

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pazopanib Zentiva 200 mg

Pazopanib Zentiva 400 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pazopanib Zentiva 200 mg filmom obalené tablety:

Každá tableta obsahuje pazopaníbium-chlorid zodpovedajúci 200 mg pazopanibu.

Pazopanib Zentiva 400 mg filmom obalené tablety:

Každá tableta obsahuje pazopaníbium-chlorid zodpovedajúci 400 mg pazopanibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Pazopanib Zentiva 200 mg filmom obalené tablety:

Ružová filmom obalená tableta v tvare kapsuly s vyrazeným „200“ na jednej strane, s rozmermi približne 14 mm x 6 mm.

Pazopanib Zentiva 400 mg filmom obalené tablety:

Biela filmom obalená tableta v tvare kapsuly s vyrazeným „400“ na jednej strane, s rozmermi približne 18 mm x 7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Pazopanib Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 (znižovať alebo zvyšovať) postupným znižovaním alebo zvyšovaním o 200 mg prírastky, a to na základe individuálnej znášateľnosti 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 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 jedincami vo veku aspoň 65 rokov a mladšími jedincami 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 vyšetrenie funkcie pečene, aby sa stanovilo, či majú poruchu funkcie pečene (pozri časť 4.4). Pacientom s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania znášateľnosti. 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 ťažkou 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 s ťažkou 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 Zentiva 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**

Precitlivosť 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 ľahkou alebo stredne ťažkou 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 ťažkou 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 s ťažkou 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 týždenne, pokiaľ sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na východiskové hodnoty.
Zvýšenie hodnôt transamináz na > 8-násobok ULN	Prerušte liečbu pazopanibom, pokiaľ sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity 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 týždenne 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	Liečbu pazopanibom natrvalo ukončíte.

na >3-násobok ULN súčasne so zvýšením hodnôt bilirubínu na >2-násobok ULN	Pacienti majú byť sledovaní, pokiaľ sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na východiskové hodnoty. Pazopanib je inhibitor UGT1A1. U pacientov s Gilbertovým syndrómom sa môže vyskytnúť mierna, nepriama (nekonjugovaná) hyperbilirubinémia. Pri liečbe pacientov, ktorí majú len miernu nepriamu hyperbilirubinémiu a u ktorých je preukázaný Gilbertov syndróm alebo je naň podozrenie a súčasne je ALT > 3-násobok ULN, sa má postupovať 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  $\geq 150$  mm Hg alebo diastolický krvný tlak  $\geq 100$  mm Hg) 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 opätovné začatie liečby nižšou dávkou na základe klinického posúdenia) (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 posteriórnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)/syndróm reverzibilnej posteriórnej 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 zlyhanie

U pacientov s už existujúcou srdcovou dysfunkciou sa majú riziká a prínosy liečby pazopanibom zvažovať pred začatím liečby. Bezpečnosť a farmakokinetika pazopanibu neboli sledované u pacientov so stredne závažným až závažným srdcovým zlyhaním 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 zníženou EFLK (pozri časť 4.8). V randomizovanej klinickej štúdii, porovnávajúcej pazopanib a sunitinib pri RCC (VEG108844) sa u jedincov vykonalo meranie EFLK pred začiatkom liečby a v období sledovania. Dysfunkcia myokardu sa vyskytla u 13 % (47/362) jedincov v skupine s pazopanibom v porovnaní s 11 % (42/369) jedincov v skupine so sunitinibom. Kongestívne srdcové zlyhanie sa pozorovalo u 0,5 % jedincov v každej liečebnej skupine. V štúdii fázy III, VEG110727, zameranej na STS bolo kongestívne srdcové zlyhanie hlásené u 3 z 240 jedincov (1 %). Pokles hodnoty

EFLK u jedincov, 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 jedincov v skupine s pazopanibom súčasnú 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 jedincov, bolo liečených antracyklínom. Predchádzajúca liečba antracyklínom môže byť rizikovým faktorom vzniku srdcovej dysfunkcie.

#### Výsledok

U 4 z 15 jedincov došlo k úplnej úprave hodnoty EFLK (do 5 % oproti hodnote pred začatím liečby) a u 5 došlo k čiastočnej úprave hodnoty EFLK (v rámci rozpätia referenčných hodnôt, ale o > 5 % pod hodnotu pred začatím liečby). U jedného jedinca nedošlo k úprave hodnoty EFLK a u ďalších 5 jedincov 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 zlyhania. 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 cievnnej 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 vymiznutie 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 prekonalí hemoptyzu, cerebrálne krvácanie alebo klinicky významné gastrointestinálne (GI) krvácanie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s významným rizikom krvácania.

#### Aneurizmy 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 aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby pazopanibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma 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 cievného 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 fatálnych 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 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 dozrievanie 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 zväziť 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-glukuronyltransferázy 1A1 (UGT1A1) (napr. s irinotekánom) je potrebná opatnosť, 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.

### Inhibitory 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) 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  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) 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 itrakonazolom, klaritromycínom, atazanavirom, indinavirom, nefazodónom, nelfinavirom, ritonaviro, sakvinavirom, telitromycínom, vorikonazolom) môže zvýšiť koncentrácie pazopanibu. Grapefruitová šťava obsahuje inhibítora 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 centrálného 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 rifampín, 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 ľudskeho CYP3A4 sa preukázala v *in vitro* teste ľudskeho 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



omeprazol (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 dextrofánu v moči po perorálnom podaní dextrometorfánu (skúšobný substrát CYP2D6). Súbežné podanie pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne a paklitaxelu v dávke 80 mg/m<sup>2</sup> (substrát CYP3A4 a CYP2C8) raz týždenne viedlo k priemerne 26 % zvýšeniu AUC a 31 % zvýšeniu  $C_{max}$ , paklitaxelu.

Na základe *in vitro* hodnôt  $IC_{50}$  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 inhibítor enzýmu uridín-difosfát-glukuronozyltransferázy 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/m<sup>2</sup> a irinotekánom v dávke 150 mg/m<sup>2</sup> viedlo približne k 20 % zvýšeniu systémovej expozície SN-38. Pazopanib môže mať väčší vplyv na dispozíciu 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 dispozíciu 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 meta-analýzy 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 bez jedla večer súbežne s PPI. Ak je súbežné podanie antagonistu H<sub>2</sub>-receptora medicínsky nevyhnutné, pazopanib sa má užívať bez jedla aspoň 2 hodiny pred podaním dávky antagonistu H<sub>2</sub>-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 H<sub>2</sub>-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.

Ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť, aby počas liečby a počas najmenej 2 týždňov po poslednej dávke pazopanibu, používali účinnú antikoncepciu a aby sa počas liečby pazopanibom vyhlí 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 nožnej 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 materského mlieka. Nie sú žiadne údaje o vylučovaní pazopanibu do mlieka u zvierat. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má počas liečby pazopanibom ukončiť.

### 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 Zentiva 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 pivotného skúšania RCC (VEG105192, n = 290), z predĺženej štúdie (VEG107769, n = 71), z podporného skúšania 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 = 1149) u jedincov s RCC (pozri časť 5.1).

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

Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie zistené v skúšaniach 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 pľúčne, gastrointestinálne a cerebrálne krvácanie, pričom všetky tieto nežiaduce reakcie boli hlásené u < 1 % liečených pacientov. Ďalšie významné závažné nežiaduce reakcie zistené v skúšaniach STS zahŕňali venózne tromboembolické príhody, dysfunkciu ľavej komory a pneumotorax.

Smrteľné prípady s možnou súvislosťou s liečbou pazopanibom zahŕňali gastrointestinálne krvácanie, pľúčne 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 skúšaniach 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 jedincov s RCC a u jedincov 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); 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 skúšaní 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 = 1149) alebo počas obdobia po uvedení lieku na trh**

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcie (s neutropéniou alebo bez nej)†	neznáme	neznáme	neznáme
	Menej časté	Infekcia d'asien	1 (<1%)	0	0
		Infekčná peritonitída	1 (<1%)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Bolesť v mieste nádoru	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leukopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Menej časté	Polycytémia	6 (0,03%)	1	0
	Zriedkavé	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej	neznáme	neznáme	neznáme

		trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu)†			
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Časté	Hypotyreóza	83 (7%)	1 (<1%)	0
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla <sup>e</sup>	317 (28%)	14 (1%)	0
	Časté	Hypofosfatémia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Dehydratácia	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	10 (<1%)	0	0
Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru*	neznáme	neznáme	neznáme	
<b>Psychické poruchy</b>	Časté	Insomnia	30 (3%)	0	0
<b>Poruchy nervového systému</b>	Veľmi časté	Dysgeúzia <sup>c</sup>	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Bolesť hlavy	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Časté	Závraty	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargia	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestézia	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Periférna senzorická neuropatia	17 (1%)	0	0
	Menej časté	Hypestézia	8 (<1%)	0	0
		Tranzitórny ischemický atak	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolencia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Cievna mozgová príhoda	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
			Ischemická cievna mozgová príhoda	2 (<1%)	0
Zriedkavé	Syndróm reverzibilnej Posteriórnej encefalopatie/syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie†	neznáme	neznáme	neznáme	
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Rozmazané videnie	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Menej časté	Odlúpenie sietnice†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Natrhnutie sietnice†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Zmena farby mihalníc	4 (<1%)	0	0
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Menej časté	Bradykardia	6 (<1%)	0	0
		Infarkt myokardu	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Srdcová dysfunkcia <sup>f</sup>	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ischémia myokardu	3 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Poruchy ciev</b>	Veľmi časté	Hypertenzia	473 (41%)	115 (10%)	(<1%)
	Časté	Návaly tepla	16 (1%)	0	0
		Venózna tromboembolická príhoda <sup>g</sup>	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Sčervenanie tváre	12 (1%)	0	0
	Menej časté	Hypertenzná kríza	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Krvácanie	1 (<1%)	0	0
Zriedkavé	Aneuryzmy a arteriálne disekcie†	neznáme	neznáme	neznáme	

<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Časté	Epistaxa	50 (4%)	1 (<1%)	0	
		Dysfónia	48 (4%)	0	0	
		Dyspnoe	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)	
		Hemoptýza	15 (1%)	1 (<1%)	0	
	Menej časté	Rinorea	8 (<1%)	0	0	
		Plúcne krvácanie	2 (<1%)	0	0	
		Pneumotorax	1 (<1%)	0	0	
Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída†	neznáme	neznáme	neznáme		
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Veľmi časté	Hnačka	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)	
		Nauzea	386 (34%)	14 (1%)	0	
		Vracanie	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)	
		Bolesť brucha <sup>a</sup>	139 (12%)	15 (1%)	0	
	Časté	Stomatitída	96 (8%)	4 (<1%)	0	
		Dyspepsia	83 (7%)	2 (<1%)	0	
		Flatulencia	43 (4%)	0	0	
		Abdominálna distenzia	36 (3%)	2 (<1%)	0	
		Vriedky v ústnej dutine	28 (2%)	3 (<1%)	0	
		Suchosť v ústach	27 (2%)	0	0	
	Menej časté	Pankreatitída	8 (<1%)	4 (<1%)	0	
		Rektálne krvácanie	8 (<1%)	2 (<1%)	0	
		Hematochézia	6 (<1%)	0	0	
		Gastrointestinálne krvácanie	4 (<1%)	2 (<1%)	0	
		Meléna	4 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Častá stolica	3 (<1%)	0	0	
		Krvácanie z anusu	2 (<1%)	0	0	
		Perforácia hrubého čreva	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Krvácanie v ústnej dutine	2 (<1%)	0	0	
		Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Enterokutánna fistula	1 (<1%)	0	0	
		Hemateméza	1 (<1%)	0	0	
		Hemoroidálne krvácanie	1 (<1%)	0	0	
		Perforácia ilea	1 (<1%)	0	1 (<1%)	
		Ezofageálne krvácanie	1 (<1%)	0	0	
		Retroperitoneálne krvácanie	1 (<1%)	0	0	
	<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	Časté	Hyperbilirubinémia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
			Porucha funkcie pečene	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
			Hepatotoxicita	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
		Menej časté	Žltáčka	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Poškodenie pečene vyvolané liekom			2 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Zlyhanie pečene†	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	404 (35%)	1 (<1%)	0	
		Syndróm palmárno-plantárnej	206 (18%)	39 (3%)	0	

		erytrodyzestézie			
		Alopécia	130 (11%)	0	0
		Vyrážka	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Časté	Hypopigmentácia kože	52 (5%)	0	0
		Suchosť kože	50 (4%)	0	0
		Pruritus	29 (3%)	0	0
		Erytém	25 (2%)	0	0
		Depigmentácia kože	20 (2%)	0	0
		Hyperhidróza	17 (1%)	0	0
	Menej časté	Porucha nechťov	11 (<1%)	0	0
		Odlupovanie kože	10 (<1%)	0	0
		Reakcia z fotosenzitivity	7 (<1%)	0	0
		Erytematózna vyrážka	6 (<1%)	0	0
		Porucha kože	5 (<1%)	0	0
		Makulárna vyrážka	4 (<1%)	0	0
		Pruritická vyrážka	3 (<1%)	0	0
		Vezikulárna vyrážka	3 (<1%)	0	0
		Generalizovaný pruritus	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Generalizovaná vyrážka	2 (<1%)	0	0
		Papulózna vyrážka	2 (<1%)	0	0
		Plantárny erytém	1 (<1%)	0	0
		Kožný vred†	neznáme	neznáme	neznáme
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté	Artralgia	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Myalgia	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Svalové spazmy	25 (2%)	0	0
	Menej časté	Bolesť kostrovej a svalovej sústavy	9 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Veľmi časté	Proteinúria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Menej časté	Krvácanie v močových cestách	1 (<1%)	0	0
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Menej časté	Menorágia	3 (<1%)	0	0
		Vaginálne krvácanie	3 (<1%)	0	0
		Metrorágia	1 (<1%)	0	0
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Veľmi časté	Únava	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Časté	Zápal slizníc	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asténia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edém <sup>b</sup>	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Bolesť na hrudníku	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Menej časté	Triáška	4 (<1%)	0	0
Porucha slizníc		1 (<1%)	0	0	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínamino-transferázy	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Časté	Zníženie telesnej hmotnosti	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Zvýšená hladina	55 (5%)	3 (<1%)	0

		kreatinínu v krvi			
		Zvýšená hladina lipázy	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Znížený počet bielych krviniek <sup>d</sup>	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	36 (3%)	0	0
		Zvýšená hladina amylázy	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Zvýšený krvný tlak	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Zvýšená hladina močoviny v krvi	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Menej časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Znížená hladina glukózy v krvi	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Zvýšená hladina transamináz	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení štítnej žľazy	3 (<1%)	0	0
		Zvýšený diastolický krvný tlak	2 (<1%)	0	0
		Zvýšený systolický krvný tlak	1 (<1%)	0	0
<p>† 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).</p> <p>* Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené iba počas obdobia po uvedení lieku na trh. Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov.</p> <p>Bolí skombinované nasledujúce termíny:</p> <p><sup>a</sup> Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha</p> <p><sup>b</sup> Edém, periférny edém, edém oka, lokalizovaný edém a edém tváre</p> <p><sup>c</sup> Dysgeúzia, ageúzia a hypogeúzia</p> <p><sup>d</sup> Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov a znížený počet leukocytov</p> <p><sup>e</sup> Znížená chuť do jedla a anorexia</p> <p><sup>f</sup> Srdcová dysfunkcia, dysfunkcia ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívna kardiomyopatia</p> <p><sup>g</sup> Venózna tromboembolická príhoda, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza</p>					

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

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti (%)	3. stupňa závažnosti (%)	4. stupňa závažnosti (%)
<b>Infekcie a nákazy</b>	Časté	Infekcia d'asien	4 (1%)	0	0
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	Veľmi časté	Bolesť v mieste nádoru	121 (32%)	32 (8%)	0
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému<sup>f</sup></b>	Veľmi časté	Leukopénia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocytopénia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropénia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Menej časté	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremického syndrómu)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Časté	Hypotyreóza	18 (5%)	0	0
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hypoalbuminémia <sup>f</sup>	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Časté	Dehydratácia	4 (1%)	2 (1%)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	1 (<1%)	0	0
	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru*	neznáme	neznáme	neznáme
<b>Psychické poruchy</b>	Časté	Insomnia	5 (1%)	1 (<1%)	0
<b>Poruchy nervového systému</b>	Veľmi časté	Dysgeúzia <sup>c</sup>	79 (21%)	0	0
		Bolesť hlavy	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Časté	Periférna senzorická neuropatia	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Závraty	15 (4%)	0	0
	Menej časté	Somnolencia	3 (<1%)	0	0
		Parestézia	1 (<1%)	0	0
		Mozgový infarkt	1 (<1%)	0	1 (<1%)
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Rozmazané videnie	15 (4%)	0	0
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Časté	Srdcová dysfunkcia <sup>g</sup>	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Dysfunkcia ľavej komory	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradykardia	4 (1%)	0	0
	Menej časté	Infarkt myokardu	1 (<1%)	0	0
<b>Poruchy ciev</b>	Veľmi časté	Hypertenzia	152 (40%)	26 (7%)	0
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda <sup>d</sup>	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Návaly tepla	12 (3%)	0	0
		Sčervenanie tváre	4 (1%)	0	0
	Menej časté	Krvácanie	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Zriedkavé	Aneurizmy a arteriálne disekcie	neznáme	neznáme	neznáme



<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Časté	Epistaxa	22 (6%)	0	0
		Dysfónia	20 (5%)	0	0
		Dyspnoe	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Kašeľ	12 (3%)	0	0
		Pneumotorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Štikútka	4 (1%)	0	0
		Plúcne krvácanie	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Menej časté	Orofaryngálna bolesť	3 (<1%)	0	0
		Krvácanie z priedušiek	2 (<1%)	0	0
		Rinorea	1 (<1%)	0	0
Hemoptýza		1 (<1%)	0	0	
Zriedkavé	Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída†	neznáme	neznáme	neznáme	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Veľmi časté	Hnačka	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nauzea	167 (44%)	8 (2%)	0
		Vracanie	96 (25%)	7 (2%)	0
		Bolesť brucha <sup>a</sup>	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatitída	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Časté	Abdominálna distenzia	16 (4%)	2 (1%)	0
		Suchosť v ústach	14 (4%)	0	0
		Dyspepsia	12 (3%)	0	0
		Krvácanie v ústnej dutine	5 (1%)	0	0
		Flatulencia	5 (1%)	0	0
		Krvácanie z anusu	4 (1%)	0	0
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	2 (<1%)	0	0
		Rektálne krvácanie	2 (<1%)	0	0
		Enterokutánna fistula	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Krvácanie do žalúdka	1 (<1%)	0	0
		Meléna	2 (<1%)	0	0
		Ezofagálne krvácanie	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonitída	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoneálne krvácanie	1 (<1%)	0	0
		Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Perforácia ilea	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	Menej časté	Porucha funkcie pečene	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Neznáme	Zlyhanie pečene*	neznáme	neznáme	neznáme
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	93 (24%)	0	0
		Hypopigmentácia kože	80 (21%)	0	0
		Exfoliatívna vyrážka	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Časté	Alopécia	30 (8%)	0	0
		Porucha kože <sup>c</sup>	26 (7%)	4 (1%)	0
		Suchosť kože	21 (5%)	0	0
		Hyperhidróza	18 (5%)	0	0
		Porucha nechtov	13 (3%)	0	0
		Pruritus	11 (3%)	0	0
		Erytém	4 (1%)	0	0
	Menej časté	Vriedky na koži	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Vyrážka	1 (<1%)	0	0
		Papulózna vyrážka	1 (<1%)	0	0

		Reakcia z fotosenzitivity	1 (<1%)	0	0
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	2 (<1%)	0	0
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté	Boleť kostrovej a svalovej sústavy	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Myalgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Svalové kŕče	8 (2%)	0	0
	Menej časté	Artralgia	2 (<1%)	0	0
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Menej časté	Proteinúria	2 (<1%)	0	0
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Menej časté	Vaginálne krvácanie	3 (<1%)	0	0
		Menorágia	1 (<1%)	0	0
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Veľmi časté	Únava	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Časté	Edém <sup>b</sup>	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Boleť na hrudníku	12 (3%)	4 (1%)	0
		Triaška	10 (3%)	0	0
	Menej časté	Zápal sliznic <sup>e</sup>	1 (<1%)	0	0
Asténia		1 (<1%)	0	0	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia<sup>h</sup></b>	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti	86 (23%)	5 (1%)	0
	Časté	Abnormálne výsledky vyšetrenia ucha, nosa a hrdla <sup>e</sup>	29 (8%)	4 (1%)	0
		Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Abnormálna hladina cholesterolu v krvi	6 (2%)	0	0
		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Menej časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	2 (<1%)	0	0
		Aspartátaminotransferáza	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanínaminotransferáza	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Znížený počet krvných doštičiek	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† 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:

<sup>a</sup> Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a gastrointestinálna bolesť

<sup>b</sup> Edém, periférny edém a edém očných viečok

<sup>c</sup> Vo väčšine týchto prípadov išlo o syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie

<sup>d</sup> Venózne tromboembolické príhody - zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu a trombózu

<sup>e</sup> Väčšina týchto prípadov popisuje mukozitídu

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> Prípady srdcovej dysfunkcie - zahŕňajú dysfunkciu ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívnu kardiomyopatiu

<sup>h</sup> 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

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol podobný profilu hlásenému pri pazopanibe u dospelých v schválených indikáciách na základe údajov od 44 pediatrických pacientov zo štúdie fázy I ADVL0815 a 57 pediatrických pacientov zo štúdie fázy II PZP034X2203 (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, mnohocieľový tyrozínkinázový inhibítor (TKI) receptorov 1, 2 a 3 pre vaskulárny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR), receptorov  $\alpha$  a  $\beta$  trombocytového rastového faktora (platelet-derived growth factor, PDGFR) a receptora faktora kmeňových buniek (c-KIT) s hodnotami  $IC_{50}$  10, 30, 47, 71, 84 a 74 nmol/l v tomto poradí. V predklinických experimentoch pazopanib v závislosti od dávky inhiboval v bunkách ligandom indukovanú autofosforyláciu receptora 2 pre VEGFR, receptora c-Kit a receptora  $\beta$  PDGFR. V podmienkach *in vivo* pazopanib inhiboval VEGF-indukovanú fosforyláciu receptora 2 pre VEGFR v myších pľúcach, angiogénezu pri rôznych zvieracích modeloch a rast xenoštepov viacerých typov ľudských nádorov u myši.

### Farmakogenomika

Vo farmakogenetickej meta-analýze údajov z 31 klinických skúšaní s pazopanibom, podávaným buď v monoterapii alebo v kombinácii s inými liekmi, sa zvýšenie ALT > 5 x 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 2235 (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, placebo kontrolovanej, multicentrickej štúdii. 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. Primárny cieľ štúdie bol vyhodnotiť a porovnať dve liečebné skupiny s ohľadom na prežívanie bez progresie ochorenia (*progression-free survival*, PFS) a hlavným sekundárnym cieľom bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS). Ďalšími parametrami bolo hodnotenie výskytu celkovej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

Z celkového počtu 435 pacientov v tejto štúdii bolo 233 pacientov bez predchádzajúcej liečby a 202 podstupovalo druhú líniu liečby po absolvovaní jednej predchádzajúcej liečby založenej na IL-2 alebo INF $\alpha$ . Výkonnostný stav (ECOG) bol v skupine s pazopanibom a v skupine s placebo 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 pacientov po predchádzajúcej liečbe cytokínmi (53 % a 47 % v skupine s pazopanibom, 54 % a 46 % v skupine s placebo). 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 placebo) a/alebo rádioterapiu (22 % v skupine s pazopanibom a 15 % v skupine s placebo).

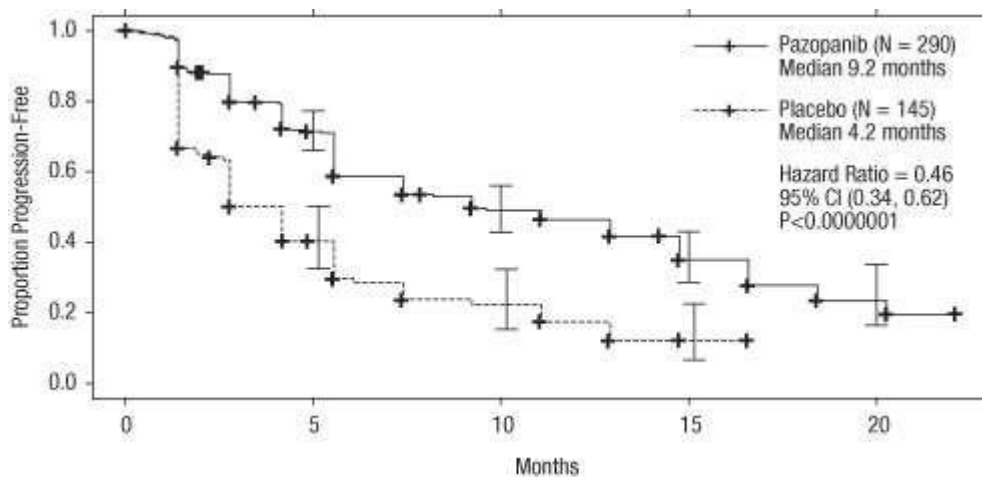
Primárna analýza primárneho cieľa PFS je založená na hodnotení ochorenia prostredníctvom nezávislej rádiologickej analýzy v celej sledovanej populácii (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi).

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

<b>Cieľové ukazovatele/Sledovaná populácia</b>	<b>Pazopanib</b>	<b>Placebo</b>	<b>HR (95% IS)</b>	<b>P-hodnota (jednostranný test)</b>
<b>PFS</b>				

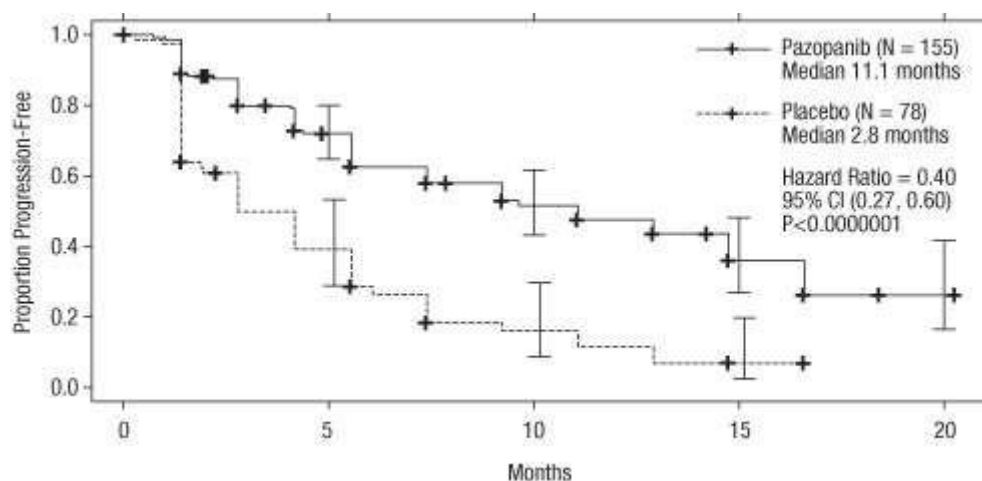
Celková* ITT populácia Medián (mesiace)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
<b>Miera odpovede na liečbu</b> % (95% IS, interval spoľahlivosti)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = pomer rizík (hazard ratio); ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival). * - pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.				

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



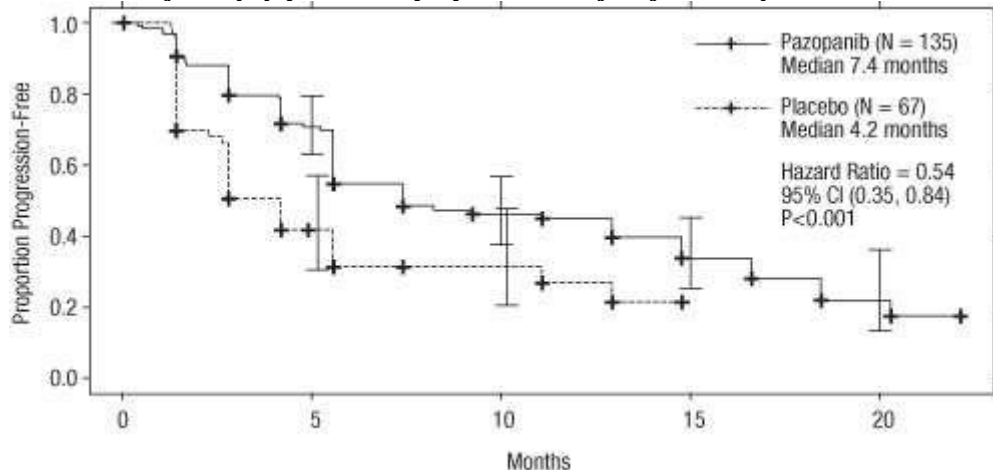
os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez progresie ochorenia, Pazopanib (N = 290) Medián 9,2 mesiaca; Placebo (N = 145) Medián 4,2 mesiaca; Pomer rizík = 0,46, 95% IS (0,34; 0,62), P < 0,0000001

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



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez 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 progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy pacientov po predchádzajúcej liečbe cytokínmi (VEG105192)**



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez progresie ochorenia, Pazopanib (N = 135) Medián 7,4 mesiaca; Placebo (N = 67) Medián 4,2 mesiaca; Pomer rizik = 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 6 - 8 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).

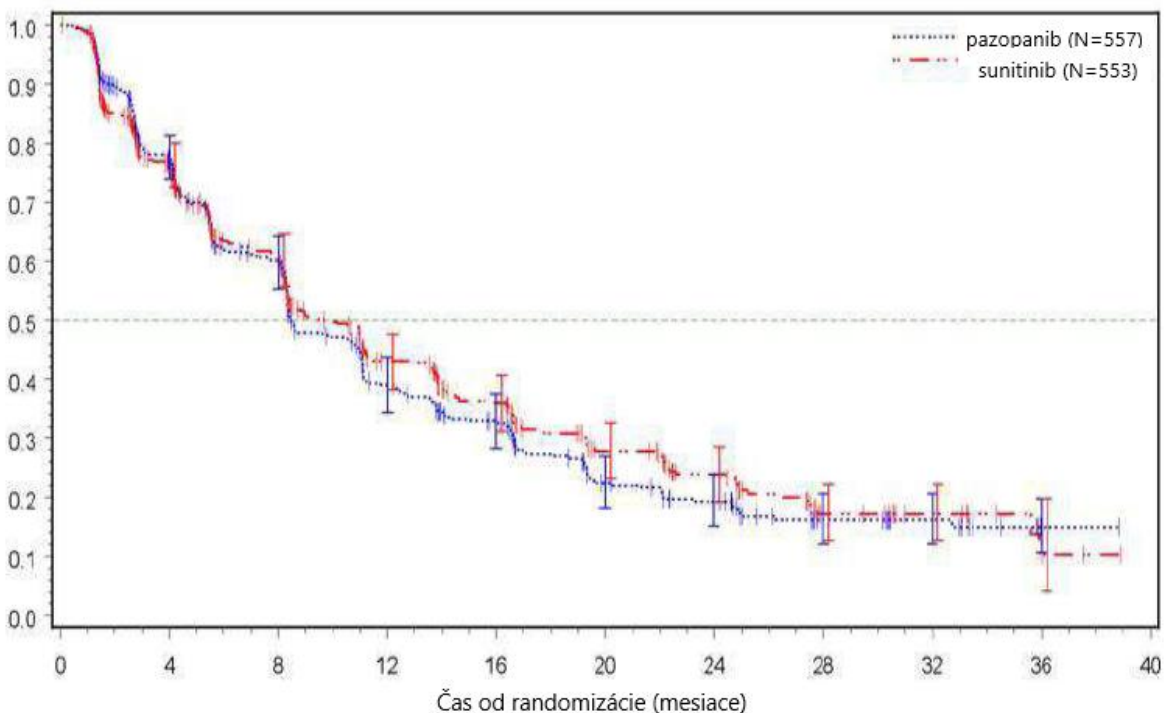
V štúdií VEG108844 bola pacientom (N = 1 110) s lokálne pokročilým a/alebo metastatickým RCC, ktorí v predchádzajúcom období nepodstúpili systémovú liečbu, náhodne pridelená buď liečba pazopanibom v dávke 800 mg pravidelne jedenkrát denne alebo liečba sunitinibom v dávke 50 mg jedenkrát denne v 6-týždňových 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 prvotnej 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 rizik 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	Sunitinib N = 553	HR (95% IS)
<b>PFS</b>			
Celkové			
Medián (mesiace) (95% IS)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
<b>Celkové prežívanie</b>			
Medián (mesiace) (95% IS)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 <sup>a</sup> (0,786; 1,065)
HR = pomer rizík; PFS = prežívanie bez progresie ochorenia; <sup>a</sup> P hodnota = 0,245 (2-stranný test)			

**Graf 4 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez 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 hazard ratio v hodnote 1. V troch najmenších z týchto 20 podskupín prekročil bodový odhad hazard ratio 1,25; t.j. u jedincov, ktorí v predchádzajúcom období nepodstúpili nefrektómiu (n = 186, HR = 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 nízkym 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 pivotnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní 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 štúdiu 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 epiteloidný fibrosarkóm, malígne solitárne fibrózne tumory), takzvané fibrohistiocytárne tumory (pleomorfný malígny fibrózny histiocytóm [MFH], obrovskobunkový MFH, inflamatórny MFH), leiomyosarkóm, malígne glomusové tumory, tumory kostrových svalov (pleomorfný a alveolárny rabdomyosarkóm), tumory cievnej sústavy (epiteloidný hemangioendotelióm, angiosarkóm), neurčito diferencované tumory (synoviálny sarkóm, epiteloidný sarkóm, alveolárny sarkóm mäkkých častí, jasnobunkový sarkóm, dezmozplastický sarkóm z malých okrúhlych buniek, extrarenálny rabdoidný tumor, malígny mezenchymóm, tumor z perivaskulárnych epiteloidných buniek (PEComa), intimálny sarkóm), malígne tumory z buniek obalov periférnych nervov, nešpecifikované (NOS) nediferencované sarkómy mäkkých tkanív a iné typy sarkómu (neuvedené ako nevhodné pre štúdiu).

Nasledujúce typy tumorov boli nevhodné pre štúdiu:

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

Treba poznamenať, že pacienti s adipocytickým sarkómom boli z pivotnej štúdie fázy III vylúčení, keďže v prípravnej štúdií 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 malígny 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 %) jedincov bolo predtým liečených doxorubicínom, 70 % bolo predtým liečených ifosfamidom a 65 % jedincov 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 jedincov 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 líniou predchádzajúcej systémovej liečby (42 % v liečebnej skupine s placebom a 45 % v liečebnej skupine s pazopanibom). Medián trvania sledovania jedincov (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 progresie ochorenia (PFS hodnotené nezávislou rádiologickou analýzou); sekundárne ciele zahŕňali celkové prežívanie (OS), výskyt celkovej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

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

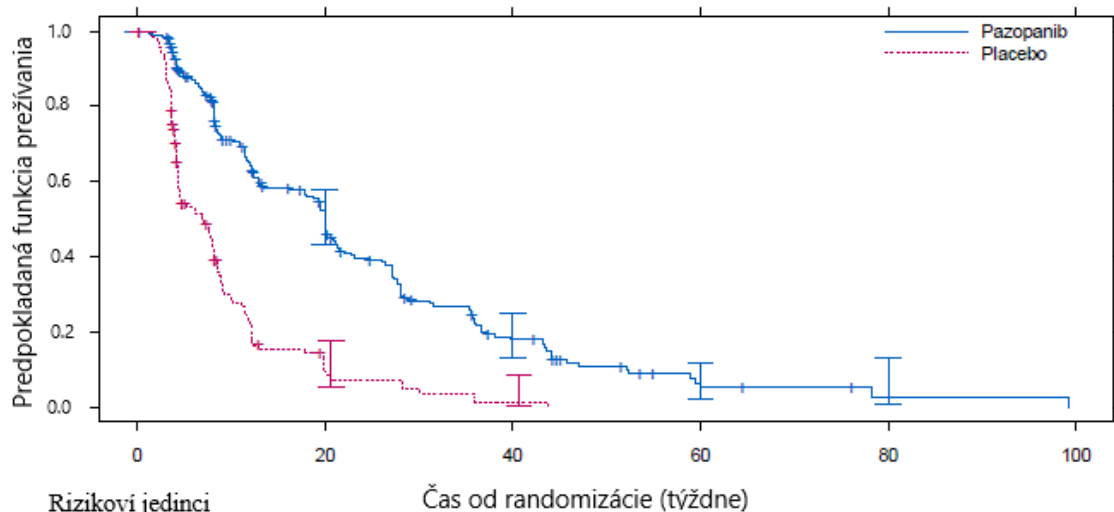
Cieľové ukazovatele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95% IS)	P hodnota (dvojstranný test)
<b>PFS</b>				
Celková ITT populácia	N = 246	N = 123		
Medián (týždne)	20,0	7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomyosarkóm	N = 109	N = 49		
Medián (týždne)	20,1	8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001



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

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 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez 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 (ADVL0815) 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 dospelých vo veku od 1 do <18 rokov. Pazopanib sa podával denne ako tableta v dávke 450 mg/m<sup>2</sup>/dávka alebo ako perorálna suspenzia v dávke 225 mg/m<sup>2</sup>/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 referenčným liekom obsahujúcim pazopanib 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  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  dosiahla v priemere po 3,5 hodine (rozmedzie 1,0 - 11,9 hodiny) a dosiahla sa hodnota  $AUC_{0-\infty}$  približne  $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$ .

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  $AUC_{(0-72)}$  o 46 % a hodnotu  $C_{max}$  približne 2-násobne a predĺžilo  $t_{max}$  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 než 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 molekule 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 vylučujú menej než 4 % perorálne podanej dávky pazopanibu. Výsledky z populačného farmakokinetického modelovania (údaje od jedincov s predliečebnými 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

##### Lahká

Priemerné hodnoty  $C_{max}$  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 priemerné hodnoty 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 ťažká

Maximálna tolerovaná dávka pazopanibu (MTD) u pacientov so stredne ťažkou 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. Priemerné hodnoty  $C_{max}$  a  $AUC_{(0-24)}$  v rovnovážnom stave dosiahnuté po podávaní 200 mg pazopanibu jedenkrát denne u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene predstavovali približne 44 % ( $C_{max}$ ) a 39 % ( $AUC_{(0-24)}$ ) zodpovedajúcich priemerných hodnôt dosiahnutých po podávaní 800 mg jedenkrát denne u pacientov s normálnou funkciou pečene (pozri Tabuľku 7).

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

#### Ťažká

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

**Tabuľka 7 Priemerné farmakokinetické parametre pazopanibu v rovnovážnom stave stanovené u pacientov s poruchou funkcie pečene.**

Skupina	Sledovaná dávka	$C_{max}$ (µg/ml)	$AUC_{(0-24)}$ (µg x hr/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 ťažká PFP	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OD
Ťažká 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/m<sup>2</sup> (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 u myšičiek samíc 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 u dospelých potkanov 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 u juvenilných potkanov pri dávke  $\geq 10$  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 zníženie samičiu fertilitu, zvýšené predimplantačné a postimplantačné straty, skorú resorpciu embrya/plodu, smrť embrya, zníženú telesnú hmotnosť plodu a kardiovaskulárnu malformáciu. U hlodavcov sa tiež zaznamenalo zníženie počtu žltých teliesok, zvýšenie počtu cýst a atrofia vaječníkov. V štúdiu fertility potkaních samcov sa nezistil žiaden 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 pečenevých 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 Zentiva 200 mg filmom obalené tablety:

##### Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická (E460)  
karboxymetyľškrob, sodná soľ (typ A)  
povidón (E1201)  
stearát horečnatý (E470b)

##### Obal tablety:

hypromelóza (E464)  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400 (E1521)  
červený oxid železitý (E172)  
polysorbát 80 (E433)

Pazopanib Zentiva 400 mg filmom obalené tablety:

Jadro tablety:

celulóza, mikrokryštalická (E460)

karboxymetylškrob, sodná soľ (typ A)

povidón (E1201)

stearát horečnatý (E470b)

Obal tablety:

hypromelóza (E464)

oxid titaničitý (E171)

makrogol 400 (E1521)

polysorbát 80 (E433)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Pazopanib Zentiva 200 mg filmom obalené tablety:

30, 90, multibalenie po 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet v bielych HDPE fľašiach s polypropylénovým viečkom bezpečným pre deti.

30, 90, multibalenie po 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet v čírych/priehľadných hliníkových PVC/PE/PVDC blistroch.

30 x 1, 90 x 1, multibalenie po 90 x 1 (3 balenia po 30 x 1) filmom obalenej tablete v čírych/priehľadných hliníkových PVC/PE/PVDC perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Pazopanib Zentiva 400 mg filmom obalené tablety:

30, 60 filmom obalených tabliet v HDPE fľašiach s polypropylénovým viečkom bezpečným pre deti.

30, 60, multibalenie po 60 (2 balenia po 30) filmom obalených tabliet v čírych/priehľadných hliníkových PVC/PE/PVDC blistroch.

30 x 1, 60 x 1, multibalenie po 60 x 1 (2 balenia po 30 x 1) filmom obalenej tablete v čírych/priehľadných hliníkových PVC/PE/PVDC perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Pazopanib Zentiva 200 mg: 44/0079/22-S

Pazopanib Zentiva 400 mg: 44/0080/22-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 31. marca 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024