110727)



U završnoj analizi ukupnog preživljavanja, izvedenoj nakon što je zabeleženo 76% događaja (280/369), nisu uočene značajne razlike u ukupnom preživljavanju između dve terapijske grupe (HR 0,87, 95% CI 0,67; 1,12 $p=0,256$).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje faze I (ADVL0815) pazopaniba je sprovedeno kod 44 pedijatrijska pacijenta sa različitim rekurentnim ili refraktornim solidnim tumorima. Primarni cilj je bio ispitivanje maksimalno podnošljive doze (engl. *maximum tolerated dose*, MTD), bezbednosnog profila i farmakokinetičkih svojstava pazopaniba kod dece. Medijana trajanja izloženosti u ovom ispitivanju je bila 3 meseca (1-23 meseca).

Ispitivanje faze II (PZP034X2203) pazopaniba je sprovedeno kod 57 pedijatrijskih pacijenata sa refraktornim solidnim tumorima uključujući rhabdomiosarkom (N=12), sarkome mekih tkiva koji nisu rhabdomiosarkom (N=11), Ewing-ov sarkom/pPNET (N=10), osteosarkom (N=10), neuroblastom (N=8) i hepatoblastom (N=6). Ispitivanje je bilo monoterapijsko, nekontrolisano, otvoreno ispitivanje terapijske aktivnosti pazopaniba kod dece i adolescenata uzrasta od 1 do < 18 godina. Pazopanib je primenjen dnevno u obliku tablete u dozi od 450

mg/m² ili u obliku oralne suspenzije u dozi od 225 mg/m². Maksimalna dozvoljena dnevna doza je bila 800 mg za tablete i 400 mg za oralnu suspenziju. Medijana trajanja izloženosti je bila 1,8 meseci (1 dan-29 meseci).

Rezultati ovog ispitivanja nisu pokazali nikakvu značajnu antitumorsku aktivnost u navedenoj pedijatrijskoj populaciji. Zbog toga se terapija ovih tumora pazopanibom ne preporučuje u pedijatrijskoj populaciji (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja pazopaniba kod svih podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji karcinoma bubrega i bubrežne karlice (izuzev nefroblastoma, nefroblastomatoze, svetloćelijskog sarkoma, mezoblastnog nefroma, karcinoma medule bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene pojedinačne doze pazopaniba od 800 mg kod pacijenata sa solidnim tumorima, dobijene su C_{max} (maksimalna koncentracija u plazmi) od približno 19 ± 13 mikrograma/mL, za srednje vreme od 3,5 sata (u rasponu od 1,0 do 11,9 sati) i $PIK_{0-\infty}$ od približno 650 ± 500 mikrograma x h/mL. Dnevno doziranje dovodi do povećanja PIK_{0-T} za 1,23 do 4 puta.

Pri dozama pazopaniba iznad 800 mg nije došlo do konzistentnog povećanja PIK ili C_{max} .

Sistemska izloženost pazopanibu se povećava kada se pazopanib uzima zajedno sa hranom. Primena pazopaniba uz obrok sa visokim ili niskim sadržajem masti, dovodi do povećanja PIK i C_{max} od približno 2 puta. Zbog toga pazopanib treba primenjivati najmanje dva sata nakon jela ili jedan sat pre jela (videti odeljak 4.2).

Primena izmrvljene tablete pazopaniba od 400 mg povećava $PIK_{(0-72)}$ za 46%, a C_{max} približno dva puta, dok je t_{max} kraće za približno dva sata, u poređenju sa primenom cele tablete. Ovi rezultati pokazuju da se bioraspoloživost i stepen resorpcije pazopaniba nakon oralne primene povećavaju nakon primene izmrvljene tablete u odnosu na primenu cele tablete (videti odeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje pazopaniba za protein humane plazme *in vivo* je veće od 99% i ne zavisi od koncentracije leka u plazmi u rasponu koncentracije od 10 do 100 mikrograma/mL. *In vitro* ispitivanja ukazuju da je pazopanib supstrat za P-gp i BCRP.

Biotransformacija

Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da je metabolizam pazopaniba posredovan primarno preko CYP3A4, uz manji doprinos CYP1A2 i CYP2C8. Četiri glavna metabolita pazopaniba čine samo 6% izloženosti leku u plazmi. Jedan od ovih metabolita inhibira proliferaciju VEGF-om stimulisanih endotelnih ćelija umbilikalne vene kod ljudi, sa sličnim potencijalom kao pazopanib, dok su ostali 10 do 20 puta manje aktivni. Zbog toga aktivnost pazopaniba najvećim delom zavisi od izloženosti nepromenjenom pazopanibu.

Eliminacija

Pazopanib se sporo eliminiše sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 30,9 sati, nakon primene preporučene doze od 800 mg. Eliminacija se primarno vrši putem fecesa, a putem bubrega se eliminiše manje od 4% primenjene doze.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Rezultati pokazuju da se manje od 4% oralno primenjenog pazopaniba izlučuje urinom kao pazopanib i njegovi metaboliti. Rezultati populacionih farmakokinetičkih studija (podaci dobijeni kod ispitanika sa početnim vrednostima klirensa kreatinina od 30,8 mL/min do 150 mL/min) pokazuju da je malo verovatno da oštećenje funkcije bubrega ima klinički značajan uticaj na farmakokinetiku pazopaniba. Nije potrebno prilagođavati

dozu kod pacijenata sa klirensom kreatinina većim od 30 mL/min. Oprez je potreban kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min, s obzirom na to da nema iskustava o primeni pazopaniba u ovoj populaciji pacijenata (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Blago

Medijane vrednosti C_{max} i $PIK_{(0-24)}$ pazopaniba u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata sa blagim poremećajem parametara funkcije jetre (definisano ili kao normalne vrednosti bilirubina i bilo koji nivo povećanja vrednosti ALT ili kao povećanje vrednosti bilirubina do 1,5 puta u odnosu na gornju granicu referentnih vrednosti, bez obzira na vrednosti ALT) nakon primene 800 mg jednom dnevno su slične onima kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre (videti Tabelu 7). 800 mg pazopaniba jednom dnevno je preporučena doza kod pacijenata sa blagim poremećajem parametara funkcije jetre u serumu (videti odeljak 4.2).

Umereno

Maksimalna podnošljiva doza pazopaniba kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (definisano kao povećanje vrednosti bilirubina > 1,5 puta do 3 puta u odnosu na ULN bez obzira na vrednost ALT) bila je 200 mg jednom dnevno. Medijane vrednosti C_{max} i $PIK_{(0-24)}$ u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene 200 mg pazopaniba jednom dnevno, kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre iznosile su približno 44%, odnosno 39% od odgovarajuće vrednosti medijane nakon primene 800 mg jednom dnevno kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (videti Tabelu 7).

Na osnovu podataka o bezbednosti i podnošljivosti, kod osoba sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, dozu pazopaniba treba smanjiti na 200 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.2).

Teško

Medijane vrednosti C_{max} i $PIK_{(0-24)}$ u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene 200 mg pazopaniba jednom dnevno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre bile su približno 18%, odnosno 15% od odgovarajućih vrednosti medijane nakon primene 800 mg jednom dnevno kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. Zbog smanjene izloženosti i ograničene hepatičke rezerve, ne preporučuje se primena pazopaniba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (definisano kao ukupni bilirubin > 3 puta u odnosu na ULN, bez obzira na vrednost ALT) (videti odeljak 4.2).

Tabela 7. Medijana farmakokinetičkih parametara pazopaniba u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Grupa	Ispitivana doza	C_{max} (mikrogram/mL)	$PIK_{(0-24)}$ (mikrogram x h/mL)	Preporučena doza
Normalna funkcija jetre	800 mg jednom dnevno	52,0 (17,1 – 85,7)	888,2 (345,5 – 1482)	800 mg jednom dnevno
Blago oštećenje funkcije jetre	800 mg jednom dnevno	33,5 (11,3 – 104,2)	774,2 (214,7 – 2034,4)	800 mg jednom dnevno
Umereno oštećenje funkcije jetre	200 mg jednom dnevno	22,2 (4,2 – 32,9)	256,8 (65,7 – 487,7)	200 mg jednom dnevno
Teško oštećenje funkcije jetre	200 mg jednom dnevno	9,4 (2,4 – 24,3)	130,6 (46,9 – 473,2)	Ne preporučuje se

Pedijatrijska populacija

Nakon primene pazopaniba u dozi od 225 mg/m² (u obliku oralne suspenzije) kod pedijatrijskih pacijenata, farmakokinetički parametri (C_{max} , T_{max} i PIK) bili su slični onima prethodno prijavljenim kod odraslih

pacijenata lečenih pazopanibom u dozi od 800 mg. Rezultati ne ukazuju na značajnu razliku u klirensu pazopaniba, normalizovano prema površini tela, između dece i odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički profil bezbednosti pazopaniba procenjivan je na miševima, pacovima, kunićima i majmunima. U ispitivanjima ponovljenih doza na glodarima, dejstvo na različita tkiva (kosti, zube, nokatne ploče, reproduktivne organe, hematološka tkiva, bubrege i pankreas) izgleda povezano sa farmakologijom inhibicije VEGFR i/ili prekidom VEGF signalnih puteva, sa najizraženijim dejstvima pri nivou izloženosti u plazmi koji je ispod nivoa uočenog u kliničkim podacima. Ostala uočena dejstva obuhvataju gubitak telesne mase, dijareju i/ili morbiditet koji su bili ili posledica lokalnog gastrointestinalnog dejstva izazvanog velikom izloženosti lokalne sluzokože leku (kod majmuna) ili farmakološkog dejstva (glodari). Kod ženki miševa uočene su proliferativne hepatičke lezije (žarišta eozinofila i adenomi) pri izloženosti koja je 2,5 puta veća od izloženosti kod ljudi na osnovu PIK.

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti, kada je lek davan pacovima koji nisu odviknuti od dojenja počevši od 9. dana postpartalno pa sve do 14. dana postpartalno, pazopanib je izazvao mortalitet i poremećaj rasta/sazrevanja organa - bubrega, pluća, jetre i srca pri dozi približno 0,1 puta u odnosu na kliničku izloženost, zasnovano na vrednostima PIK-a kod odraslih ljudi. Kada je pacovima koji su odviknuti od dojenja davan lek počevši od 21. dana postpartalno do 62. dana postpartalno, toksikološki nalazi bili su slični kao kod odraslih pacova pri uporedivoj izloženosti. Kod ljudi, pedijatrijski pacijenti su pod povećanim rizikom od uticaja na kosti i zube u poređenju sa odraslima, jer su navedene promene, uključujući i inhibiciju rasta (skraćene udove), lomljive kosti i remodelovanje zuba, bile prisutne kod mladunaca pacova pri ≥ 10 mg/kg/dnevno (što odgovara 0,1 do 0,2 puta u odnosu na kliničku izloženost, zasnovano na vrednostima PIK kod odraslih osoba) (videti odeljak 4.4).

Uticaj na reprodukciju, plodnost i teratogeno dejstvo

Pokazano je da pazopanib ima embriotoksično i teratogeno dejstvo kada se primenjuje kod pacova i kunića, pri izloženosti koja je 300 puta manja od izloženosti kod ljudi (na osnovu PIK). Navedena dejstva su obuhvatala smanjenu plodnost ženki, povećan preimplantacioni i postimplantacioni gubitak ploda, ranu resorpciju, embrioletalitet, smanjenu telesnu masu ploda i kardiovaskularnu malformaciju. Kod glodara je primećeno i smanjenje žutog tela, porast cisti i atrofija jajnika. U studiji plodnosti mužjaka pacova nije bilo uticaja na parenje ili plodnost, ali je primećena smanjena masa testisa i epididimisa, uz smanjenje stope proizvodnje sperme, pokretljivosti spermatozoida i koncentracije sperme u epididimisu i testisima pri izloženosti od 0,3 puta izloženosti kod ljudi na osnovu PIK.

Genotoksičnost

Pazopanib u testovima genotoksičnosti nije izazvao genetsko oštećenje (*Ames*-ov test, ispitivanje hromozomskih aberacija humanih limfocita periferne krvi i *in vivo* ispitivanje mikronukleusa kod pacova). Sintetički intermedijer koji se javlja tokom proizvodnje pazopaniba, a koji je takođe u malim količinama prisutan u gotovom proizvodu, nije pokazao mutageno dejstvo u *Ames*-ovom testu, ali je pokazao genotoksičnost prilikom ispitivanja limfoma kod miševa i *in vivo* ispitivanja mikronukleusa kod miševa.

Karcinogenost

U dvogodišnjim ispitivanjima karcinogenosti pazopaniba primećen je povećan broj adenoma jetre kod miševa i adenokarcinoma duodenuma kod pacova. Na osnovu patogeneze specifične za glodare i mehanizma ovih nalaza, ne smatra se da predstavljaju povećanje rizika od karcinogenosti kod pacijenata koji uzimaju pazopanib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pazopanib HF, 200 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna (E460)
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Povidon K30 (E1201)
- Magnezijum-stearat (E470b).

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza (E464)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 400 (E1521)
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
- Polisorbat 80 (E433).

Pazopanib HF, 400 mg, film tablete

Jezgro tablete:

- Celuloza, mikrokristalna (E460)
- Natrijum-skrobglikolat (tip A)
- Povidon K30 (E1201)
- Magnezijum-stearat (E470b).

Film (obloga) tablete:

- Hipromeloza (E464)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol 400 (E1521)
- Polisorbat 80 (E433).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pazopanib HF, 200 mg, film tablete

Pakovanje: ukupno 30 kom, blister, 3 x 10 kom

Unutrašnje pakovanje je Aluminiyum-PVC/PE/PVDC blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Pakovanje: ukupno 30 kom, boca, 1 x 30 kom

Unutrašnje pakovanje je HDPE boca sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu, koja sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bocu (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Pazopanib HF, 400 mg, film tablete

Pakovanje: ukupno 60 kom, boca, 1 x 60 kom

Unutrašnje pakovanje je HDPE boca sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu koja sadrži 60 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bocu (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

<i>Pazopanib HF, 200 mg, film tablete; Pakovanje: boca, 1 x 30 kom:</i>	515-01-03795-21-001
<i>Pazopanib HF, 200 mg, film tablete; Pakovanje: blister, 3 x 10 kom:</i>	515-01-03793-21-001
<i>Pazopanib HF, 400 mg, film tablete; Pakovanje: boca, 1 x 60 kom:</i>	515-01-03796-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

<i>Pazopanib HF, 200 mg, film tablete; Pakovanje: boca, 1 x 30 kom:</i>	06.07.2023.
<i>Pazopanib HF, 200 mg, film tablete; Pakovanje: blister, 3 x 10 kom:</i>	06.07.2023.
<i>Pazopanib HF, 400 mg, film tablete; Pakovanje: boca, 1 x 60 kom:</i>	06.07.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2023.