

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pazopanib Pharmagen 200 mg filmom obalené tablety
Pazopanib Pharmagen 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pazopanib Pharmagen 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg pazopanibu (vo forme chloridu).

Pazopanib Pharmagen 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg pazopanibu (vo forme chloridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Pazopanib Pharmagen 200 mg filmom obalené tablety

Ružová, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s vyrazeným „200” na jednej strane, s rozmermi 14,3 mm x 5,7 mm $\pm$ 5 %.

Pazopanib Pharmagen 400 mg filmom obalené tablety

Biele, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s vyrazeným „400” na jednej strane, s rozmermi 18,0 mm x 7,1 mm $\pm$ 5 %.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Pazopanib Pharmagen je indikovaný dospelým ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z obličkových buniek (*renal cell carcinoma*, RCC) a pacientom s pokročilým ochorením po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

Sarkóm mäkkých tkanív (STS)

Pazopanib Pharmagen je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s vybranými podtypmi pokročilého sarkómu mäkkých tkanív (*soft tissue sarcoma*, STS), ktorí v predchádzajúcom období podstúpili chemoterapiu metastatického ochorenia, alebo u ktorých došlo k progresii ochorenia v priebehu 12 mesiacov po (neo)adjuvantnej liečbe.

Účinnosť a bezpečnosť boli stanovené len pri určitých histologických podtypoch STS (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Pazopanibom Pharmagen má začať len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka pazopanibu na liečbu RCC alebo STS je 800 mg jedenkrát denne.

Úprava dávky

Dávka sa má upravovať (znížiť alebo zvýšiť) postupným znižovaním alebo zvyšovaním o 200 mg, a to na základe individuálnej znášanlivosti liečby, aby bolo možné zvládnuť nežiaduce reakcie. Dávka pazopanibu nemá prekročiť 800 mg.

Pediatrická populácia

Pazopanib sa nemá používať u detí mladších ako 2 roky kvôli bezpečnostným obavám týkajúcich sa rastu a dozrievania orgánov (pozri časti 4.4 a 5.3).

Bezpečnosť a účinnosť pazopanibu u detí a dospievajúcich vo veku od 2 do 18 rokov neboli doteraz stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití pazopanibu u pacientov vo veku 65 rokov a starších. V štúdiách RCC s pazopanibom sa medzi osobami vo veku aspoň 65 rokov a mladšími osobami nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti pazopanibu. V klinickej praxi sa medzi staršími a mladšími pacientami nezistili rozdiely v odpovedi na liečbu, ale u niektorých starších pacientov sa nedá vylúčiť vyššia citlivosť na liek.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku pazopanibu, keďže obličkami sa vylučuje malé množstvo pazopanibu a jeho metabolitov (pozri časť 5.2). U pacientov s klírensom kreatinínu nad 30 ml/min preto nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min sa odporúča opatrnosť, keďže v tejto skupine pacientov nie sú skúsenosti s podávaním pazopanibu.

Porucha funkcie pečene

Odporúčania pre dávkovanie pre pacientov s poruchou funkcie pečene vychádzajú z farmakokinetických štúdií pazopanibu u pacientov s rôznymi stupňami hepatálnej dysfunkcie (pozri časť 5.2). Pred začiatkom a počas liečby pazopanibom majú všetci pacienti podstúpiť funkčné vyšetrenie pečene, aby sa stanovilo, či majú poruchu funkcie pečene (pozri časť 4.4). Pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania znášanlivosti. 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (definovanými buď ako referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) akéhokoľvek stupňa, alebo ako zvýšenie hodnôt bilirubínu ($> 35\%$ priamy bilirubín) až na 1,5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN) bez ohľadu na hodnotu ALT). Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (definovanou ako zvýšenie hodnôt bilirubínu na $> 1,5$ -násobok až 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) sa odporúča znížená dávka pazopanibu 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pazopanib sa neodporúča pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (definovanou ako hodnota celkového bilirubínu > 3 -násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT).

Monitorovanie funkcie pečene a úprava dávky u pacientov s hepatotoxicitou vyvolanou liekom, pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Pazopanib je na perorálne použitie. Užíva sa bez jedla, a to aspoň hodinu pred alebo dve hodiny po jedle (pozri časť 5.2). Filmom obalené tablety sa užívajú celé spolu s vodou a nesmú sa lámať ani drviť (pozri časť 5.2)

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na pečeň

Pri podávaní pazopanibu boli hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane smrteľných prípadov). Pacientom s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania. 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (buď referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt ALT akéhokoľvek stupňa alebo zvýšenie hodnôt bilirubínu až na 1,5-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT). Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (zvýšenie hodnôt bilirubínu na > 1,5-násobok až 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) sa odporúča znížená dávka pazopanibu 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2 a 5.2). Pazopanib sa neodporúča pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (hodnota celkového bilirubínu > 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) (pozri časti 4.2 a 5.2). U týchto pacientov je expozícia pazopanibu pri 200 mg dávke výrazne znížená, hoci je vysoko premenlivá, s hodnotami považovanými za nedostatočné na dosiahnutie klinicky významného účinku.

V klinických štúdiách s pazopanibom bolo pozorované zvýšenie hodnôt sérových transamináz (ALT, aspartátaminotransferázy [AST]) a bilirubínu (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov bolo hlásené iba zvýšenie hodnôt ALT a AST, bez sprievodného zvýšenia hodnôt alkalickéj fosfatázy alebo bilirubínu. Pacienti vo veku nad 60 rokov môžu mať vyššie riziko mierneho (> 3-násobok ULN) až závažného (> 8-násobok ULN) zvýšenia hodnoty ALT. Pacienti, ktorí sú nositeľmi alely HLA-B*57:01 majú tiež vyššie riziko zvýšenia hodnôt ALT súvisiace s pazopanibom. U všetkých pacientov užívajúcich pazopanib sa má sledovať funkcia pečene, bez ohľadu na genotyp alebo vek (pozri časť 5.1).

Sérové pečeňové testy treba urobiť pred začatím liečby pazopanibom, v 3., 5., 7. a 9. týždni, potom v 3. a v 4. mesiaci, ďalšie testy podľa klinickej potreby. V pravidelnom testovaní sa má pokračovať aj po 4. mesiaci.

Odporúčania na úpravu dávky u pacientov s východiskovými hodnotami celkového bilirubínu $\leq$ 1,5-násobok ULN a AST a ALT $\leq$ 2-násobok ULN, pozri tabuľku 1:

Tabuľka 1 Úpravy dávky pri hepatotoxicite vyvolanej liekom

Hodnoty pečeňových testov	Úprava dávky
Zvýšenie hodnôt transamináz na 3- až 8-násobok ULN	Pokračujte v liečbe pazopanibom a funkciu pečene kontrolujte raz za týždeň, pokým sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň alebo na východiskové hodnoty.
Zvýšenie hodnôt transamináz na > 8-násobok ULN	Prerušte liečbu pazopanibom, pokým sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň alebo na východiskové hodnoty. Ak možný prínos opätovného začatia liečby pazopanibom prevyšuje riziko hepatotoxicity, pazopanib znovu začnite podávať v zníženej dávke 400 mg denne a sérové pečeňové testy urobte raz za týždeň počas 8 týždňov. Ak po opätovnom začatí liečby pazopanibom znovu dôjde k zvýšeniu transamináz na > 3-násobok ULN, liečba pazopanibom sa má natrvalo ukončiť.
Zvýšenie hodnôt transamináz na > 3-násobok ULN súčasne so zvýšením hodnôt	Liečbu pazopanibom natrvalo ukončíte. Pacienti majú byť sledovaní, pokým sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň alebo na východiskové hodnoty. Pazopanib je inhibítor UGT1A1. U pacientov s Gilbertovým syndrómom sa

bilirubínu na > 2-násobok ULN	môže vyskytnúť mierna, nepriama (nekonjugovaná) hyperbilirubinémia. Pacienti, ktorí majú len miernu nepriamu hyperbilirubinériu, preukázaný alebo suspektný Gilbertov syndróm a zvýšenie ALT na > 3-násobok ULN, majú byť liečení v súlade s odporúčaniami uvedenými pre izolované zvýšenia ALT.
-------------------------------	--

Súbežné použitie pazopanibu a simvastatínu zvyšuje riziko zvýšenia hodnôt ALT (pozri časť 4.5) a je pri ňom potrebná obozretnosť a dôkladné sledovanie.

Hypertenzia

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady hypertenzie, vrátane novodiagnostikovaných symptomatických epizód zvýšeného krvného tlaku (hypertenzná kríza). Pred začatím liečby pazopanibom má byť krvný tlak dostatočne kontrolovaný. Pacientov treba sledovať kvôli prípadnej hypertenzii v krátkom čase po začatí liečby (najneskôr jeden týždeň po začatí liečby pazopanibom) a potom často, aby sa zaistila kontrola krvného tlaku. Zvýšené hodnoty krvného tlaku (systolický krvný tlak ≥ 150 mmHg alebo diastolický krvný tlak ≥ 100 mmHg) sa vyskytli v počiatočnej fáze liečby (približne 40 % prípadov sa vyskytlo do 9. dňa a približne 90 % prípadov sa vyskytlo v prvých 18 týždňoch). Krvný tlak sa má sledovať a promptne liečiť pomocou kombinácie antihypertenznej liečby a úpravy dávky pazopanibu (prerušenie liečby a znovu začatie liečby nižšou dávkou na základe klinického úsudku) (pozri časti 4.2 a 4.8). Liečba pazopanibom sa má ukončiť, ak sú prítomné známky hypertenznej krízy alebo ak je hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženej dávke pazopanibu.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)/syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS*)

V súvislosti s liečbou pazopanibom bol hlásený PRES/RPLS. PRES/RPLS sa môže prejavovať bolesťou hlavy, hypertenziou, záchvatmi kŕčov, letargiou, zmätenosťou, slepotou a inými zrakovými a neurologickými poruchami a môže byť smrteľný. Pacienti, u ktorých vznikne PRES/RPLS, musia liečbu pazopanibom natrvalo ukončiť.

Intersticiálna choroba pľúc (*interstitial lung disease, ILD*)/pneumonitída

V súvislosti s liečbou pazopanibom bola hlásená ILD, ktorá môže byť smrteľná (pozri časť 4.8). Pacientov treba sledovať kvôli pľúcny príznakom svedčiacim o ILD/pneumonitíde a liečba pazopanibom sa má ukončiť u pacientov, u ktorých vznikne ILD alebo pneumonitída.

Srdcová dysfunkcia/srdcové zlyhávanie

U pacientov s už existujúcou srdcovou dysfunkciou sa majú riziká a prínosy liečby pazopanibom zvážiť pred začatím liečby. Bezpečnosť a farmakokinetika pazopanibu neboli sledované u pacientov so stredne závažným až závažným srdcovým zlyhávaním ani u pacientov s hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) nižšou ako sú referenčné hodnoty.

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady srdcovej dysfunkcie, akými sú kongestívne srdcové zlyhanie a znížená EFLK (pozri časť 4.8). V randomizovanej klinickej štúdii, porovnávajúcej pazopanib a sunitinib pri RCC (VEG108844) sa u osôb vykonalo meranie EFLK pred začiatkom liečby a v období sledovania.

Dysfunkcia myokardu sa vyskytla u 13 % (47/362) osôb v skupine s pazopanibom v porovnaní s 11 % (42/369) osôb v skupine so sunitinibom. Kongestívne srdcové zlyhanie sa pozorovalo u 0,5 % osôb v každej liečebnej skupine. V štúdii fázy III, VEG110727, zameranej na STS bolo kongestívne srdcové zlyhávanie hlásené u 3 z 240 osôb (1 %). Pokles hodnoty EFLK u osôb, u ktorých sa vykonalo meranie EFLK po začatí liečby a v období sledovania, sa zistil u 11 % (15/140) v skupine s pazopanibom v porovnaní s 3 % (1/39) v skupine s placebom.

Rizikové faktory

V štúdií fázy III zameranej na STS malo 13 z 15 osôb v skupine s pazopanibom sprievodnú hypertenziu, ktorá mohla zhoršiť srdcovú dysfunkciu u rizikových pacientov zvýšením srdcového doťaženia („afterloadu“). 99 % pacientov (243/246) zaradených do štúdie fázy III zameranej na STS, vrátane 15 spomenutých osôb, bolo liečených antracyklínom. Predchádzajúca liečba antracyklínom môže byť rizikovým faktorom vzniku srdcovej dysfunkcie.

Výsledok

U 4 z 15 osôb došlo k úplnému zotaveniu (do 5 % oproti hodnote pred začatím liečby) a u 5 došlo k čiastočnému zotaveniu (v rámci rozpätia referenčných hodnôt, ale o > 5 % pod hodnotu pred začatím liečby). U jednej osoby nedošlo k zotaveniu a u ďalších 5 osôb neboli dostupné údaje zo sledovania.

Liečba

U pacientov so závažným poklesom hodnoty EFLK sa má pristúpiť k prerušeniu liečby pazopanibom a/alebo k zníženiu jeho dávky v kombinácii s liečbou hypertenzie (ak je prítomná, pozri upozornenie o hypertenzii uvedené v predchádzajúcej časti), keď je to klinicky indikované.

Pacientov treba dôkladne sledovať kvôli klinickým prejavom alebo príznakom kongestívneho srdcového zlyhávania. U pacientov vystavených riziku vzniku srdcovej dysfunkcie sa odporúča skontrolovať hodnotu EFLK pred začiatkom liečby a potom v pravidelných intervaloch.

Predĺženie QT intervalu a *torsade de pointes*

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady predĺženia QT intervalu a *torsade de pointes* (pozri časť 4.8). Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov, ktorí majú v anamnéze predĺženie QT intervalu, u pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval a u pacientov so závažným, už jestvujúcim srdcovým ochorením. Pri používaní pazopanibu sa odporúča pred liečbou a potom v pravidelných intervaloch kontrolovať elektrokardiogram a udržiavať hodnoty elektrolytov (napr. vápnika, horčíka, draslíka) v referenčnom rozpätí.

Arteriálne trombotické príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom sa pozorovali prípady infarktu myokardu, ischémie myokardu, ischemickej cievej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku (pozri časť 4.8). Pozorovali sa fatálne prípady. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku trombotických príhod alebo s trombotickými príhodami v anamnéze. Pazopanib sa nesledoval u pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch prekonali trombotickú príhodu. Rozhodnutie o liečbe má vychádzať z hodnotenia prínosu/rizika liečby pre jednotlivého pacienta.

Venózne tromboembolické príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli venózne tromboembolické príhody zahŕňajúce venóznou trombózu a fatálnu pľúcnu embóliu. Hoci sa pozorovali tak v štúdiách RCC, ako aj v štúdiách STS, ich výskyt bol vyšší v populácii pacientov so STS (5 %) ako v populácii pacientov s RCC (2 %).

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

V klinických skúšaníach s pazopanibom podávaným v monoterapii, v kombinácii s bevacizumabom a v kombinácii s topotekánom bola hlásená TMA (pozri časť 4.8). Pacienti, u ktorých vznikne TMA, musia liečbu pazopanibom natrvalo ukončiť. Po ukončení liečby bolo pozorované zvrátenie následkov TMA. Pazopanib nie je indikovaný na použitie v kombinácii s inými liekmi.

Krvácavé príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom boli hlásené krvácavé príhody (pozri časť 4.8). Vyskytli sa fatálne krvácavé príhody. Pazopanib sa nesledoval u pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch

prekonali hemoptýzu, cerebrálne krvácanie alebo klinicky významné gastrointestinálne (GI) krvácanie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s významným rizikom krvácania.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby pazopanibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzmy v anamnéze.

Gastrointestinálne (GI) perforácie a fistula

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady GI perforácie alebo fistuly (pozri časť 4.8). Vyskytli sa fatálne prípady perforácie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s rizikom vzniku GI perforácie alebo fistuly.

Hojenie rán

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie o účinku pazopanibu na hojenie rán. Keďže inhibítory vaskulárneho endotelového rastového faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) môžu narušiť hojenie rán, liečba pazopanibom sa má prerušiť aspoň 7 dní pred plánovaným chirurgickým zákrokom. Rozhodnutie o opätovnom začatí liečby pazopanibom po chirurgickom zákroku má vychádzať z klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany. Liečba pazopanibom sa má ukončiť u pacientov s dehiscenciou rany.

Hypotyreóza

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady hypotyreózy (pozri časť 4.8). Odporúča sa predliečebné laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy a pacienti s hypotyreózou sa pred začatím liečby pazopanibom majú liečiť v súlade so štandardnou medicínskou praxou. Všetci pacienti majú byť počas liečby pazopanibom pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dysfunkcie štítnej žľazy. Laboratórne sledovanie funkcie štítnej žľazy sa má vykonávať v pravidelných intervaloch a funkcia štítnej žľazy sa má liečiť v súlade so štandardnou medicínskou praxou.

Proteinúria

V klinických štúdiách s pazopanibom bola hlásená proteinúria. Odporúča sa vykonať vyšetrenie moču pred liečbou a v pravidelných intervaloch počas liečby a pacientov treba sledovať kvôli zhoršujúcej sa proteinúrii. Liečba pazopanibom sa má ukončiť, ak u pacienta vznikne nefrotický syndróm.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS)

Výskyt TLS, vrátane fatálneho TLS, bol spojený s užívaním pazopanibu (pozri časť 4.8). Pacienti so zvýšeným rizikom TLS sú pacienti s rýchlo rastúcimi nádormi, vysokým nádorovým zaťažením, renálnou dysfunkciou alebo dehydratáciou. Pred začatím liečby Pazopanibom Pharmagen sa majú zvážiť preventívne opatrenia, ako je liečba vysokých hladín kyseliny močovej a intravenózna hydratácia. Rizikových pacientov treba starostlivo sledovať a liečiť podľa klinickej potreby.

Pneumotorax

V klinických štúdiách s pazopanibom sledovaným pri pokročilom sarkóme mäkkých tkanív sa vyskytli prípady pneumotoraxu (pozri časť 4.8). Pacientov liečených pazopanibom treba dôkladne sledovať kvôli prejavom a príznakom pneumotoraxu.

Pediatrická populácia

Keďže spôsob účinku pazopanibu môže závažným spôsobom ovplyvniť rast a zrenie orgánov počas skorého postnatálneho vývoja hlodavcov (pozri časť 5.3), pazopanib sa nemá podávať pediatrickým pacientom mladším ako 2 roky.

Infekcie

Hlásené boli prípady závažných infekcií (s neutropéniou alebo bez nej), v niektorých prípadoch so smrteľným koncom.

Kombinácia s inými systémovými protinádorovými terapiami

Klinické štúdie pazopanibu v kombinácii s množstvom ďalších protinádorových terapií (napríklad vrátane pemetrexedu, lapatinibu alebo pembrolizumabu) boli v skorej fáze ukončené kvôli obavám zo zvýšenej toxicity a/alebo úmrtnosti a pri týchto kombinovaných režimoch liečby nebola stanovená bezpečná a účinná dávka.

Gravidita

Predklinické štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ak sa pazopanib používa počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby pazopanibom, pacientku treba oboznámiť s možným rizikom pre plod. Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby sa počas liečby pazopanibom vyhli otehotneniu (pozri časť 4.6).

Interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) alebo proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP) vzhľadom na riziko zvýšenej expozície pazopanibu (pozri časť 4.5). Má sa zvážiť výber alternatívnych, súbežne podávaných liekov s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície CYP3A4, P-gp alebo BCRP.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnej liečbe induktormi CYP3A4 vzhľadom na riziko zníženej expozície pazopanibu (pozri časť 4.5).

Počas súbežnej liečby ketokonazolom boli pozorované prípady hyperglykémie.

Pri súbežnom podávaní pazopanibu so substrátmi uridíndifosfát-glukuronozyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (napr. s irinotekánom) je potrebná opatrnosť, keďže pazopanib je inhibítor UGT1A1 (pozri časť 4.5).

Počas liečby pazopanibom sa nemá piť grapefruitová šťava (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liekov na pazopanib

In vitro štúdie naznačili, že oxidačný metabolizmus pazopanibu v mikrozómoch ľudskej pečene je sprostredkovaný hlavne CYP3A4, pričom v menšej miere sa na ňom podieľajú CYP1A2 a CYP2C8. Inhibítory a induktory CYP3A4 preto môžu pozmeniť metabolizmus pazopanibu.

Inhibítory CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je substrát CYP3A4, P-gp a BCRP.

Súbežné podávanie pazopanibu (400 mg jedenkrát denne) so silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), počas 5 po sebe nasledujúcich dní, viedlo k 66 % a 45 % zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu, v uvedenom poradí, v porovnaní so samostatným podávaním pazopanibu (400 mg jedenkrát denne počas 7 dní). Porovnanie farmakokinetických parametrov pazopanibu, a to C_{max} (rozmedzie priemerných hodnôt 27,5 až 58,1 $\mu\text{g/ml}$) a $AUC_{(0-24)}$ (rozmedzie priemerných hodnôt 48,7 až 1 040 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$) po samostatnom podaní 800 mg pazopanibu a po podaní 400 mg pazopanibu a 400 mg ketokonazolu (priemerná hodnota C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, priemerná hodnota $AUC_{(0-24)}$ 1 300 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$) naznačilo, že v prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 a P-gp bude zníženie dávky pazopanibu na 400 mg jedenkrát denne u väčšiny pacientov viesť k systémovej expozícii podobnej tej, ktorá je pozorovaná po samostatnom podávaní 800 mg pazopanibu jedenkrát denne. U niektorých pacientov sa však môže dosiahnuť vyššia systémová expozícia pazopanibu ako tá, ktorá bola pozorovaná po samostatnom podávaní 800 mg pazopanibu.

Súbežné podávanie pazopanibu s inými silnými inhibítormi enzýmov z rodiny CYP3A4 (napr. s itraconazolom, klaritromycínom, atazanavirom, indinavirom, nefazodónom, nelfinavirom, ritonavírom, sakvinauírom, telitromycínom, vorikonazolom) môže zvýšiť koncentrácie pazopanibu. Grapefruitová šťava obsahuje inhibítor CYP3A4 a taktiež môže zvyšovať plazmatické koncentrácie pazopanibu.

Podanie 1 500 mg lapatinibu (substrátu a slabého inhibítora CYP3A4 a P-gp a silného inhibítora BCRP) s 800 mg pazopanibu viedlo k približne 50 % až 60 % zvýšeniu priemerných hodnôt $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu v porovnaní so samostatným podaním 800 mg pazopanibu. Inhibícia P-gp a/alebo BCRP lapatinibom pravdepodobne prispela k zvýšenej expozícii pazopanibu.

Súbežné podanie pazopanibu s inhibítorom CYP3A4, P-gp a BCRP, akým je lapatinib, vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií pazopanibu. Súbežné podanie silných inhibítorov P-gp alebo BCRP môže pozmeniť aj expozíciu pazopanibu a jeho distribúciu, vrátane distribúcie do centrálneho nervového systému (CNS).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pazopanibu so silným inhibítorom CYP3A4 (pozri časť 4.4). Ak nie je dostupná žiadna medicínsky prijateľná alternatíva silného inhibítora CYP3A4, počas súbežného podávania sa má dávka pazopanibu znížiť na 400 mg denne. V takýchto prípadoch treba venovať dôkladnú pozornosť nežiaducej reakcii na liek a v prípade výskytu možných, s liekom súvisiacich nežiaducich udalostí sa môže uvažovať o ďalšom znížení dávky.

Je potrebné vyhnúť sa kombinácii so silnými inhibítormi P-gp alebo BCRP, alebo sa odporúča výber alternatívneho, súbežne podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície P-gp alebo BCRP.

Induktory CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktory CYP3A4, ako napríklad rifampicín, môžu znižovať plazmatické koncentrácie pazopanibu. Súbežné podanie pazopanibu so silnými induktormi P-gp alebo BCRP môže pozmeniť expozíciu pazopanibu a jeho distribúciu, vrátane distribúcie do CNS. Odporúča sa výber alternatívneho, súbežne podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom indukcie enzýmov alebo transportných proteínov.

Účinky pazopanibu na iné lieky

In vitro štúdie s mikrozómami ľudskej pečene preukázali, že pazopanib inhibuje enzýmy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1. Potenciálna indukcia ľudského CYP3A4 sa preukázala v *in vitro* teste ľudského PXR. Štúdie klinickej farmakológie, s použitím pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne, preukázali, že pazopanib nemá u onkologických pacientov klinicky významný vplyv na farmakokinetiku kofeínu (skúšobný substrát CYP1A2), warfarínu (skúšobný substrát CYP2C9) alebo omeprazolu (skúšobný substrát CYP2C19). Podanie pazopanibu viedlo k približne 30 % zvýšeniu priemerných hodnôt AUC a C_{max} midazolamu (skúšobný substrát CYP3A4) a k 33 % až 64 %

zvýšeniu pomeru koncentrácií dextrometorfánu k dextrorfánu v moči po perorálnom podaní dextrometorfánu (skúšobný substrát CYP2D6). Súbežné podanie pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne a paklitaxelu v dávke 80 mg/m² (substrát CYP3A4 a CYP2C8) raz týždenne viedlo k priemerne 26 % zvýšeniu AUC a 31 % zvýšeniu C_{max} paklitaxelu.

Na základe *in vitro* hodnôt IC₅₀ a *in vivo* hodnôt plazmatickej C_{max} môžu metabolity pazopanibu, GSK1268992 a GSK1268997, prispievať k čistému inhibičnému účinku pazopanibu voči BCRP. Okrem toho nemožno vylúčiť inhibíciu BCRP a P-gp pazopanibom v gastrointestinálnom trakte. Pri súbežnom podávaní pazopanibu s inými perorálnymi substrátmi BCRP a P-gp je potrebná opatrnosť.

V *in vitro* podmienkach pazopanib inhiboval ľudský transportný polypeptid organických aniónov (*organic anion transporting polypeptide*, OATP1B1). Nie je možné vylúčiť, že pazopanib ovplyvní farmakokinetiku substrátov OATP1B1 (napr. statínov, pozri ďalej „Účinok súbežného použitia pazopanibu a simvastatínu“).

V *in vitro* podmienkach je pazopanib inhibitor enzýmu uridíndifosfát-glukuronyltransferázy 1A1 (UGT1A1). Aktívny metabolit irinotekánu, SN-38, je substrát OATP1B1 a UGT1A1. Súbežné podávanie pazopanibu v dávke 400 mg jedenkrát denne s cetuximabom v dávke 250 mg/m² a irinotekánom v dávke 150 mg/m² viedlo približne k 20 % zvýšeniu systémovej expozície SN-38. Pazopanib môže mať väčší vplyv na vylučovanie SN-38 u osôb s polymorfizmom UGT1A1*28 v porovnaní s osobami s alelou divokého typu. Na základe genotypu UGT1A1 sa však nedá vždy predpovedať vplyv pazopanibu na vylučovanie SN-38. Pri súbežnom podávaní pazopanibu a substrátov UGT1A1 je potrebná obozretnosť.

Účinok súbežného použitia pazopanibu a simvastatínu

Súbežné použitie pazopanibu a simvastatínu zvyšuje výskyt vzostupov hodnôt ALT. Výsledky metaanalýzy súhrnných údajov z klinických štúdií s pazopanibom ukazujú, že hodnota ALT > 3-násobok ULN bola hlásená u 126/895 (14 %) pacientov, ktorí nepoužívali statíny, v porovnaní s 11/41 (27 %) pacientmi, ktorí súbežne používali simvastatín (p = 0,038). Ak u pacienta súbežne liečeného simvastatínom dôjde k zvýšeniu hodnôt ALT, treba dodržiavať odporúčania pre dávkovanie pazopanibu a prerušiť podávanie simvastatínu (pozri časť 4.4). Navyše je pri súbežnom použití pazopanibu a iných statínov potrebná obozretnosť, keďže v súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na zhodnotenie ich vplyvu na hladiny ALT. Nie je možné vylúčiť, že pazopanib ovplyvní farmakokinetiku iných statínov (napr. atorvastatínu, fluvastatínu, pravastatínu, rosuvastatínu).

Účinok jedla na pazopanib

Podanie pazopanibu s jedlom s vysokým alebo nízkym obsahom tuku viedlo k približne 2-násobnému zvýšeniu hodnôt AUC a C_{max}. Pazopanib sa má preto podávať aspoň 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

Lieky, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku

Súbežné podanie pazopanibu s ezomeprazolom znižuje biologickú dostupnosť pazopanibu približne o 40 % (AUC a C_{max}) a je potrebné vyhnúť sa súbežnému podaniu pazopanibu s liekmi, ktoré zvyšujú hodnotu pH v žalúdku. Ak je súbežné použitie inhibítora protónovej pumpy (PPI) medicínsky nevyhnutné, odporúča sa užívať dávku pazopanibu jedenkrát denne večer bez jedla súbežne s PPI. Ak je súbežné podanie antagonistu H₂-receptora medicínsky nevyhnutné, pazopanib sa má užívať bez jedla aspoň 2 hodiny pred podaním dávky antagonistu H₂-receptora alebo aspoň 10 hodín po jeho podaní. Pazopanib sa má podať aspoň 1 hodinu pred podaním krátkodobo pôsobiacich antacid alebo 2 hodiny po ich podaní. Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania PPI a antagonistov H₂-receptorov vychádzajú z fyziologických hľadísk.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita/Antikoncepcia u mužov a žien

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití pazopanibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí.

Pazopanib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu pazopanibom. Ak sa pazopanib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby pazopanibom, pacientku treba oboznámiť s možným rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby a počas najmenej 2 týždňov po liečbe pazopanibom, používali účinnú antikoncepciu, a aby sa počas liečby pazopanibom vyhli otehotneniu.

Pacienti mužského pohlavia (vrátane tých, ktorí podstúpili vazektómiu) musia počas užívania pazopanibu a najmenej 2 týždne po poslednej dávke pazopanibu pri pohlavnom styku používať kondómy, aby sa predišlo novej expozícii lieku u gravidných partneriek a partneriek vo fertilnom veku.

Dojčenie

Bezpečnosť používania pazopanibu počas dojčenia nebola stanovená. Nie je známe, či sa pazopanib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nie sú žiadne údaje o vylučovaní pazopanibu do mlieka u zvierat. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby pazopanibom ukončená.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali, že samčia a samičia fertilita môže byť ovplyvnená liečbou pazopanibom (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pazopanib Pharmagen nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Na základe farmakologického účinku pazopanibu nie je možné predvídať škodlivý účinok na takéto činnosti. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich udalostí pazopanibu. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, ak pociťujú závraty, únavu alebo slabosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrnné údaje z pivotnej štúdie RCC (VEG105192, n = 290), z predĺženej štúdie (VEG107769, n = 71), z podpornej štúdie fázy II (VEG102616, n = 225) a z randomizovanej, otvorenej štúdie fázy III s paralelným usporiadaním skupín overujúcej noninferioritu (VEG108844, n = 577) boli hodnotené pri celkovom posúdení bezpečnosti a znášanlivosti pazopanibu (celkový n = 1 149) u osôb s RCC (pozri časť 5.1).

Súhrnné údaje z pivotnej štúdie STS (VEG110727, n = 369) a z podpornej štúdie fázy II (VEG20002, n = 142) boli hodnotené pri celkovom posúdení bezpečnosti a znášanlivosti pazopanibu (celková populácia pacientov pre hodnotenie bezpečnosti n = 382) u osôb so STS (pozri časť 5.1).

Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie zistené v skúškach RCC alebo STS boli tranzitórny ischemický atak, ischemická cievna mozgová príhoda, ischemia myokardu, infarkt myokardu a mozgový infarkt, srdcová dysfunkcia, gastrointestinálna perforácia a fistula, predĺženie QT intervalu, *torsade de pointes* a pľúcne, gastrointestinálne a cerebrálne krvácanie, pričom všetky tieto nežiaduce reakcie boli hlásené u < 1 % liečených pacientov. Ďalšie významné závažné nežiaduce reakcie zistené

v skúšaní STS zahŕňali venózne tromboembolické príhody, dysfunkciu ľavej komory a pneumotorax.

Smrteľné prípady s možnou súvislosťou s liečbou pazopanibom zahŕňali gastrointestinálne krvácanie, pľúcne krvácanie/hemoptýzu, poruchu funkcie pečene, perforáciu čreva a ischemickú cievnu mozgovú príhodu.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov) akéhokoľvek stupňa závažnosti v skúšaní RCC a STS zahŕňali: hnačku, zmenu farby vlasov, hypopigmentáciu kože, exfoliatívnu vyrážku, hypertenziu, nauzeu, bolesť hlavy, únavu, anorexiu, vracanie, dysgeúziu, stomatitídu, zníženie telesnej hmotnosti, bolesť, zvýšené hladiny alanínaminotransferázy a zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy.

Nežiaduce reakcie na liek, všetkých stupňov závažnosti, ktoré boli hlásené u osôb s RCC a u osôb so STS alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Kategórie boli priradené na základe absolútnych frekvencií podľa údajov z klinických skúšaní. Hodnotením boli aj údaje o bezpečnosti a znášanlivosti získané v období po uvedení lieku na trh zo všetkých klinických štúdií s pazopanibom a zo spontánnych hlásení. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie s rovnakou frekvenciou uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v štúdiách RCC (n = 1 149) alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh

Nežiaduce reakcie na liek, uvedené nižšie v tabuľke, podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencia. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie (s neutropéniou alebo bez nej)†
	Menej časté	Infekcia d'asienu
		Infekčná peritonitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Bolesť v mieste nádoru
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenia
		Neutropénia
		Leukopénia
	Menej časté	Polycytémia
	Zriedkavé	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu)†
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla ^c
	Časté	Hypofosfatémia
		Dehydratácia

	Menej časté	Hypomagneziémia
	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru*
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia ^c
		Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
		Letargia
		Parestézia
		Periférna senzorická neuropatia
	Menej časté	Hypestézia
		Tranzitórny ischemický atak
		Somnolencia
		Cievna mozgová príhoda
		Ischemická cievna mozgová príhoda
	Zriedkavé	Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie/syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie†
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
	Menej časté	Odlúpenie sietnice†
		Natrhnutie sietnice†
		Zmena farby mihalníc
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia
		Infarkt myokardu
		Srdcová dysfunkcia ^f
		Ischémia myokardu
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
	Časté	Návaly tepla
		Venózna tromboembolická príhoda ^g
		Sčervenanie
	Menej časté	Hypertenzná kríza
		Krvácanie
	Zriedkavé	Aneurizmy a arteriálne disekcie†
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa
		Dysfónia
		Dyspnoe
		Hemoptýza
	Menej časté	Rinorea
		Pľúcne krvácanie
		Pneumotorax
	Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída†
Poruchy Gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
		Nauzea
		Vracanie
		Bolesť brucha ^a
	Časté	Stomatitída
		Dyspepsia
		Flatulencia
		Abdominálna distenzia
		Vriedky v ústnej dutine
		Sucho v ústach
	Menej časté	Pankreatitída
		Rektálne krvácanie
		Hematochézia
		Gastrointestinálne krvácanie
		Meléna

		Častá stolica
		Krvácanie z anusu
		Perforácia hrubého čreva
		Krvácanie v ústnej dutine
		Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu
		Enterokutánna fistula
		Hemateméza
		Hemoroidálnekrvácanie
		Perforácia ilea
		Ezofageálne krvácanie
		Retroperitoneálne krvácanie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia
		Porucha funkcie pečene
	Menej časté	Žltacka
		Poškodenie pečene vyvolané liekom
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zlyhanie pečene†
		Zmena farby vlasov
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
		Alopécia
	Časté	Vyrážka
		Hypopigmentácia kože
		Suchosť kože
		Pruritus
		Erytém
		Depigmentácia kože
	Menej časté	Hyperhidróza
		Poruchy nechťov
		Odlupovanie kože
		Reakcia z fotosenzitivity
		Erytematózna vyrážka
		Porucha kože
		Makulárna vyrážka
		Pruritická vyrážka
		Vezikulárna vyrážka
		Generalizovaný pruritus
		Generalizovaná vyrážka
		Papulózna vyrážka
		Plantárny erytém
		Kožný vred†
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
		Myalgia
		Svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Bolesť kostrovej a svalovej sústavy
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Proteinúria
	Menej časté	Krvácanie v močových cestách
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Menorágia
		Vaginálne krvácanie
		Metrorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
	Časté	Zápal slizníc
		Asténia
		Edém ^b
		Bolesť na hrudníku
	Menej časté	Triaška
		Porucha slizníc

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy
		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Časté	Zníženie telesnej hmotnosti
		Zvýšená hladina bilirubínu v krvi
		Zvýšená hladina kreatinínu v krvi
		Zvýšená hladina lipázy
		Znížený počet bielych krviniek ^d
		Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi
		Zvýšená hladina amylázy
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
		Zvýšený krvný tlak
		Zvýšená hladina močoviny v krvi
		Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene
	Menej časté	Zvýšená hladina pečenejých enzýmov
		Znížená hladina glukózy v krvi
		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
		Zvýšená hladina transamináz
		Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení štítnej žľazy
		Zvýšený diastolický krvný tlak
		Zvýšený systolický krvný tlak
† Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh (spontánne hlásenia prípadov a závažné nežiaduce reakcie zo všetkých klinických skúšaní s pazopanibom).		
* Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené iba počas obdobia po uvedení lieku na trh. Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov. Boli skombinované nasledujúce termíny:		
^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha		
^b Edém, periférny edém, edém oka, lokalizovaný edém a edém tváre		
^c Dysgeúzia, ageúzia a hypogeúzia		
^d Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov a znížený počet leukocytov		
^e Znížená chuť do jedla a anorexia		
^f Srdcová dysfunkcia, dysfunkcia ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívna kardiomyopatia		
^g Venózna tromboembolická príhoda, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza		

Neutropénia, trombocytopenia a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie boli častejšie pozorované u pacientov východoázijského pôvodu.

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v štúdiách STS (n = 382) alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 3, podľa triedy orgánových systémov (MedDRA) a frekvencia. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Menej časté	Infekcia d'asien
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Bolesť v mieste nádoru
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Leukopénia
		Trombocytopenia
		Neutropénia

	Menej časté	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu)
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
		Hypoalbuminémia ^f
	Časté	Dehydratácia
	Menej časté	Hypomagneziémia
	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru*
Psychické poruchy	Časté	Insomnia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia ^c
		Bolesť hlavy
	Časté	Periférna senzorická neuropatia
		Závraty
	Menej časté	Somnolencia
		Parestézia
		Mozgový infarkt
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Srdcová dysfunkcia ^g
		Dysfunkcia ľavej komory
		Bradykardia
	Menej časté	Infarkt myokardu
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda ^d
		Návaly tepla
		Sčervenanie
	Menej časté	Krvácanie
	Zriedkavé	Aneurizmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa
		Dysfónia
		Dyspnoe
		Kašeľ
		Pneumotorax
		Štikútko
		Pľúcne krvácanie
	Menej časté	Orofaryngálna bolesť
		Krvácanie z priedušiek
		Rinorea
		Hemoptýza
	Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída [†]
Poruchy Gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
		Nauzea
		Vracanie
		Bolesť brucha ^a
		Stomatitída
	Časté	Abdominálna distenzia
		Sucho v ústach
		Dyspepsia
		Krvácanie v ústnej dutine
		Flatulencia
		Krvácanie z anusu
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie
		Rektálne krvácanie
		Enterokutánna fistula

		Krvácanie do žalúdka	
		Meléna	
		Ezofageálne krvácanie	
		Peritonitída	
		Retroperitoneálne krvácanie	
		Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	
		Perforácia ilea	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Porucha funkcie pečene	
	Neznáme	Zlyhanie pečene*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	
		Hypopigmentácia kože	
		Exfoliatívna vyrážka	
	Časté	Alopécia	
		Porucha kože ^c	
		Suchosť kože	
		Hyperhidróza	
		Porucha nechtov	
		Puritus	
		Erytém	
		Menej časté	Vriedky na koži
	Vyrážka		
	Papulózna vyrážka		
	Reakcia z fotosenzitivity		
	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie		
	Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť kostrovej a svalovej sústavy
			Myalgia
Svalové kŕče			
Menej časté		Artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Proteinúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Vaginálne krvácanie	
		Menorágia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	
	Časté	Edém ^b	
		Bolesť na hrudníku	
		Triaška	
	Menej časté	Zápal slizníc ^c	
		Asténia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^h	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti	
	Časté	Abnormálne výsledky vyšetrenia ucha, nosa a hrdla ^c	
		Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	
		Abnormálna hladina cholesterolu v krvi	
		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	
		Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	
	Menej časté	Aspartátaminotransferáza	
		Alanínaminotransferáza	
		Znížený počet krvných doštičiek	
		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	

† Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené počas obdobia po uvedení lieku na trh (spontánne hlásenia prípadov a závažné nežiaduce reakcie zo všetkých klinických štúdií s pazopanibom).

* Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené iba počas obdobia po uvedení lieku na trh. Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.

Boli skombinované nasledujúce termíny:

- ^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a gastrointestinálna bolesť
^b Edém, periférny edém a edém očných viečok
^c Vo väčšine týchto prípadov išlo o syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
^d Venózne tromboembolické príhody – zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu a trombózu
^e Väčšina týchto prípadov popisuje mukozitídu
^f Frekvencia výskytu je založená na tabuľkách s laboratórnymi hodnotami zo skúšania VEG110727 (N = 240). Tieto boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.
^g Prípady srdcovej dysfunkcie – zahŕňajú dysfunkciu ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívnu kardiomyopatiu
^h Frekvencia výskytu je založená na nežiaducich udalostiach hlásených skúšajúcimi lekármi. Odchýlky laboratórných hodnôt boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

Neutropénia, trombocytopénia a syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie boli častejšie pozorované u pacientov východoázijského pôvodu

Pediatrická populácia

Na základe údajov od 44 pediatrických pacientov zo štúdie fázy I ADVL0815 a 57 pediatrických pacientov zo štúdie fázy II PZP034X2203 bol bezpečnostný profil pazopanibu u pediatrických pacientov podobný ako bezpečnostný profil hlásený u dospelých pacientov v schválených indikáciách (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bol pazopanib hodnotený v dávkach až 2 000 mg. U 1 z 3 pacientov, ktorým bolo podávaných 2 000 mg denne, sa pozorovala únava 3. stupňa (toxicita obmedzujúca veľkosť dávky) a u 1 z 3 pacientov, ktorým bolo podávaných 1 000 mg denne, sa pozorovala hypertenzia 3. stupňa.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní pazopanibom a liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, iné inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX03

Mechanizmus účinku

Pazopanib je perorálne podávaný, silne účinný, mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) receptorov 1, 2 a 3 pre vaskulárny endotelový rastový faktor (*vascular endothelial growth factor receptors*, VEGFR), receptorov α a β trombocytového rastového faktora (*platelet-derived growth factor*, PDGFR) a receptora faktora kmeňových buniek (c-KIT) s hodnotami IC₅₀ 10, 30, 47, 71, 84 a 74 nmol/l, v uvedenom poradí. V predklinických experimentoch pazopanib v závislosti od dávky inhiboval v bunkách ligandom indukovanú autofosforyláciu receptora 2 pre VEGFR, receptora c-Kit a receptora β PDGFR. V podmienkach *in vivo* pazopanib inhiboval VEGF indukovanú fosforyláciu receptora 2 pre VEGFR v myších pľúcach, angiogénzu pri rôznych zvieracích modeloch a rast xenoštepov viacerých typov ľudských nádorov v myšiach.

Farmakogenomika

Vo farmakogenetickej metaanalýze údajov z 31 klinických štúdií s pazopanibom, podávaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi, sa zvýšenie ALT $> 5 \times$ ULN (NCI CTC 3. stupeň) vyskytlo u 19 % nositeľov alely HLA-B*57:01 a u 10 % pacientov bez tejto alely. V uvedenom súbore údajov bolo 133 z 2 235 (6 %) pacientov nositeľmi alely HLA-B*57:01 (pozri časť 4.4).

Klinické štúdie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Bezpečnosť a účinnosť pazopanibu pri RCC sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií. Pacientom (N = 435) s lokálne pokročilým a/alebo metastatickým RCC bola náhodne pridelená liečba pazopanibom v dávke 800 mg jedenkrát denne alebo bolo podávané placebo. Primárnym cieľom štúdie bolo vyhodnotiť a porovnať dve liečebné skupiny s ohľadom na prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) a hlavným sekundárnym cieľom bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Ďalšími cieľmi bolo vyhodnotenie celkovej odpovede na liečbu a trvania odpovede na liečbu.

Z celkového počtu 435 pacientov v tejto štúdií bolo 233 pacientov bez predchádzajúcej liečby a 202 podstupovalo druhú líniu liečby po absolvovaní jednej predchádzajúcej liečby založenej na IL-2 alebo INF α . Výkonnostný stav (ECOG) bol v skupine s pazopanibom a v skupine s placebom podobný (ECOG 0: 42 % oproti 41 %, ECOG 1: 58 % oproti 59 %). Väčšina pacientov mala buď priaznivé (39 %) alebo intermediárne (54 %) prognostické faktory podľa MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*)/Motzerových kritérií. Všetci pacienti mali histologicky potvrdený svetlobunkový karcinóm alebo prevažne svetlobunkový karcinóm. Približne polovica všetkých pacientov mala ochorením postihnuté 3 alebo viacej orgánov a väčšina pacientov mala pred začatím liečby metastázy ochorenia lokalizované v pľúcach (74 %) a/alebo v lymfatických uzlinách (54 %).

V oboch liečebných skupinách bolo podobné percento pacientov bez predchádzajúcej liečby a po predchádzajúcej liečbe cytokínmi (53 % a 47 % v skupine s pazopanibom, 54 % a 46 % v skupine s placebom). V podskupine po predchádzajúcej liečbe cytokínmi väčšina pacientov (75 %) podstúpila liečbu založenú na interferóne.

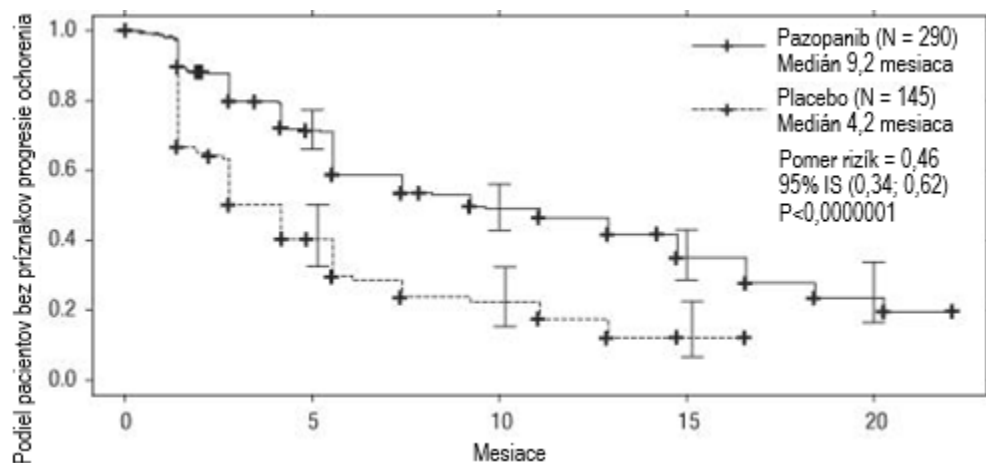
V oboch liečebných skupinách bolo podobné percento pacientov, ktorí v predchádzajúcom období podstúpili nefrektómiu (89 % v skupine s pazopanibom a 88 % v skupine s placebom) a/alebo rádioterapiu (22 % v skupine s pazopanibom a 15 % v skupine s placebom).

Primárna analýza primárneho cieľového ukazovateľa PFS je založená na hodnotení ochorenia prostredníctvom nezávislej rádiologickej analýzy v celej sledovanej populácii (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi).

Tabuľka 4 Výsledky celkovej účinnosti pri RCC podľa nezávislého hodnotenia (VEG105192)

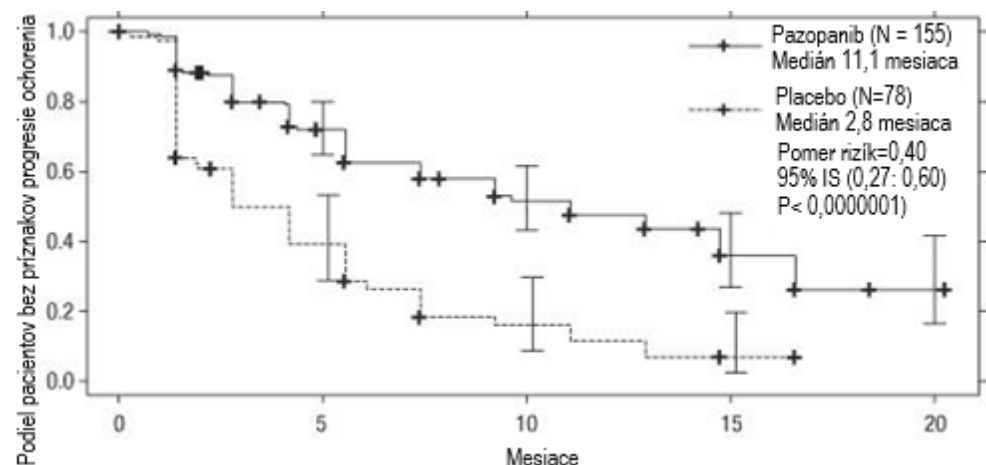
Cieľové ukazovatele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (jednostranný test)
PFS				
Celková* ITT populácia	N = 290	N = 145		
Medián (mesiace)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Odpoveď na liečbu	N = 290	N = 145		
% (95 % IS, interval spoľahlivosti)	30 (25,1; 35,6)	3 (0,5; 6,4)	-	<0,001
HR = pomer rizík (hazard ratio); ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov (<i>intention to treat</i>); PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (<i>progression-free survival</i>)				
* – pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi				

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy celej sledovanej populácie (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi) (VEG105192)



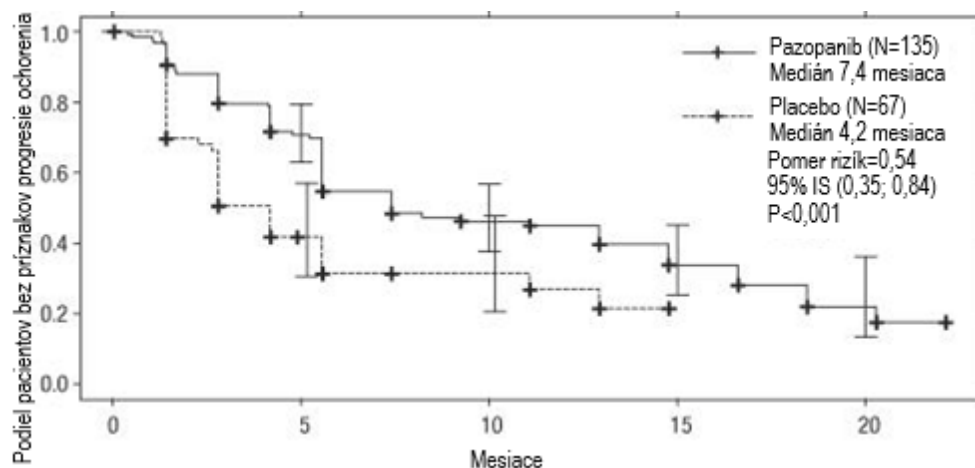
os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib — (N = 290) Medián 9,2 mesiaca; Placebo ----- (N = 145) Medián 4,2 mesiaca; Pomer rizík = 0,46, 95 % IS (0,34; 0,62), $P < 0,0000001$

Graf 2 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy pacientov bez predchádzajúcej liečby (VEG105192)



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib — (N = 155) Medián 11,1 mesiaca; Placebo ----- (N = 78) Medián 2,8 mesiaca; Pomer rizík = 0,40, 95 % IS (0,27; 0,60), $P < 0,0000001$

Graf 3 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy pacientov po predchádzajúcej liečbe cytokínmi (VEG105192)



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib — (N = 135) Medián 7,4 mesiaca; Placebo ----- (N = 67) Medián 4,2 mesiaca; Pomer rizík = 0,54, 95 % IS (0,35; 0,84), P < 0,001

U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu, bol podľa nezávislej analýzy medián času do odpovede na liečbu 11,9 týždňa a medián trvania odpovede na liečbu bol 58,7 týždňa (VEG105192).

V konečnej analýze prežívania špecifikovanej protokolom boli údaje o mediáne celkového prežívania (OS) 22,9 mesiaca pri pacientoch náhodne zaradených do skupiny s pazopanibom a 20,5 mesiaca pri pacientoch náhodne zaradených do skupiny s placebom [HR = 0,91 (95 % IS: 0,71; 1,16; p = 0,224)]. Výsledky OS podliehajú možnému skresleniu, keďže 54 % pacientov zo skupiny s placebom bolo v predĺžení tejto štúdie po progresii ochorenia liečených aj pazopanibom. Šesťdesiatim šiestim percentám pacientov zo skupiny s placebom bola po skončení štúdie podávaná liečba, v porovnaní s 30 % pacientov zo skupiny s pazopanibom.

Medzi liečebnými skupinami sa nezistili žiadne štatistické rozdiely pri hodnotení celkovej kvality života s použitím dotazníkov EORTC QLQ-C30 a EuroQoL EQ-5D.

V štúdií fázy II s 225 pacientmi s lokálne recidivujúcim alebo metastatickým svetlobunkovým karcinómom obličky sa podľa nezávislej analýzy vyskytla objektívna odpoveď na liečbu u 35 % pacientov a medián trvania odpovede na liečbu bol 68 týždňov. Medián PFS bol 11,9 mesiaca.

Bezpečnosť, účinnosť a kvalita života pri liečbe pazopanibom vs. sunitinibom sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdií fázy III s paralelným usporiadaním skupín overujúcej noninferioritu (VEG108844).

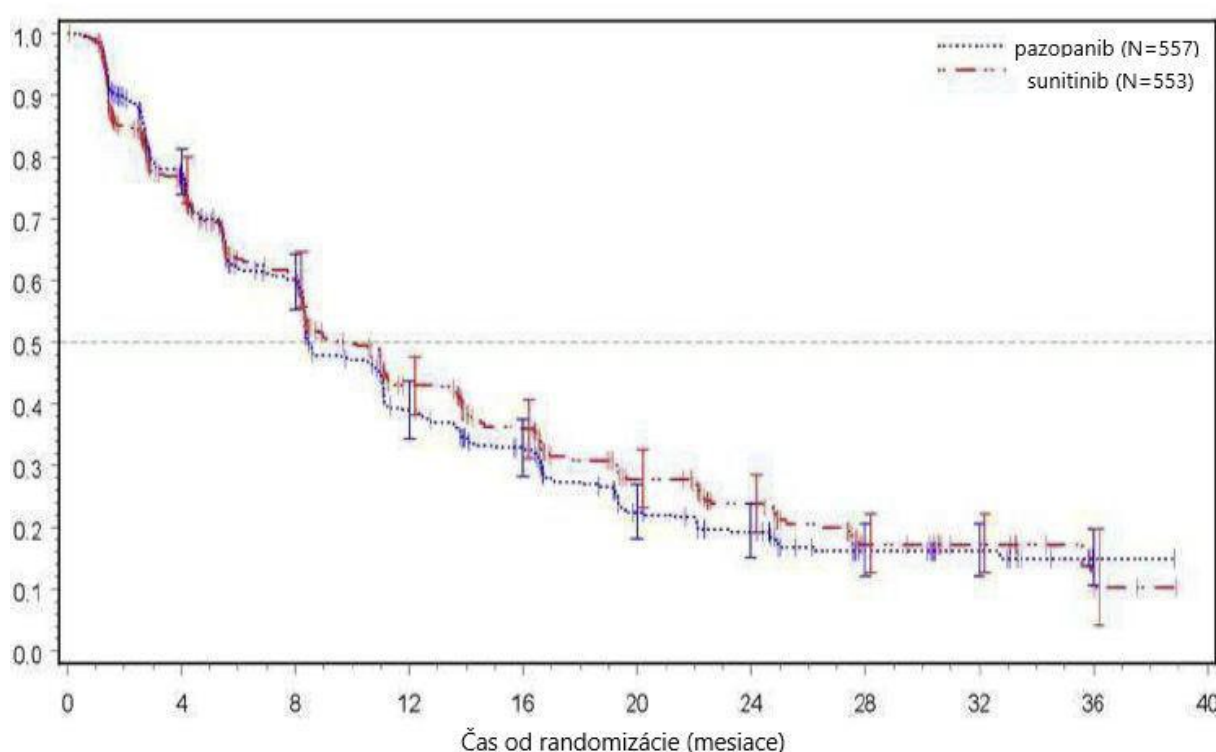
V štúdií VEG108844 bola pacientom (N = 1 110) s lokálne pokročilým a/alebo metastatickým RCC, ktorí v predchádzajúcom období nepodstúpili systémovú liečbu, náhodne pridelená buď liečba pazopanibom v dávke 800 mg pravidelne jedenkrát denne alebo liečba sunitinibom v dávke 50 mg jedenkrát denne v 6-týždňových cykloch s podávaním liečby počas 4 týždňov, po ktorých nasledovali 2 týždne bez liečby.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť a porovnať PFS u pacientov liečených pazopanibom oproti pacientom liečeným sunitinibom. Demografické charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. Charakteristiky ochorenia pri prvej diagnóze a pri skríningu boli medzi liečebnými skupinami vyvážené, pričom väčšina pacientov mala histologicky potvrdený svetlobunkový karcinóm a ochorenie v štádiu IV.

Štúdia VEG108844 dosiahla svoj primárny cieľový ukazovateľ, ktorým bolo PFS, a preukázala, že pazopanib je noninferiorný oproti sunitinibu, keďže horná hranica 95 % IS pre pomer rizík bola nižšia ako protokolom špecifikovaná hraničná hodnota noninferiority 1,25. Výsledky celkovej účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Výsledky celkovej účinnosti (VEG108844)

Cieľový ukazovateľ	Pazopanib N = 557	Placebo N = 553	HR (95 % IS)
PFS			
Celkové			
Medián (mesiace) (95 % IS)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Celkové prežívanie			
Medián (mesiace) (95 % IS)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = pomer rizík; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; ^a P hodnota = 0,245 (2-stranný test)			

Graf 4 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy celej populácie pacientov (VEG108844)

Analýzy PFS v podskupinách sa vykonali pre 20 demografických a prognostických faktorov. 95 % intervaly spoľahlivosti pre všetky podskupiny zahŕňajú pomer rizík v hodnote 1. V troch najmenších z týchto 20 podskupín prekročil bodový odhad pomeru rizík 1,25; t. j. u osôb, ktorí v predchádzajúcom období nepodstúpili nefrektómiu (n = 186, H = 1,403, 95 % IS (0,955; 2,061)), s východiskovou hodnotou LDH > 1,5 x ULN (n = 68, HR = 1,72, 95 % IS (0,943; 3,139)) a s vysokým rizikom MSKCC (n = 119, HR = 1,472, 95 % IS (0,937; 2,313)).

Sarkóm mäkkých tkanív (STS)

Účinnosť a bezpečnosť pazopanibu pri STS sa hodnotila v kľúčovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdii fázy III (VEG110727). Celkovo 369 pacientom s pokročilým STS bola náhodne pridelená liečba pazopanibom v dávke 800 mg jedenkrát denne alebo bolo podávané placebo. Dôležité je, že na štúdii sa mohli zúčastniť iba pacienti s vybranými histologickými podtypmi STS, a preto sa účinnosť a bezpečnosť pazopanibu môže považovať za stanovenú iba pri týchto podtypoch STS a liečba pazopanibom sa má obmedziť na takéto podtypy STS.

Nasledujúce typy tumorov boli vhodné pre štúdiu:

Fibroblastické tumory (adultný fibrosarkóm, myxofibrosarkóm, sklerotizujúci epitelooidný fibrosarkóm, malígne solitárne fibrózne tumory), takzvané fibrohistiocytárne tumory (pleomorfný malígne fibrózne histiocytóm [MFH], obrovskobunkový MFH, inflamatórny MFH), leiomyosarkóm, malígne glomusové tumory, tumory kostrových svalov (pleomorfný a alveolárny rhabdomyosarkóm), tumory cievnej sústavy (epitelooidný hemangioendotelióm, angiosarkóm), neurčito diferencované tumory (synoviálny, epitelooidný, alveolárny sarkóm mäkkých tkanív, jasnobunkový, dezmozplastický tumor z malých okrúhlych buniek, extrarenálny rabdoidný tumor, malígne mezenchymóm, tumor z perivaskulárnych epitelooidných buniek [PEComa], intimálny sarkóm), malígne tumory z buniek obalov periférnych nervov, nešpecifikované (*not otherwise specified*, NOS) nediferencované sarkómy mäkkých tkanív a iné typy sarkómu (neuvádzané ako nevhodné pre štúdiu).

Nasledujúce typy tumorov boli nevhodné pre štúdiu:

Adipocytický sarkóm (všetky podtypy), všetky rhabdomyosarkómy, ktoré neboli alveolárne ani pleomorfné, chondrosarkóm, osteosarkóm, Ewingove tumory/primitívne neuroektodermálne tumory (PNET), GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, inflamatórny myofibroblastický sarkóm, malígne mezotelióm a zmiešané mezodermálne tumory maternice.

Treba poznamenať, že pacienti s adipocytickým sarkómom boli z pivotnej štúdie fázy III vylúčení, keďže v predchádzajúcej štúdii fázy II (VEG20002) účinnosť (PFS v 12. týždni) pozorovaná pri pazopanibe podávanom pri adipocytickom sarkóme nedosiahla vopred stanovenú mieru umožňujúcu ďalšie klinické testovanie.

Ďalšie kľúčové kritériá vhodnosti pre zaradenie do štúdie VEG110727 boli: histologicky potvrdený malígne STS vysokého alebo intermediárneho stupňa a progresia ochorenia v priebehu 6 mesiacov od liečby metastatického ochorenia, alebo recidíva ochorenia v priebehu 12 mesiacov od (neo)-/adjuvantnej liečby.

Deväťdesiatosem percent (98 %) osôb bolo predtým liečených doxorubicínom, 70 % bolo predtým liečených ifosfamidom a 65 % osôb bolo pred zaradením do štúdie liečených minimálne tromi alebo viacerými chemoterapeutikami.

Pacienti boli stratifikovaní podľa faktorov výkonnostného stavu podľa WHO (WHO PS – *performance status*) (0 alebo 1) pred začatím liečby a podľa počtu línii predchádzajúcej systémovej liečby pokročilého ochorenia (0 alebo 1 oproti 2+). V každej liečebnej skupine bolo mierne vyššie percento osôb s 2+ líniami predchádzajúcej systémovej liečby pokročilého ochorenia (58 % v liečebnej skupine s placebom a 55 % v liečebnej skupine s pazopanibom) v porovnaní s 0 alebo 1 líniov predchádzajúcej systémovej liečby (42 % v liečebnej skupine s placebom a 45 % v liečebnej skupine s pazopanibom). Medián trvania sledovania osôb (definovaného ako doba od dátumu randomizácie po posledný kontakt alebo úmrtie) bol podobný v oboch liečebných skupinách (9,36 mesiaca pri placebe [rozmedzie 0,69 až 23,0 mesiacov] a 10,04 mesiaca pri pazopanibe [rozmedzie 0,2 až 24,3 mesiaca]).

Primárnym cieľom skúšania bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS hodnotené nezávislou rádiologickou analýzou); sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), celkovú mieru odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

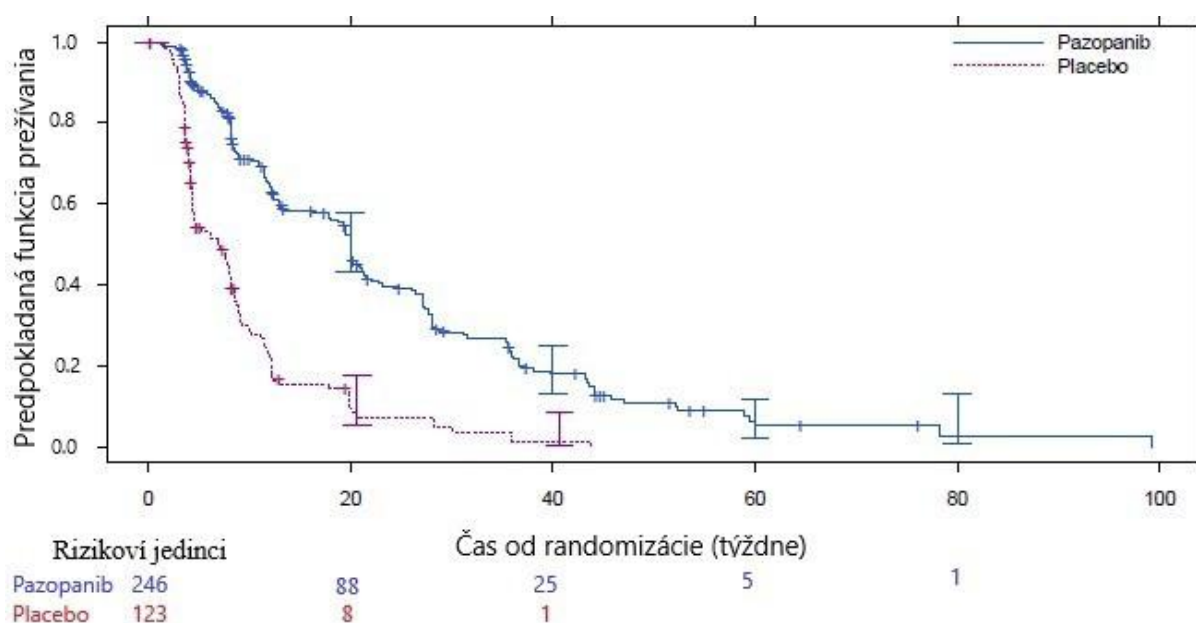
Tabuľka 6 Výsledky celkovej účinnosti pri STS podľa nezávislého hodnotenia (VEG110727)

Cieľové ukazovatele/sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (dvojstranný test)
PFS				
Celková ITT populácia	N = 246	N = 123		
Medián (týždne)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomyosarkóm	N = 109	N = 49		
Medián (týždne)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001

Podtypy synoviálneho sarkómu	N = 25	N = 13		
Medián (týždne)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Podskupiny „iných STS“	N = 112	N = 61		
Medián (týždne)	20,4	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
Celková ITT populácia	N = 246	N = 123		
Medián (mesiace)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkóm*	N = 109	N = 49		
Medián (mesiace)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Podskupiny synoviálneho sarkómu*	N = 25	N = 13		
Medián (mesiace)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Podskupiny „iných STS“*	N = 112	N = 61		
Medián (mesiace)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Odpoveď na liečbu (CR+PR)				
% (95 % IS)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Trvanie odpovede na liečbu				
Medián (týždne) (95 % IS)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = pomer rizík; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; CR = úplná odpoveď (<i>complete response</i>); PR = čiastočná odpoveď (<i>partial response</i>); OS = celkové prežívanie * Celkové prežívanie pre konkrétne histologické podskupiny STS (leiomyosarkóm, synoviálny sarkóm a „iné“ STS) treba interpretovať obozretne vzhľadom na malý počet osôb a široké intervaly spoľahlivosti				

Podobné zlepšenie PFS vyplývajúce z hodnotení vykonaných skúšajúcimi lekármi sa pozorovalo v skupine s pazopanibom v porovnaní so skupinou s placebom (v celkovej ITT populácii HR: 0,39; 95 % IS, 0,30 až 0,52, $p < 0,001$).

Graf 5 Kaplana-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia pri STS podľa nezávislej analýzy celej populácie pacientov (VEG110727)



Poznámka: Pri každej liečebnej skupine je znázornené rozmedzie 95% intervalu spoľahlivosti

V konečnej analýze OS vykonanej po objavení sa 76 % (280/369) udalostí sa medzi dvoma liečebnými skupinami nepozoroval významný rozdiel v OS (HR 0,87; 95 % IS 0,67; 1,12; $p = 0,256$).

Pediatrická populácia

Štúdia fázy I (ADV0815) s pazopanibom sa uskutočnila u 44 pediatrických pacientov s rôznymi rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi. Primárnym cieľom bolo preskúmať maximálnu tolerovanú dávku (MTD), bezpečnostný profil a farmakokinetické vlastnosti pazopanibu u detí. Medián trvania expozície v tejto štúdii bol 3 mesiace (1 – 23 mesiacov).

Štúdia fázy II (PZP034X2203) s pazopanibom sa uskutočnila u 57 pediatrických pacientov s refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane rabdomyosarkómu ($N = 12$), sarkómu mäkkých tkanív bez rabdomyosarkómu ($N = 11$), Ewingovho sarkómu/pPNET ($N = 10$), osteosarkómu ($N = 10$), neuroblastómu ($N = 8$) a hepatoblastómu ($N = 6$). Štúdia bola nekontrolovaným, otvoreným skúšaním monoterapie na stanovenie terapeutickú aktivitu pazopanibu u detí a dospievajúcich vo veku od 1 do <18 rokov. Pazopanib sa podával denne ako tableta v dávke $450 \text{ mg/m}^2/\text{dávka}$ alebo ako perorálna suspenzia v dávke $225 \text{ mg/m}^2/\text{dávka}$. Maximálna povolená denná dávka bola 800 mg pre tabletu a 400 mg pre perorálnu suspenziu. Medián trvania expozície bol 1,8 mesiaca (1 deň – 29 mesiacov).

Výsledky tejto štúdie nepreukázali žiadnu významnú protinádorovú aktivitu v príslušnej pediatrickej populácii. Pazopanib sa preto neodporúča na liečbu týchto nádorov v pediatrickej populácii (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Pazopanibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu obličky a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličky a rabdoidného tumoru obličky) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 800 mg dávky pazopanibu pacientom so solídnymi nádormi sa maximálna plazmatická koncentrácia ($C_{\max}$) v hodnote približne $19 \pm 13 \text{ } \mu\text{g/ml}$ dosiahla v mediáne pri 3,5 hodine (rozmedzie 1,0 – 11,9 hodiny) a dosiahla sa hodnota $\text{AUC}_{0-\infty}$ približne $650 \pm 500 \text{ } \mu\text{g.h/ml}$. Každodenné podávanie viedlo k 1,23- až 4-násobnému zvýšeniu AUC_{0-T} .

Pri podávaní pazopanibu v dávkach nad 800 mg nedošlo ku konzistentnému zvýšeniu hodnoty AUC alebo $C_{\max}$.

Systémová expozícia pazopanibu je zvýšená, keď sa podáva s jedlom. Podanie pazopanibu s jedlom s vysokým alebo nízkym obsahom tuku viedlo k približne 2-násobnému zvýšeniu hodnôt AUC a $C_{\max}$. Pazopanib sa má preto podávať aspoň dve hodiny po jedle alebo aspoň jednu hodinu pred jedlom (pozri časť 4.2).

Podanie 400 mg rozdrvenej tablety pazopanibu zvýšilo hodnotu $\text{AUC}_{(0-72)}$ o 46 % a hodnotu $C_{\max}$ približne 2-násobne a skrátilo $t_{\max}$ o približne 2 hodiny v porovnaní s podaním celej tablety. Tieto výsledky naznačujú, že biologická dostupnosť a rýchlosť perorálnej absorpcie pazopanibu sú zvýšené po podaní rozdrvenej tablety v porovnaní s podaním celej tablety (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Väzba pazopanibu na ľudské plazmatické bielkoviny *in vivo* bola viac ako 99 % bez závislosti od koncentrácie v rozmedzí 10 – 100 $\mu\text{g/ml}$. *In vitro* štúdie svedčia o tom, že pazopanib je substrát P-gp a BCRP.

Biotransformácia

Výsledky z *in vitro* štúdií preukázali, že metabolizmus pazopanibu je sprostredkovaný hlavne CYP3A4, pričom v menšej miere sa na ňom podieľajú CYP1A2 a CYP2C8. Štyri hlavné metabolity pazopanibu predstavujú iba 6 % expozície v plazme. Jeden z týchto metabolitov inhibuje proliferáciu VEGF-stimulovaných ľudských endotelových buniek z umbilikálnej žily s podobnou účinnosťou ako pazopanib, ďalšie metabolity sú 10- až 20-násobne menej účinné. Účinnosť pazopanibu preto závisí hlavne od expozície pôvodnej molekuly pazopanibu.

Eliminácia

Pazopanib sa vylučuje pomaly s priemerným polčasom 30,9 hodiny po podaní odporúčanej 800 mg dávky. Vylučuje sa hlavne stolicou, pričom vylučovanie obličkami predstavuje < 4 % podanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Výsledky naznačujú, že močom sa vo forme pazopanibu a jeho metabolitov vylučuje menej ako 4 % perorálne podanej dávky pazopanibu. Výsledky z populačného farmakokinetického modelovania (údaje od osôb s východiskovými hodnotami klírensu kreatinínu (CLCR) v rozmedzí od 30,8 ml/min do 150 ml/min) preukázali, že porucha funkcie obličiek pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku pazopanibu. U pacientov s klírensom kreatinínu nad 30 ml/min nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min sa odporúča opatrnosť, keďže v tejto skupine pacientov nie sú skúsenosti s podávaním pazopanibu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Mierny

Mediány hodnôt C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu v rovnovážnom stave u pacientov s miernymi abnormalitami parametrov pečene (definovanými buď ako referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt ALT akéhokoľvek stupňa alebo ako zvýšenie hodnôt bilirubínu až na 1,5-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) po podaní 800 mg jedenkrát denne sú podobné ako mediány u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri tabuľku 7). 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (pozri časť 4.2).

Stredne závažná

Maximálna tolerovaná dávka pazopanibu (MTD) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (definovanou ako zvýšenie hodnôt bilirubínu na > 1,5-násobok až 3-násobok ULN bez ohľadu na hodnotu ALT) bola 200 mg jedenkrát denne. Mediány hodnôt C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ v rovnovážnom stave dosiahnuté po podávaní 200 mg pazopanibu jedenkrát denne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene predstavovali približne 44 % (C_{max}) a 39 % ($AUC_{(0-24)}$) zodpovedajúcich hodnôt mediánov dosiahnutých po podávaní 800 mg jedenkrát denne u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri tabuľku 7).

U osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa na základe údajov o bezpečnosti a znášanlivosti má dávka pazopanibu znížiť na 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Závažná

Mediány hodnôt C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ v rovnovážnom stave dosiahnuté po podávaní 200 mg pazopanibu jedenkrát denne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene predstavovali približne 18 % (C_{max}) a 15 % ($AUC_{(0-24)}$) zodpovedajúcich hodnôt mediánov dosiahnutých po podávaní 800 mg jedenkrát denne u pacientov s normálnou funkciou pečene. Na základe zníženej expozície a obmedzenej pečeňovej rezervy sa pazopanib neodporúča pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (definovanou ako hodnota celkového bilirubínu > 3-násobok ULN bez ohľadu na akúkoľvek hladinu ALT) (pozri časť 4.2).

Tabuľka 7 Mediány farmakokinetických parametrov pazopanibu v rovnovážnom stave stanovené u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Skupina	Sledovaná dávka	C _{max} (µg/ml)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg × h/ml)	Odporúčaná dávka
Normálna funkcia pečene	800 mg OD	52,0 (17,1 – 85,7)	888,2 (345,5 – 1482)	800 mg OD
Mierna porucha funkcie pečene (PFP)	800 mg OD	33,5 (11,3 – 104,2)	774,2 (214,7 – 2034,4)	800 mg OD
Stredne závažná PFP	200 mg OD	22,2 (4,2 – 32,9)	256,8 (65,7 – 487,7)	200 mg OD
Závažná PFP	200 mg OD	9,4 (2,4 – 24,3)	130,6 (46,9 – 473,2)	Neodporúča sa

OD – jedenkrát denne

Pediatrická populácia

Po podaní pazopanibu pediatrickým pacientom v dávke 225 mg/m² (vo forme perorálnej suspenzie) boli farmakokinetické parametre (C_{max}, T_{max} a AUC) podobné tým, ktoré sa predtým hlásili u dospelých pacientov liečených 800 mg pazopanibu. Výsledky nepreukázali výrazný rozdiel medzi deťmi a dospelými v klírense pazopanibu, normalizovaného podľa povrchu tela.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil pazopanibu sa hodnotil na myšiach, potkanoch, králikoch a opiciach. V štúdiách opakovaného podávania vykonaných na hlodavcoch, účinky na rôzne tkanivá (kosti, zuby, nechtové lôžka, reprodukčné orgány, hematologické tkanivá, obličky a pankreas) zrejme súviseli s farmakologickým účinkom inhibície VEGFR a/alebo narušenia od VEGF-závislých signálnych dráh, pričom väčšina účinkov sa vyskytovala pri hladinách expozície v plazme nižších ako sú hladiny pozorované v klinickej praxi. Ďalšie zaznamenané účinky zahŕňajú úbytok telesnej hmotnosti, hnačku a/alebo morbiditu, ktoré boli buď dôsledkom lokálnych gastrointestinálnych účinkov zapríčinených vysokou lokálnou expozíciou lieku na slizniciach (pri opiciach) alebo farmakologických účinkov (pri hlodavcoch). Proliferatívne hepatálne lézie (eozinofilné ložiská a adenóm) sa pozorovali pri myších samiciach pri expozíciách 2,5-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC.

V štúdiách juvenilnej toxicity, v ktorých sa potkanom pred odstavením podávali dávky od 9. dňa po narodení až do 14. dňa po narodení, spôsobil pazopanib úmrtia a abnormálny rast/zrenie orgánov, konkrétne obličiek, pľúc, pečene a srdca, a to pri dávke predstavujúcej približne 0,1-násobok klinickej expozície u dospelých ľudí na základe AUC. Keď sa potkanom po odstavení podávali dávky od 21. dňa po narodení po 62. deň po narodení, toxikologické nálezy boli podobné ako pri dospelých potkanoch pri porovnateľných expozíciách. Ľudskí pediatrickí pacienti sú vystavení zvýšenému riziku účinkov na kosti a zuby v porovnaní s dospelými, keďže tieto zmeny, vrátane inhibície rastu (skrátene končatiny), krehkých kostí a remodelácie zubov, boli prítomné pri juvenilných potkanoch pri dávke ≥ 10 mg/kg/deň (rovnajúcej sa približne 0,1- až 0,2-násobku klinickej expozície u dospelých ľudí na základe AUC) (pozri časť 4.4).

Účinky na reprodukčný systém, fertilitu a teratogénne účinky

Pazopanib bol preukázateľne embryotoxický a teratogénny, keď sa podával potkanom a králikom pri expozíciách viac než 300-násobne nižších ako je expozícia u ľudí (na základe AUC). Účinky zahŕňali zníženú samičiu fertilitu, zvýšené predimplantačné a postimplantačné straty, skorú resorpciu embrya/plodu, smrť embrya, zníženú telesnú hmotnosť plodu a kardiovaskulárnu malformáciu. Pri hlodavcoch sa tiež zaznamenalo zníženie počtu žltých teliesok, zvýšenie počtu cýst a atrofia vaječníkov. V štúdiu fertility potkaních samcov sa nezistil žiadny účinok na párenie alebo fertilitu, ale pri expozíciách 0,3-násobne vyšších ako je expozícia u ľudí na základe AUC sa zaznamenala znížená hmotnosť semenníkov a nadsemenníkov spolu so zníženou tvorbou spermií, zníženou motilitou spermií a zníženou koncentráciou spermií v nadsemeníkoch a v semenníkoch.

Genotoxicita

Pazopanib nespôsobil genetické poškodenie, keď sa testoval v testoch genotoxicity (Amesov test, test chromozómových aberácií v ľudských periférnych lymfocytoch a *in vivo* mikronukleárny test na potkanoch). Syntetický medziprodukt vznikajúci pri výrobe pazopanibu, ktorý je v malom množstve obsiahnutý aj v konečnom liečive, nebol mutagénny v Amesovom teste, ale bol genotoxický v teste na bunkách myšieho lymfómu a v *in vivo* mikronukleárnom teste na myšiach.

Karcinogenita

V dvojročných testoch karcinogenity s pazopanibom sa pozorovalo zvýšenie počtu pečenných adenómov u myši a duodenálnych adenokarcinómov u potkanov. Vzhľadom na patogenézu špecifickú pre hlodavcov a mechanizmus týchto nálezov sa neusudzuje, že by predstavovali zvýšené riziko karcinogenity pre pacientov užívajúcich pazopanib.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Pazopanib Pharmagen 200 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

stearát horečnatý (E470b)
celulóza PH-101, mikrokryštalická (E460)
povidón (K 30) (E1201)
karboxymetlyškrob A, sodná soľ

Obal tablety (Opadry ružová 13B540026)

hypromelóza 2910 (E464)
červený oxid železitý (E 172)
makrogol 400 (E1521)
polysorbát 80 (E433)
oxid titaničitý (E 171)

Pazopanib Pharmagen 400 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

stearát horečnatý (E470b)
celulóza PH-101, mikrokryštalická (E460)
povidón (K 30) (E1201)
karboxymetlyškrob A, sodná soľ

Obal tablety (Opadry biela 13B58802)

hypromelóza 2910 (E464)
makrogol 400 (E1521)
polysorbát 80 (E433)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pazopanib Pharmagen 200 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre alebo biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (*white high density polyethylene*, HDPE) s bielym polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúce po 30 alebo 90 tabliet.

Pazopanib Pharmagen 400 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC-hliníkové blistre alebo biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bielym polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúce po 30 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pharmagen CZ s.r.o, Reinerova 1712/9, 163 00 Praha 6 - Řepy, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

44/0212/26-S

44/0213/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026