

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pazopanib Glenmark, 200 mg, tabletki powlekane
Pazopanib Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pazopanib Glenmark, 200 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką zawiera pazopanibu chlorowodorek, co odpowiada 200 mg pazopanibu.

Pazopanib Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Każda tabletką zawiera pazopanibu chlorowodorek, co odpowiada 400 mg pazopanibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką)

Pazopanib Glenmark, 200 mg, tabletki powlekane

Różowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z oznakowaniem „200” wytłoczonym na jednej stronie, o średnicy około 14 mm x 6 mm.

Pazopanib Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Białe tabletki powlekane w kształcie kapsułki z oznakowaniem „400” wytłoczonym na jednej stronie, o średnicy około 18 mm x 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

Produkt Pazopanib Glenmark jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC).

Mięsaki tkanek miękkich (ang. soft tissue sarcoma, STS)

Produkt Pazopanib Glenmark jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby z przerzutami lub, u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Pazopanib Glenmark może być rozpoczynane tylko przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS to 800 mg raz na dobę.

Dostosowanie dawki

W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać (zmniejszyć lub zwiększyć), zmniejszając lub zwiększając ją stopniowo o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.

Dzieci i młodzież

Pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można określić żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat i młodszych pacjentów. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu (patrz punkt 5.2). Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ze względu na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynikają z badań farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby, aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników badań czynności wątroby (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny (> 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

Nie zaleca się stosowania pazopanibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT).

W celu uzyskania informacji dotyczących monitorowania czynności wątroby oraz dostosowania dawki u pacjentów, u których produkt wykazał działanie hepatotoksyczne, patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Pazopanib przeznaczony jest do przyjmowania doustnego. Należy go przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest ściśle monitorowanie. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się stosowanie dawki pazopanibu mniejszej o 200 mg (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2 i 5.3). U tych pacjentów ekspozycja na dawkę 200 mg jest wyraźnie zmniejszona, chociaż wykazująca dużą zmienność, z wartościami uznawanymi za niewystarczające do uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) i stężenia bilirubiny w surowicy (patrz punkt 4.8). W większości tych przypadków stwierdzano izolowane zwiększenie aktywności AlAT i AspAT, bez jednoczesnego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny. Pacjenci w wieku powyżej 60 lat mogą być w grupie większego ryzyka łagodnego (> 3 x GGN) do ciężkiego (> 8 x GGN) zwiększenia aktywności AlAT. Pacjenci, którzy są nosicielami allelu HLA-B*57:01 również są w grupie ryzyka zwiększonej aktywności AlAT po stosowaniu pazopanibu. Czynność wątroby należy monitorować u wszystkich pacjentów otrzymujących pazopanib, niezależnie od ich genotypu lub wieku (patrz punkt 5.1).

Należy kontrolować wskaźniki czynności wątroby w surowicy przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem w 3, 5, 7 i 9 tygodniu, następnie w 3 miesiącu i w 4 miesiącu, a także w przypadkach uzasadnionych klinicznie. Należy kontynuować okresową kontrolę również po 4 miesiącu leczenia.

W celu uzyskania informacji dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z wyjściowymi stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ x GGN i aktywnością AspAT i AlAT ≤ 2 x GGN, patrz tabela 1.

Tabela 1 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia hepatotoksyczności spowodowanego lekiem

Wyniki badania czynności wątroby	Dostosowanie dawki
Zwiększenie aktywności aminotransferaz w granicach od 3 x do 8 x GGN	Kontynuować stosowanie pazopanibu, kontrolując parametry czynności wątroby co tydzień, do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych

Zwiększenie aktywności aminotransferaz > 8 x GGN	Przerwać stosowanie pazopanibu do powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Jeśli lekarz uzna, że potencjalne korzyści ze wznowienia leczenia pazopanibem przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, wówczas należy wznowić stosowanie leku w zmniejszonej dawce wynoszącej 400 mg raz na dobę i wykonywać oznaczenia parametrów czynności wątroby w surowicy co tydzień przez 8 tygodni. Jeśli aktywność aminotransferaz ponownie zwiększy się do > 3 x GGN, należy zaprzestać stosowania pazopanibu.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz > 3 x GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny > 2 x GGN	Należy zaprzestać stosowania pazopanibu. Pacjentów należy obserwować do czasu powrotu aktywności aminotransferaz do stopnia 1. lub do wartości początkowych. Pazopanib jest inhibitorem UGT1A1. U pacjentów z zespołem Gilberta może wystąpić łagodna, pośrednia hiperbilirubinemia (dotycząca bilirubiny niesprężonej). Pacjenci z łagodną, pośrednią hiperbilirubinemią, stwierdzonym zespołem Gilberta lub z jego podejrzeniem oraz zwiększeniem aktywności ALAT > 3 x GGN powinni być leczeni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi izolowanego zwiększenia aktywności ALAT.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa ryzyko podwyższonej aktywności ALAT (patrz punkt 4.5) i należy zachować ostrożność i konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Nadciśnienie tętnicze

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełom nadciśnieniowy). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko stosując jednocześnie leczenie obniżające ciśnienie krwi i dostosowując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy przerwać stosowanie pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia przeciwnadciśnieniowego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS)

Po zastosowaniu pazopanibu obserwowano PRES/RPLS. PRES/RPLS może objawiać się bólem głowy, nadciśnieniem tętniczym, napadami drgawkowymi, sennością, dezorientacją, ślepotą oraz innymi zaburzeniami widzenia lub innymi zaburzeniami neurologicznymi i może prowadzić do zgonu. U pacjentów, u których wystąpił PRES/RPLS, należy całkowicie przerwać leczenie pazopanibem.

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. *Interstitial Lung Disease*, ILD)/zapalenie płuc

W związku z zastosowaniem pazopanibu obserwowano śródmiąższową chorobę płuc (ILD), która może zakończyć się śmiercią (patrz punkt 4.8). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na ILD/zapalenie płuc i należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których wystąpiła ILD lub zapalenie płuc.

Zaburzenia czynności serca / niewydolność serca

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zaburzeniami czynności serca w wywiadzie, należy rozważyć ryzyko i korzyści stosowania pazopanibu. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki pazopanibu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca lub pacjentów ze zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *Left Ventricular Ejection Fraction*, LVEF) poniżej wartości uznanych za prawidłowe.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, występowały przypadki zaburzeń czynności serca takie jak zastoinowa niewydolność serca i zmniejszenie LVEF (patrz punkt 4.8). W randomizowanym badaniu porównującym pazopanib i sunitynib w leczeniu RCC (VEG108844), u pacjentów wykonywano pomiary LVEF na początku i w trakcie leczenia. Zaburzenia czynności serca wystąpiły u 13% (47/362) pacjentów przyjmujących pazopanib w porównaniu do 11% (42/369) pacjentów stosujących sunitynib. Zastoinową niewydolność serca obserwowano u 0,5% pacjentów w obu grupach badania. Zastoinową niewydolność serca zaobserwowano u 3 z 240 pacjentów (1%) w badaniu III fazy VEG110727 w STS. Zmniejszenie LVEF u pacjentów, u których wykonano dodatkowy pomiar po ustaleniu wartości początkowych oraz kolejne pomiary LVEF w trakcie leczenia, wykryto u 11% pacjentów (15/140) w grupie pazopanibu w porównaniu do 3% pacjentów (1/39) w grupie placebo.

Czynniki ryzyka

Trzynastu z 15 pacjentów z grupie pazopanibu w badaniu III fazy w STS miało współistniejące nadciśnienie tętnicze, które poprzez obciążenie następcze mogło nasilić zaburzenia czynności serca u pacjentów z grupy ryzyka. 99% pacjentów (243/246) włączonych do badania III fazy w STS, w tym 15 pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, przyjmowało antracykliny. Wcześniejsze leczenie antracyklinami może stanowić czynnik ryzyka zaburzeń czynności serca.

Rezultat

U czterech z 15 pacjentów nastąpiła całkowita poprawa (w zakresie 5% wartości początkowych), a u 5 nastąpiła częściowa poprawa (w zakresie normy, jednak > 5% poniżej wartości początkowych). U jednego pacjenta nie było poprawy, a dla 5 pacjentów nie były dostępne dane z obserwacji.

Postępowanie

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem LVEF, należy przerwać leczenie pazopanibem i (lub) zmniejszyć dawkę oraz jednocześnie zastosować leczenie nadciśnienia tętniczego (jeśli występuje, patrz ostrzeżenie dotyczące nadciśnienia tętniczego zamieszczone powyżej), zgodnie ze wskazaniem klinicznym.

Pacjentów należy ściśle monitorować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z ryzykiem zaburzeń czynności serca zaleca się wykonanie wyjściowej i okresowej oceny LVEF.

Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, u pacjentów stosujących leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, oraz u pacjentów z istotną istniejącą chorobą serca. W trakcie stosowania pazopanibu zaleca się początkowe i okresowe monitorowanie elektrokardiogramu i utrzymywanie stężenia elektrolitów (np. wapnia, magnezu, potasu) w granicach wartości uznanych za prawidłowe (normy).

Tętnicze zdarzenia zakrzepowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, udar niedokrwienno mózgu i przemijający napad niedokrwienno (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zakończone zgonem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowych lub z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie. Nie badano stosowania pazopanibu u pacjentów, u których

wystąpił incydent zakrzepowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu występowały żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył i zator płucny zakończony zgonem. Chociaż obserwowane zarówno w badaniach u pacjentów z RCC jak i z STS, częstość występowania była większa w grupie STS (5%) niż w grupie RCC (2%).

Mikroangiopatia zakrzepowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w monoterapii, w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz w skojarzeniu z topotekaniem obserwowano mikroangiopatię zakrzepową (patrz punkt 4.8). U pacjentów, których wystąpiła mikroangiopatia zakrzepowa należy całkowicie przerwać leczenie pazopanibem. Ustąpienie objawów mikroangiopatii zakrzepowej obserwowano po przerwaniu leczenia. Pazopanib nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Zdarzenia krwotoczne

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano incydenty krwotoczne (patrz punkt 4.8). Obserwowano incydenty krwotoczne zakończone zgonem. Nie badano stosowania pazopanibu u pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpiło krwioplucie lub krwotok do mózgu, albo istotny klinicznie krwotok z przewodu pokarmowego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje znaczne ryzyko krwotoku.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy starannie rozważyć to ryzyko u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniaki w wywiadzie.

Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały przypadki perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki perforacji zakończone zgonem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów, u których istnieje ryzyko perforacji lub przetoki w obrębie przewodu pokarmowego.

Gojenie ran

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran. Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

Niedoczynność tarczycy

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badań laboratoryjnych wskaźników czynności tarczycy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy należy przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu wdrożyć leczenie zgodne ze standardowymi zasadami postępowania. Wszystkich pacjentów podczas leczenia pazopanibem należy ściśle monitorować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Okresowo należy kontrolować laboratoryjne wskaźniki czynności tarczycy i postępować zgodnie ze standardowymi zasadami.

Białkomocz

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu zgłaszano przypadki białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia oraz

zaleca się monitorowanie pacjentów w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać stosowanie pazopanibu, jeśli u pacjenta wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół rozpadu guza (ang. Tumour Lysis Syndrome, TLS)

Występowanie TLS, w tym śmiertelnych przypadków TLS, było związane ze stosowaniem pazopanibu (patrz punkt 4.8). Zwiększone ryzyko TLS dotyczy pacjentów z szybko rosnącymi guzami, dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek lub odwodnieniem. Przed rozpoczęciem podawania pazopanibu należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych, takich jak leczenie dużego stężenia kwasu moczowego lub dożylnie nawodnienie. Pacjenci, u których występuje ryzyko powinni być ściśle monitorowani i otrzymać leczenie w zależności od wskazań klinicznych.

Odma opłucnowa

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w zaawansowanym mięsaku tkanek miękkich wystąpiły przypadki odmy opłucnowej (patrz punkt 4.8). Pacjenci przyjmujący pazopanib powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów odmy opłucnowej.

Dzieci i młodzież

Z uwagi na to, że mechanizm działania pazopanibu może znacząco wpływać na wzrost narządów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju pourodzeniowego u gryzoni (patrz punkt 5.3), pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zakażenia

Obserwowano ciężkie zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

Jednoczesne stosowanie innych przeciwnowotworowych leków o działaniu ogólnoustrojowym

Badania kliniczne z zastosowaniem pazopanibu w skojarzeniu z wieloma innymi przeciwnowotworowymi lekami o działaniu ogólnoustrojowym (w tym na przykład pemetreksedem, lapatynibem lub pembrolizumabem) zostały wcześniej zakończone ze względu na ryzyko zwiększonej toksyczności i (lub) śmiertelności, a dawka zapewniająca bezpieczeństwo stosowania i skuteczność w leczeniu skojarzonym nie została ustalona.

Ciąża

Badania przedkliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu, należy wyjaśnić pacjentce potencjalne zagrożenia dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.6).

Interakcje

Nie należy stosować jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) lub białka oporności raka piersi (BCRP), ze względu na ryzyko zwiększenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć zastosowanie innych produktów leczniczych bez działania hamującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wywierających takie działanie jedynie w minimalnym stopniu.

Nie należy stosować jednocześnie leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem obserwowano przypadki hiperglikemii.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1) (np. irynotekanem), ponieważ pazopanib jest inhibitorem UGT1A1 (patrz punkt 4.5).

Nie należy spożywać soku grejpfrutowego podczas leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pazopanib

Z badań *in vitro* wynika, że oksydacyjny metabolizm pazopanibu w mikrosomach ludzkiej wątroby zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Dlatego inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4 mogą zmieniać metabolizm pazopanibu.

Inhibitory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib jest substratem izoenzymu CYP3A4, P-gp i BCRP.

Jednoczesne podawanie pazopanibu (w dawce 400 mg raz na dobę) z ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę), który jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i P-gp, przez 5 kolejnych dni, spowodowało wzrost średniej $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu odpowiednio o 66% i 45% względem pazopanibu podawanego w monoterapii (w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pazopanibu, C_{max} (zakres wartości średnich od 27,5 do 58,1 $\mu\text{g/ml}$), $AUC_{(0-24)}$ (zakres wartości średnich od 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{godz./ml}$), po podaniu pazopanibu w monoterapii w dawce 800 mg i po podaniu pazopanibu w dawce 400 mg jednocześnie z ketokonazolem w dawce 400 mg (średni C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, średnie $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{godz./ml}$) wykazało, że w obecności silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp zmniejszenie dawki pazopanibu do 400 mg raz na dobę w większości przypadków powoduje ekspozycję na pazopanib porównywalną do obserwowanej po podaniu pazopanibu w monoterapii w dawce 800 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów ekspozycja na pazopanib może być jednak większa od zaobserwowanej po podaniu 800 mg pazopanibu w monoterapii.

Jednoczesne podawanie pazopanibu z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może zwiększyć stężenie pazopanibu. Sok grejpfrutowy zawiera inhibitor izoenzymu CYP3A4 i może również zwiększyć stężenie pazopanibu w osoczu.

Podanie 1 500 mg lapatynibu (substratu i słabego inhibitora izoenzymu CYP3A4 i P-gp oraz silnego inhibitora BCRP) z pazopanibem w dawce 800 mg prowadziło do zwiększenia o około 50% do 60% średnich wartości $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu w porównaniu z podaniem pazopanibu w monoterapii w dawce 800 mg. Zahamowanie P-gp i (lub) BCRP przez lapatynib przyczyniło się prawdopodobnie do zwiększenia ekspozycji na pazopanib.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z inhibitorem izoenzymu CYP3A4, P-gp, i BCRP, takim jak lapatynib, powoduje zwiększenie stężenia pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Nie należy podawać pazopanibu jednocześnie z silnym inhibitorem CYP3A4. Jeśli nie jest dostępna medycznie akceptowalna alternatywa dla silnego inhibitora CYP3A4, dawkę pazopanibu podczas podawania skojarzonego należy zmniejszyć do 400 mg na dobę (patrz punkt 4.4). W takich przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na działania niepożądane leku i można rozważyć dalsze zmniejszenie dawki, jeśli zaobserwowane zostaną możliwe działania niepożądane związane z tym lekiem.

Należy unikać skojarzonego stosowania z silnymi inhibitorami P-gp lub BCRP i zaleca się wybranie do jednoczesnego stosowania produktu leczniczego, który nie hamuje P-gp lub BCRP lub hamuje je tylko w minimalnym stopniu.

Induktory izoenzymu CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktory izoenzymu CYP3A4, takie jak ryfampicyna, mogą zmniejszać stężenia pazopanibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie pazopanibu z silnymi induktorami P-gp lub BCRP może również wpływać na ekspozycję na pazopanib oraz na jego dystrybucję, w tym dystrybucję do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Zaleca się zastosowanie innych produktów leczniczych, które nie wykazują działania indukującego izoenzym CYP3A4, P-gp lub BCRP, bądź też wykazują takie działanie w minimalnym stopniu.

Wpływ pazopanibu na inne produkty lecznicze

Z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wynika, że pazopanib hamuje izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Badanie *in vitro* z zastosowaniem testu ludzkiego PXR wykazało, że pazopanib indukuje ludzki izoenzym CYP3A4. W badaniach farmakologii klinicznej z zastosowaniem pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę, wykazano że pazopanib nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kofeiny (modelowego substratu izoenzymu CYP1A2), warfaryny (modelowego substratu izoenzymu CYP2C9) lub omeprazolu (modelowego substratu izoenzymu CYP2C19) u pacjentów z nowotworem. Podanie pazopanibu zwiększyło o około 30% średnie wartości AUC i C_{max} midazolamu (modelowego substratu izoenzymu CYP3A4) i zwiększyło o 33% do 64% współczynnik stężenia dekstrometofanu do stężenia dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dekstrometofanu (modelowego substratu CYP2D6). Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę z paklitaksem (substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C8) w dawce 80 mg/m² p.c. raz na tydzień zwiększyło AUC i C_{max} paklitakselu odpowiednio o średnio 26% i 31%.

Na podstawie wartości IC_{50} *in vitro* i C_{max} *in vivo* w osoczu można wnioskować, że metabolity pazopanibu GSK1268992 i GSK1268997 mogą przyczyniać się do jego końcowego działania hamującego na BCRP. Ponadto nie można wykluczyć zahamowania BCRP i P-gp przez pazopanib w przewodzie pokarmowym. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania pazopanibu z innymi podawanymi doustnie substratami BCRP i P-gp.

W badaniach *in vitro* pazopanib hamował ludzki polipeptyd transportujący aniony organiczne (OATP1B1). Nie można wykluczyć, że pazopanib zmienia farmakokinetykę substratów OATP1B1 (np. statyn, patrz punkt poniżej „Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny”).

In vitro pazopanib jest inhibitorem transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1). Czynny metabolit irynotekanu, SN-38, jest substratem OATP1B1 i UGT1A1. Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 400 mg raz na dobę z cetuksymabem w dawce 250 mg/m² p. c. i irynotekaniem w dawce 150 mg/m² p. c. spowodowało zwiększenie ekspozycji na SN-38 o około 20%. Pazopanib może mieć większy wpływ na dyspozycję SN-38 u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1*38 w odniesieniu do pacjentów z allelem typu dzikiego. Jednak genotyp UGT1A1 nie zawsze pozwalał przewidzieć wpływ pazopanibu na dyspozycję SN-38. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami UGT1A1.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa częstość występowania podwyższonej aktywności ALAT. Na podstawie wyników metaanalizy wykorzystującej zbiorcze dane z badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu wykazano aktywność ALAT > 3 x GGN u 126 z 895 (14%) pacjentów nieprzyjmujących statyn w porównaniu do 11 z 41 (27%) pacjentów jednocześnie przyjmujących symwastatynę (p = 0,038). Jeśli u pacjenta przyjmującego jednocześnie symwastatynę wystąpi zwiększenie aktywności ALAT, należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania pazopanibu i przerwać stosowanie symwastatyny (patrz punkt 4.4). Ponadto, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu i innych statyn, ponieważ dane umożliwiające ocenę ich wpływu na aktywność ALAT są niewystarczające. Nie można wykluczyć wpływu pazopanibu na farmakokinetykę innych statyn (np. atorwastatyny, fluwastatyny, prawastatyny, rozuwastatyny).

Wpływ pokarmu na pazopanib

Podawanie pazopanibu z posiłkiem zawierającym dużo tłuszczu lub mało tłuszczu prowadzi do około dwukrotnego zwiększenia AUC i C_{max} . Dlatego pazopanib należy podawać co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Produkty lecznicze zwiększające pH soku żołądkowego

Jednoczesne stosowanie pazopanibu z esomeprazolem zmniejsza biodostępność pazopanibu o około 40% (AUC i C_{max}) i nie należy stosować pazopanibu jednocześnie z produktami leczniczymi zwiększającymi pH soku żołądkowego. Jeśli jednoczesne zastosowanie inhibitora pompy protonowej (ang. *proton-pump inhibitor*, PPI) jest konieczne ze względów medycznych, zaleca się przyjmowanie dawki pazopanibu raz na dobę wieczorem, bez jedzenia, jednocześnie z inhibitorem pompy protonowej. Jeśli jednoczesne zastosowanie antagonisty receptora H_2 jest konieczne ze względów medycznych, pazopanib należy przyjmować bez jedzenia przynajmniej 2 godziny przed lub przynajmniej 10 godzin po dawce antagonisty receptora H_2 . Pazopanib należy przyjmować przynajmniej 1 godzinę przed lub przynajmniej 2 godziny po zastosowaniu krótko działającego leku zobojętniającego kwas solny. Zalecenia dotyczące leczenia skojarzonego z inhibitorami pompy protonowej i antagonistami receptora H_2 oparte są na przesłankach fizjologicznych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania pazopanibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane.

Pazopanibu nie należy stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania pazopanibu. W przypadku stosowania pazopanibu w trakcie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie otrzymywania pazopanibu należy wyjaśnić pacjentce potencjalne zagrożenia dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o tym, że powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przynajmniej przez 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki pazopanibu, aby uniknąć zajścia w ciążę w trakcie leczenia pazopanibem.

Mężczyźni (w tym pacjenci po wazektomii) powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w okresie przyjmowania pazopanibu i przez co najmniej 2 tygodnie od przyjęcia ostatniej dawki pazopanibu, aby uniknąć potencjalnego narażenia na produkt leczniczy partnerkę w ciąży oraz partnerkę w wieku rozrodczym.

Karmienie piersią

Bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w czasie karmienia piersią nie zostało ustalone. Nie wiadomo czy pazopanib lub jego metabolity przenikają do mleka u kobiet. Brak danych dotyczących przenikania pazopanibu do mleka u zwierząt. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia pazopanibem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wskazują na to, że leczenie pazopanibem może wpływać na płodność osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Pazopanib Glenmark nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Właściwości farmakologiczne pazopanibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W celu oceny zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych pazopanibu. Nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, zmęczenie lub osłabienie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z RCC (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zbiorczych zebranych z głównego badania u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), z badania będącego przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), z uzupełniającego badania II fazy (VEG102616, n=225) oraz z randomizowanego, otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557) (patrz punkt 5.1).

Ogólną ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z STS (całkowita liczba pacjentów n=382) przeprowadzono na podstawie danych zbiorczych zebranych z głównego badania u pacjentów z STS (VEG110727, n=369) oraz z uzupełniającego badania II fazy (VEG20002, n=142) (patrz punkt 5.1).

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS to przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS to żylna powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odma opłucnowa.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszczająca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Poniżej wymieniono działania niepożądane, wszystkie stopnie nasilenia, które obserwowano u pacjentów z RCC lub STS w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgodnie z terminologią MedDRA według grup układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kategorie zostały przypisane na podstawie danych dotyczących bezwzględnych częstości określonych zdarzeń w badaniach klinicznych. Oceniono również dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji u pacjentów zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu oraz pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych. W obrębie każdej grupy układów i narządów objawy niepożądane o określonej częstości występowania są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z RCC (n=1149) lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Grupa układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii)†	nieznana	nieznana	nieznana
	Niezbyst często	Zakażenia dziąseł	1 (< 1%)	0	0
		Zakaźne zapalenie okrężnicy	1 (< 1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyst często	Ból nowotworowy	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	80 (7%)	10 (< 1%)	5 (< 1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (< 1%)
		Leukopenia	63 (5%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyst często	Policytemia	6 (0,03%)	1	0
	Rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	83 (7%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Często	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (< 1%)	0
		Odwodnienie	16 (1%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyst często	Hipomagnezemia	10 (< 1%)	0	0
Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza*	nieznana	nieznana	nieznana	
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsенność	30 (3%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku ^c	254 (22%)	1 (< 1%)	0
		Bóle głowy	122 (11%)	11 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	55 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
		Letarg	30 (3%)	3 (< 1%)	0
		Parestezje	20 (2%)	2 (< 1%)	0
		Obwodowa neuropatia czuciowa	17 (1%)	0	0
	Niezbyst często	Niedoczulica	8 (< 1%)	0	0
		Przemijający atak niedokrwienny	7 (< 1%)	4 (< 1%)	
		Senność	3 (< 1%)	1 (< 1%)	
		Zdarzenia naczyniowo-mózgowe	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)

Grupa układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
		Udar niedokrwienny mózgu	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Rzadko	Odwracalna tylna encefalopatia / zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii †	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	19 (2%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyst często	Odwarstwienie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przedarcie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Odbarwienie rzęs	4 (< 1%)	0	0
Zaburzenia serca	Niezbyst często	Bradykardia	6 (< 1%)	0	0
		Zawał mięśnia sercowego	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
		Zaburzenia czynności serca ^f	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	473 (41%)	115 (10%)	(< 1%)
	Często	Uderzenia gorąca	16 (1%)	0	0
		Żylne powikłania zakrzepowozatorowe ^g	13 (1%)	6 (< 1%)	7 (< 1%)
		Rumieniec	12 (1%)	0	0
	Niezbyst często	Przełom nadciśnieniowy	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
		Krwotok	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy†	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	50 (4%)	1 (< 1%)	0
		Chrypka	48 (4%)	0	0
		Duszność	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)
		Krwioplucie	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyst często	Wyciek wodnisty z nosa	8 (< 1%)	0	0
		Krwotok z płuc	2 (< 1%)	0	0
		Odma opłucnowa	1 (< 1%)	0	0
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	nieznana	nieznana	nieznana	
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)
		Nudności	386 (34%)	14 (1%)	0
		Wymioty	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)

Grupa układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
	Często	Ból brzucha ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	96 (8%)	4 (< 1%)	0
		Objawy dyspepsji	83 (7%)	2 (< 1%)	0
		Gazy	43 (4%)	0	0
		Wzdęcie brzucha	36 (3%)	2 (< 1%)	0
		Owrzodzenie jamy ustnej	28 (2%)	3 (< 1%)	0
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej	27 (2%)	0	0
	Niezbyst często	Zapalenie trzustki	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0
		Krwotok z odbytnicy	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Obecność świeżej krwi w kale	6 (< 1%)	0	0
		Krwotok z przewodu pokarmowego	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Smoliste stolce	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przyspieszona perystaltyka	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z odbytu	2 (< 1%)	0	0
		Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	0	0
		Krwawe wymioty	1 (< 1%)	0	0
		Krwawienie z guzków krwawniczych	1 (< 1%)	0	0
		Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Krwotok z przetyku	1 (< 1%)	0	0		
Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubine-mia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zaburzenia czynności wątroby	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)
		Hepatotoksyczność	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)
	Niezbyst często	Żółtaczka	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0

Grupa układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
		Polekowe uszkodzenie wątroby	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Niewydolność wątroby†	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	404 (35%)	1 (< 1%)	0
		Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	206 (18%)	39 (3%)	0
		Łysienie	130 (11%)	0	0
		Wysypka	129 (11%)	7 (< 1%)	0
	Często	Hipopigmentacja skóry	52 (5%)	0	0
		Suchość skóry	50 (4%)	0	0
		Świąd	29 (3%)	0	0
		Rumień	25 (2%)	0	0
		Depigmentacja skóry	20 (2%)	0	0
		Nadmierna potliwość	17 (1%)	0	0
	Niezbyst często	Zaburzenia paznokci	11 (< 1%)	0	0
		Złuszczenie skóry	10 (< 1%)	0	0
		Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (< 1%)	0	0
		Wysypka rumieniowa	6 (< 1%)	0	0
		Zaburzenia skóry	5 (< 1%)	0	0
		Wysypka plamkowa	4 (< 1%)	0	0
		Wysypka z towarzyszącym świądem	3 (< 1%)	0	0
		Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
		Świąd uogólniony	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Wysypka uogólniona	2 (< 1%)	0	0
		Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
		Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
Owrzodzenie skóry†		nieznana	nieznana	nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Często	Bóle stawów	48 (4%)	8 (< 1%)
	Bóle mięśniowe		35 (3%)	2 (< 1%)	0
	Skurcze mięśni		25 (2%)	0	0

Grupa układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)	
	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy	9 (< 1%)	1 (< 1%)	0	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	135 (12%)	32 (3%)	0	
	Niezbyt często	Krwawienie z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Obfite krwawienia miesięczne	3 (< 1%)	0	0	
		Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0	
		Krwotok maciczny	1 (< 1%)	0	0	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	415 (36%)	65 (6%)	1 (< 1%)	
	Często	Zapalenie błon śluzowych	86 (7%)	5 (< 1%)	0	
		Oslabienie	82 (7%)	20 (2%)	1 (< 1%)	
		Obrzęki ^b	72 (6%)	1 (< 1%)	0	
		Ból w klatce piersiowej	18 (2%)	2 (< 1%)	0	
	Niezbyt często	Dreszcze	4 (< 1%)	0	0	
	Zaburzenia błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0		
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	211 (18%)	51 (4%)	10 (< 1%)	
	Często	Zmniejszenie masy ciała	96 (8%)	7 (< 1%)	0	
		Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61 (5%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)	
		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	55 (5%)	3 (< 1%)	0	
		Zwiększenie aktywności lipazy	51 (4%)	21 (2%)	7 (< 1%)	
		Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi ^d	51 (4%)	3 (< 1%)	0	
		Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	36 (3%)	0	0
				35 (3%)	7 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności gamma-	31 (3%)	9 (< 1%)	4 (< 1%)	

Grupa układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
		glutamylotransferazy			
		Zwiększenie ciśnienia tętniczego	15 (1%)	2 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	12 (1%)	1 (< 1%)	0
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	12 (1%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	11 (< 1%)	4 (< 1%)	3 (< 1%)
		Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	7 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	7 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności aminotransferaz	7 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	3 (< 1%)	0	0
		Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
		Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0

†Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

*Działanie niepożądane związane z leczeniem zgłaszane tylko w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

Połączono następujące pojęcia:

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy

^c Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku

^d Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów

^e Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

^f Zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

^g Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Tabela 3 Działania niepożądane związane z leczeniem, zgłaszane w badaniach u pacjentów z STS (n=382) lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkich stopni n (%)	Stopnia 3. n (%)	Stopnia 4. n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dziąseł	4 (1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Ból nowotworowy	121 (32%)	32 (8%)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Małopłytkowość	86 (36%)	7 (3%)	2 (< 1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy)	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	18 (5%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hipoalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	1 (< 1%)	0	0
	Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza*	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsensowność	5 (1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku	79 (21%)	0	0
		Bóle głowy	54 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	30 (8%)	1 (< 1%)	0
		Zawroty głowy	15 (4%)	0	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	0	0
		Parestezje	1 (< 1%)	0	0
		Zawał mózgu	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	15 (4%)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności serca ^g	21 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zaburzenia czynności lewej komory	13 (3%)	3 (< 1%)	0
		Bradykardia	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	152 (40%)	26 (7%)	0
	Często	Żylne powikłania zakrzepowozatorowe ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)

		Uderzenia gorąca	12 (3%)	0	0
		Rumieniec	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Rzadko	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	22 (6%)	0	0
		Chrypka	20 (5%)	0	0
		Duszność	14 (4%)	3 (< 1%)	0
		Kaszel	12 (3%)	0	0
		Odma opłucnowa	7 (2%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
		Czkawka	4 (1%)	0	0
		Krwotok z płuc	4 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Ból części ustnej gardła	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z oskrzeli	2 (< 1%)	0	0
		Wyciek wodnisty z nosa	1 (< 1%)	0	0
		Krwioplucie	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nudności	167 (44%)	8 (2%)	0
		Wymioty	96 (25%)	7 (2%)	0
		Ból brzucha ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	41 (11%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wzdęcie brzucha	16 (4%)	2 (1%)	0
		Suchość błony śluzowej jamy ustnej	14 (4%)	0	0
		Objawy dyspepsji	12 (3%)	0	0
		Krwotok z jamy ustnej	5 (1%)	0	0
		Gazy	5 (1%)	0	0
		Krwotok z odbytu	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z odbytnicy	2 (< 1%)	0	0
		Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Krwotok z żołądka	1 (< 1%)	0	0
		Smoliste stolce	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Zapalenie otrzewnej	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby*	nieznana	nieznana	nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentacja skóry	80 (21%)	0	0
		Złuszczająca wysypka	52 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	30 (8%)	0	0
		Zaburzenia skóry ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Suchość skóry	21 (5%)	0	0
		Nadmierna potliwość	18 (5%)	0	0
		Zaburzenia paznokci	13 (3%)	0	0
		Świąd	11 (3%)	0	0
		Rumień	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenie skóry	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Wysypka	1 (< 1%)	0	0
		Wysypka grudkowa	1 (< 1%)	0	0
		Reakcje nadwrażliwości na światło	1 (< 1%)	0	0
Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej		2 (< 1%)	0	0	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy	5 (9%)	2 (< 1%)	0
		Bóle mięśniowe	28 (7%)	2 (< 1%)	0
		Skurcze mięśni	8 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Bóle stawów	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	2 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
		Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	178 (47%)	34 (9%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki ^b	18 (5%)	1 (< 1%)	0
		Ból w klatce piersiowej	12 (3%)	4 (1%)	0
		Dreszcze	10 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie błon śluzowych ^c	1 (< 1%)	0	0
Osłabienie		1 (< 1%)	0	0	
Badania diagnostyczne^h	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	86 (23%)	5 (1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badania ucha, oka, gardła ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Zwiększenie aktywności	8 (2%)	4 (1%)	2 (< 1%)

	aminotransferazy alaninowej			
	Nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi	6 (2%)	0	0
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	5 (1%)	2 (< 1%)	2 (< 1%)
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	4 (1%)	0	3 (< 1%)
Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2 (< 1%)	0	0
	Aminotransferaza asparaginianowa	2 (< 1%)	0	2 (< 1%)
	Aminotransferaza alaninowa	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0

† Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i ciężkie działania niepożądane zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).

* Działanie niepożądane związane z leczeniem zgłaszane tylko w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.

Połączono następujące pojęcia:

^a Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

^b Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki powiek

^c Większość przypadków stanowił zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

^d Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe – w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy

^e Większość przypadków stanowiły zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

^f Częstość oparta na tablicach wartości laboratoryjnych uzyskanych z VEG110727 (N=240). Objawy te były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

^g Zaburzenia czynności serca – w tym zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca

^h Częstość oparta jest na działaniach niepożądanych zgłoszonych przez badaczy. Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

Neutropenię, trombocytopenię i zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej obserwowano częściej u pacjentów pochodzenia wschodnioazjatyckiego.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był podobny do profilu bezpieczeństwa zgłaszanego dla pazopanibu u osób dorosłych w zatwierdzonych wskazaniach, na podstawie danych pochodzących od 44 dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu I fazy ADVL0815 oraz 57 dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu II fazy PZP034X2203 (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2 000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3. Stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2 000 mg i 1 000 mg na dobę.

Nie istnieje swoista odtrutka, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania pazopanibu. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, pozostałe inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EX03

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i - β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W badaniach przedklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Farmakogenomika

W farmakogenetycznej meta-analizie danych z 31 badań klinicznych z pazopanibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami aktywność AIAT > 5 x GGN (stopnia 3. wg NCI CTC) wystąpiła u 19% nosicieli allelu HLA-B*57:01 oraz u 10% pacjentów niebędących nosicielami tego allelu. W tej puli danych 133/2235 (6%) pacjentów było nosicielami allelu HLA-B*57:01 (patrz punkt 4.4).

Badania kliniczne

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wielośrodowym. Pacjentów (N= 435) z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym miejscowo i (lub) z przerzutami przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Podstawowym celem badania była ocena i porównanie czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) w obu grupach terapeutycznych, a głównym drugorzędowym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia (OS). Inne cele obejmowały ocenę ogólnego wskaźnika odpowiedzi na lek i czas trwania tej odpowiedzi.

Z ogólnej liczby 435 uczestników badania, 233 pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 202 pacjentów zastosowane w badaniu leczenie było leczeniem drugiego rzutu, po wcześniej zastosowanej terapii pierwszego rzutu z IL-2 lub INF- α . Stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG był podobny w grupach pazopanibu i placebo (ECOG 0: 42% w porównaniu do 41%, ECOG 1: 58% w porównaniu do 59%). U większości pacjentów istniały korzystne (39%) albo pośrednie (54%) czynniki prognostyczne wg MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzera. U wszystkich pacjentów w badaniu histopatologicznym stwierdzono jasnokomórkowy lub przede wszystkim jasnokomórkowy typ nowotworu. U około połowy wszystkich pacjentów choroba obejmowała 3 lub więcej narządów, przy czym miejscem przerzutów choroby na początku badania u większości jego uczestników były płuca (74%) i (lub) węzły chłonne (54%).

W obu grupach podobny był odsetek pacjentów nie otrzymujących wcześniej leczenia i otrzymujących wcześniej cytokiny (53% i 47% w grupie pazopanibu oraz 54% i 46% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami u większości osób (75%) stosowano leczenie interferonem.

W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których wykonano uprzednio resekcję nerki (89% i 88% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo) i (lub) zastosowano wcześniej radioterapię (22% i 15% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo).

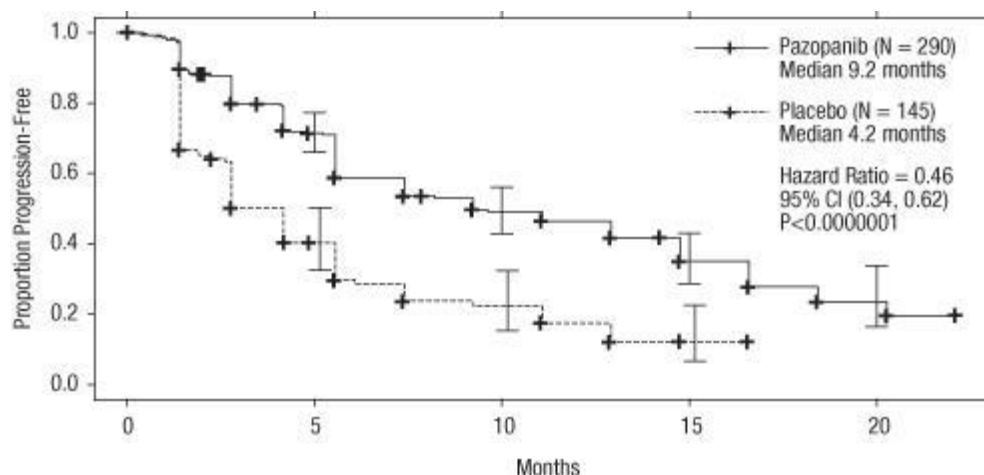
Pierwotna analiza pierwszorzędowego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby wcześniej leczone cytokinami).

Tabela 4 Ogólne wyniki oceny skuteczności w RCC według niezależnej oceny (VEG105192)

Punkty końcowe/badana populacja	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (jednostronna)
PFS Ogólna* ITT Mediana (miesiące)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

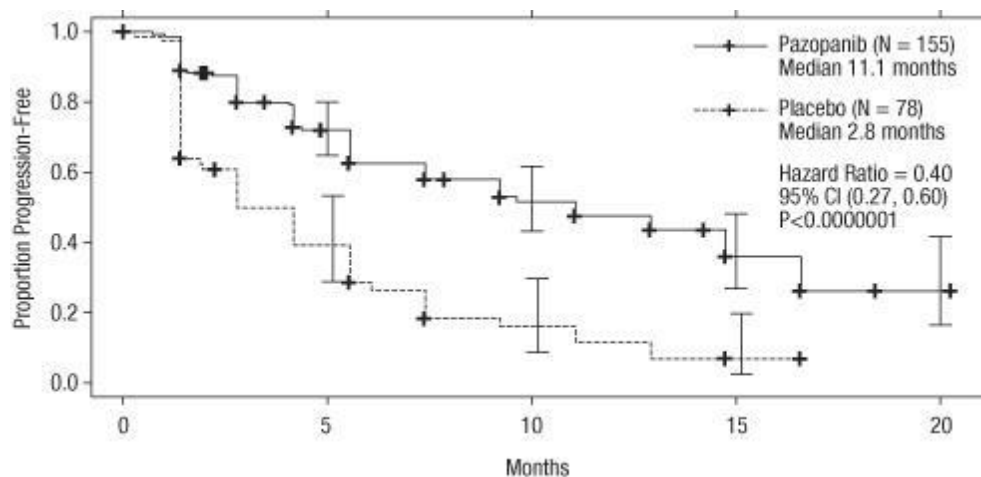
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji. *populacje_nieleczone i wcześniej leczone cytokinami

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (osób wcześniej nieleczonych i osób wcześniej leczonych cytokinami) (VEG105192)



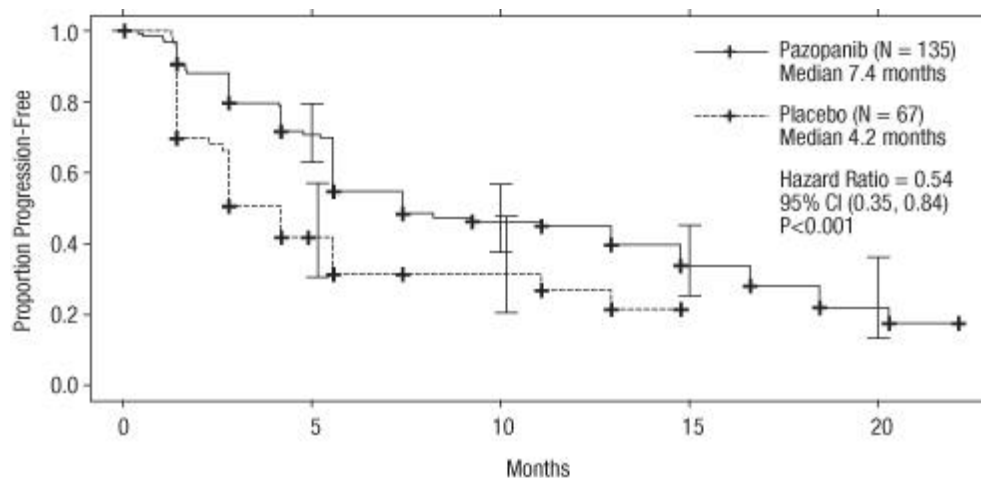
oś x; Miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 290) Mediana 9,2 miesiące; Placebo ----- (N = 145) Mediana 4,2 miesiące; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95% CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Rycina 2 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób wcześniej nieleczonych (VEG105192)



oś x; Miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib — (N = 155) Mediana 11,1 miesiące; Placebo ----- (N = 78) Mediana 2,8 miesiące; Współczynnik ryzyka = 0,40; 95% CI (0,27; 0,60), P < 0,0000001

Rycina 3 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny populacji osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami (VEG105192)



oś x; Miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib (N = 135) Mediana 7,4 miesiące; Placebo (N = 67) Mediana 4,2 miesiące; Współczynnik ryzyka = 0,54; 95% CI (0,35; 0,84), P < 0,001

Według niezależnego przeglądu danych (VEG105192), w grupie pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej wynosiła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 58,7 tygodni.

Mediany przeżycia ogólnego (ang. *overall survival, OS*) w zawartej w protokole końcowej analizie przeżycia wynosiły 22,9 miesiące i 20,5 miesiące [Współczynnik ryzyka = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] odpowiednio u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej pazopanib i placebo. Wyniki OS mogły być potencjalnie błędne, ponieważ 54% pacjentów z grupy placebo otrzymywało także pazopanib w części uzupełniającej badania, po stwierdzeniu progresji choroby. Sześćdziesiąt sześć procent pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie po zakończeniu badania w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących pazopanib.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod względem ogólnej jakości życia mierzonej według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

Według niezależnego przeglądu danych, w badaniu fazy 2 obejmującym 225 pacjentów z miejscowym nawrotem raka jasnokomórkowego nerki lub z przerzutową postacią tego nowotworu, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych wynosił 35%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 68 tygodni. Mediana PFS wynosiła 11,9 miesięcy.

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844).

W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z miejscowo zaawansowanym RCC i (lub) RCC z przerzutami, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia ogólnoustrojowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

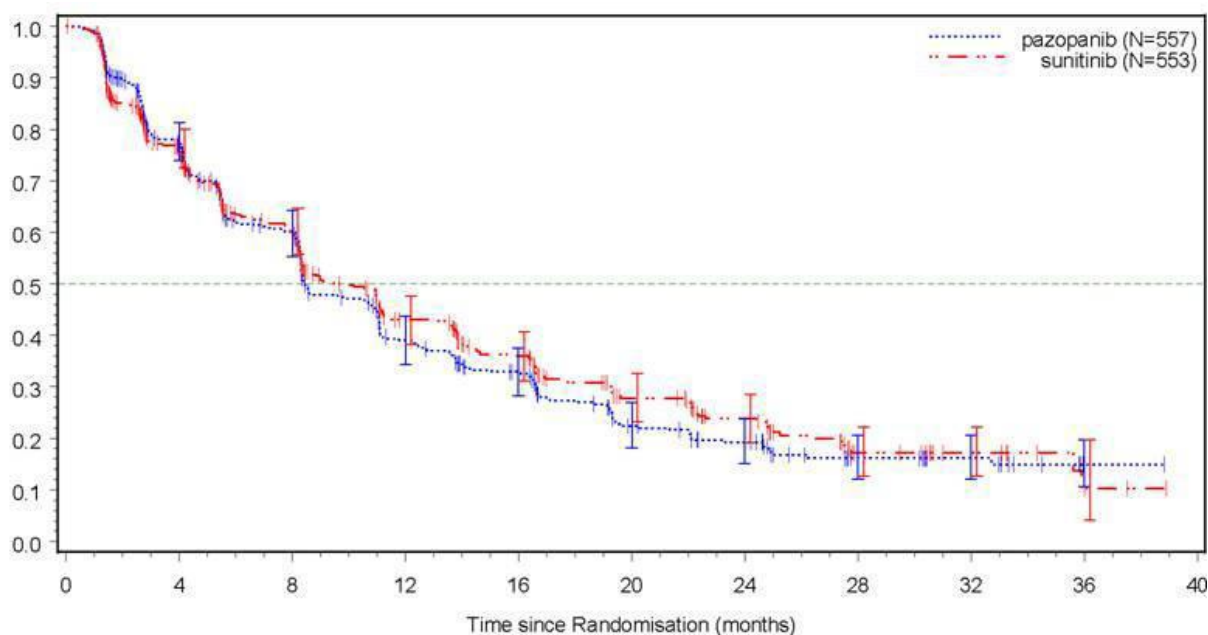
Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu grupach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu grupach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznanego raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania.

W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy PFS oraz wykazano, że pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności dla współczynnika ryzyka była mniejsza niż określony w protokole badania marginesu równoważności wynoszący 1,25. Ogólne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5 Ogólne wyniki oceny skuteczności (VEG108844)

Punkt końcowy	Pazopanib N = 557	Sunitynib N = 553	HR (95% CI)
PFS			
Ogólny			
Mediana (miesiące)	8,4	9,5	1,047
(95% CI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Przeżycie całkowite			
Mediana (miesiące)	28,3	29,1	0,915 ^a
(95% CI)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR = Współczynnik ryzyka; PFS = przeżycie bez progresji choroby; ^a wartość <i>P</i> = 0,245 (2-stronna)			

Rycina 4 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (VEG108844)



Analizę PFS w podgrupach przeprowadzono dla 20 czynników demograficznych i prognostycznych. 95% przedziały ufności dla wszystkich podgrup zawierają współczynnik ryzyka równy 1. W trzech najmniejszych z 20 podgrup estymacja punktowa współczynnika ryzyka była większa niż 1,25, tj. u pacjentów bez wcześniejszej nefrektomii (n=186, HR=1,403, 95% CI (0,955; 2,061)), wyjściowym LDH > 1,5 x GGN (n=68, HR=1,72, 95% CI (0,943; 3,139)) i niekorzystnym rokowaniem według kryteriów MSKCC (n=119, HR=1,472, 95% CI (0,937; 2,313)).

Mięsaki tkanek miękkich (STS)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w STS oceniano w głównym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, wielośrodkowym badaniu III fazy (VEG110727). W sumie 369 pacjentów z zaawansowanym STS randomizowano albo do grupy otrzymujących pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę albo do grupy placebo. Co istotne, tylko pacjenci z określonymi podtypami histologicznymi STS mogli wziąć udział w badaniu, dlatego skuteczność i bezpieczeństwo pazopanibu można uznać za potwierdzone tylko dla tych podgrup STS, a leczenie pazopanibem powinno być ograniczone do tych podtypów STS.

Następujące typy nowotworów spełniały kryteria włączenia:

Fibroblastyczne (włókniakomięsaki dorosłych (ang. *adult fibrosarcoma*), włókniakomięsak śluzowaty (ang. *myxofibrosarcoma*), stwardniały nabłonkowy włókniakomięsak (ang. *sclerosing epithelioid fibrosarcoma*), złośliwy ograniczony włóknisty guz (ang. *malignant solitary fibrous tumours*), guzy nazywane również włókniakohistiocytarnymi (pleomorficzny włókniakomięsak histiocytarny (ang. *pleomorphic malignant fibrous histiocytoma* [MFH]), postać olbrzymiokomórkowa MFH, postać zapalna MFH), mięśniakomięsak gładkokomórkowy, złośliwe kłębczaki (ang. *malignant glomus tumours*), wywodzące się z mięśni szkieletowych (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy), naczyniowe (nabłonkowy śródbłoniak (ang. *epithelioid hemangioendothelioma*), mięsak naczyniowy), guzy o niepewnej histogenezie (mięsak maziówkowy (ang. *synovial sarcoma*), mięsak nabłonkowy (ang. *epithelioid sarcoma*), mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. *alveolar soft part sarcoma*), mięsak z jasnych komórek (ang. *clear cell sarcoma*), desmoplastyczny guz z małych okrągłych komórek (ang. *desmoplastic small round cell tumor*), pozanerkowy guz rabdoidalny (ang. *extra-renal rhabdoid tumor*), złośliwy guz mezenchymalny (ang. *malignant mesenchymoma*), nowotwór z okołonaczyniowym nabłonkowym różnicowaniem komórek (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. *intimal sarcoma*)), złośliwe obwodowe guzy osłonek nerwowych (ang. *malignant peripheral nerve sheath tumours*), niezróżnicowane mięsaki tkanek miękkich, których nie można sklasyfikować (ang. *not*

otherwise specified, NOS) oraz inne typy mięsaków (niewymienione jako niespełniające kryteria włączenia).

Następujące typy nowotworów nie spełniały kryteriów włączenia:

Tłuszczakomięsaki (wszystkie podtypy), wszystkie mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, chrzęstniakomięsaki, mięsaki kościopochodne, mięsaki Ewinga / prymitywne guzy neuroektodermalne (PNET), GIST, włókniakomięsaki guzowate skóry (ang. *dermatofibromatosis sarcoma protuberans*), zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. *inflammatory myofibroblastic sarcoma*), złośliwe międzybłoniaki (ang. *malignant mesothelioma*), mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy (ang. *mixed mesodermal tumours of the uterus*). Pacjenci z tłuszczakomięsakami zostali wyłączeni z głównego badania III fazy, ponieważ we wstępnym badaniu II fazy (VEG20002), skuteczność pazopanibu (PFS w 12 tygodniu) nie osiągnęła wskaźnika wymaganego do kontynuowania badań.

Innymi kluczowymi kryteriami włączenia do badania VEG110727 były: histologicznie udokumentowany złośliwy mięsak tkanek miękkich w stopniu złośliwości histologicznej średnim lub wysokim i progresja choroby w ciągu 6 miesięcy po zastosowaniu chemioterapii w chorobie przerzutowej lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy po zastosowaniu leczenia (neo)adjuwantowego.

Dziewięćdziesiąt osiem procent (98%) pacjentów otrzymało wcześniej doksorubicynę, 70% ifosfamid, a 65% pacjentów otrzymało co najmniej trzy chemioterapeutyki lub więcej przed włączeniem do badania.

Pacjenci zostali pogrupowani według wyjściowych wskaźników skali sprawności WHO (ang. *WHO performance status*, WHO PS) (0 lub 1) oraz liczby otrzymanych linii chemioterapii ogólnoustrojowej w chorobie zaawansowanej (0 lub 1 vs 2+). W każdej grupie badanej był nieznacznie większy odsetek pacjentów z 2+ liniami otrzymanymi wcześniej chemioterapii w chorobie zaawansowanej (odpowiednio 58% i 55% w grupie placebo i pazopanibu) w porównaniu do 0 lub 1 linii otrzymanej wcześniej terapii ogólnoustrojowej (odpowiednio 42% i 45% w grupie placebo i pazopanibu). Mediana trwania obserwacji pacjentów (definiowana jako okres od randomizacji do ostatniego kontaktu lub śmierci) była podobna w obu grupach badania (9,36 miesiąca dla placebo [zakres 0,69 do 23,0 miesiący] oraz 10,04 miesiąca dla pazopanibu [zakres 0,2 do 24,3 miesiąca]).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie bez progresji choroby (PFS oceniany przez niezależną analizę radiologiczną), a do drugorzędowych punktów końcowych należały przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi.

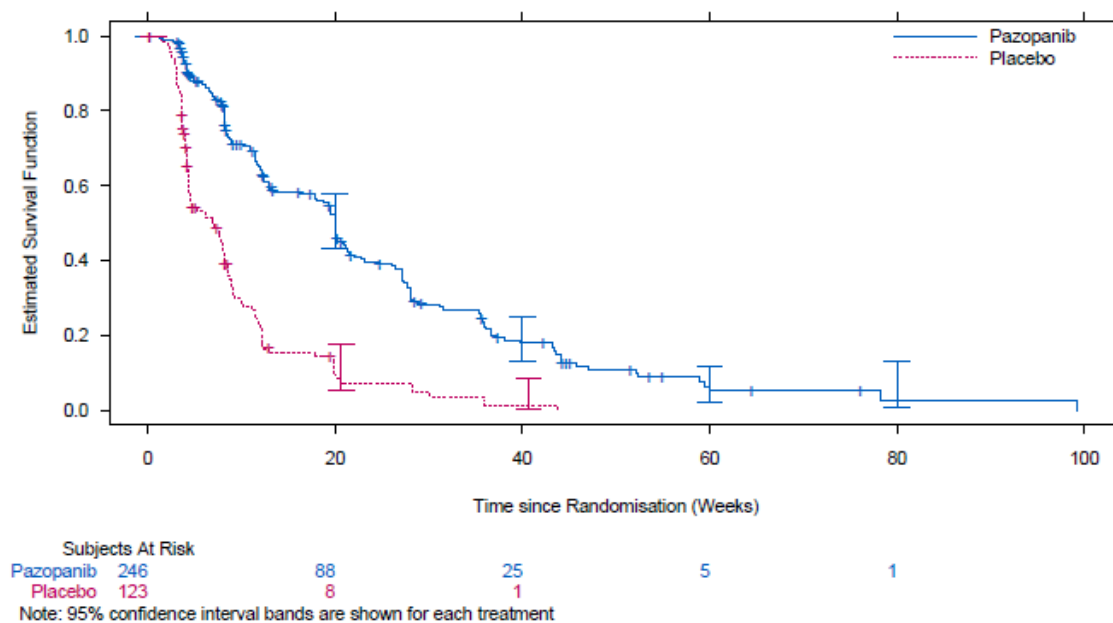
Tabela 6 Ogólne wyniki oceny skuteczności w STS według niezależnej oceny (VEG110727)

Punkty końcowe / populacja badana	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (dwustronna)
PFS				
Ogólna ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (tygodnie)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	N = 109	N = 49		
Mediana (tygodnie)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Podgrupa mięsaków maziówkowych	N = 25	N = 13		
Mediana (tygodnie)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Podgrupa „Inne STS”	N = 112	N = 61		
Mediana (tygodnie)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Ogólna ITT	N = 246	N = 123		

Mediana (miesiące)	12,6	10,7	0,87 (0,67,1,12)	0,256
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy*	N = 109	N = 49		
Mediana (miesiące)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Podgrupa mięsaków maziówkowych*	N = 25	N = 13		
Mediana (miesiące)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
*Podgrupa „Inne STS”	N = 112	N = 61		
Mediana (miesiące)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Wskaźnik odpowiedzi (CR+PR)				
% (95% CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana (tygodnie) (95% CI)	38,9 (16,7, 40,0)			
HR = Współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = przeżycie bez progresji choroby; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; OS = przeżycie całkowite				
* Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach histologicznych STS (mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy i „inne” STS) należy interpretować ostrożnie z uwagi na małą liczbę pacjentów i szerokie przedziały ufności				

W ocenie badaczy stwierdzono podobne wydłużenie PFS w grupie pazopanibu w porównaniu do placebo (w całej populacji zgodnej z zamiarem leczenia współczynnik ryzyka wynosił: 0,39; 95% CI, 0,30 to 0,52, $p < 0,001$).

Rycina 5 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia bez progresji choroby w STS według niezależnej oceny dla populacji całkowitej (VEG110727)



Nie zaobserwowano znaczącej różnicy w OS pomiędzy dwoma grupami badania w końcowej analizie OS wykonanej po wystąpieniu 76% zdarzeń (280/369) (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 $p=0,256$).

Dzieci i młodzież

Badanie I fazy (ADVL0815) z pazopanibem przeprowadzono u 44 dzieci i młodzieży z różnymi nawrotowymi lub opornymi na leczenie guzami litymi. Głównym celem było określenie maksymalnej tolerowanej dawki (MTD), profilu bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetycznych pazopanibu. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek w tym badaniu wyniosła 3 miesiące (1-23 miesiące).

Badanie II fazy (PZP034X2203) z pazopanibem przeprowadzono z udziałem 57 dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi, w tym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym (N=12), mięsakiem tkanek miękkich innym niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (N=11), mięsakiem Ewinga/pPNET (N=10), mięsakiem kościopochodnym (N=10), nerwiakiem zarodkowym (N=8) i wątrobiakiem zarodkowym (N=6). Badanie to było badaniem otwartym z zastosowaniem jednego leku, bez grupy kontrolnej w celu określenia terapeutycznego działania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do <18 lat. Pazopanib podawano codziennie w postaci tabletek w dawce 450 mg/m² pc./dawkę lub w postaci zawiesiny doustnej w dawce 225 mg/m² pc./dawkę. Maksymalna dozwolona dawka dobową wynosiła 800 mg w przypadku tabletek i 400 mg w przypadku zawiesiny doustnej. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek wyniosła 1,8 miesiąca (1 dzień-29 miesięcy).

Wyniki tego badania nie wykazały żadnej znaczącej aktywności przeciwnowotworowej w badanej populacji dzieci i młodzieży. Z tego względu pazopanib nie jest zalecany do leczenia tych guzów w populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu referencyjnego zawierającego pazopanib we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki i raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka z komórek jasnych, mezoblastycznego nerczaka wrodzonego, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerek) (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 800 mg pazopanibu pacjentom z guzami litymi maksymalne stężenie leku w osoczu (C_{max}) wynoszące około 19 ± 13 µg/ml uzyskano po medianie 3,5 godziny (zakres: 1,0-11,9 h) a wartość $AUC_{0-\infty}$ wynosiła około 650 ± 500 µg.godz./ml. Codzienne stosowanie powoduje zwiększenie AUC_{0-T} od 1,23 do 4 razy.

Nie stwierdzono spójnego zwiększania wartości AUC lub C_{max} po podawaniu pazopanibu w dawkach większych niż 800 mg.

Ekspozycja ogólnoustrojowa na pazopanib zwiększa się po podaniu z pokarmem. Podawanie pazopanibu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu lub małej zawartości tłuszczu powoduje około dwukrotne zwiększenie AUC i C_{max} . Dlatego należy go podawać co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 4.2).

Podanie pazopanibu w dawce 400 mg w postaci rozkruszonej tabletki spowodowało zwiększenie $AUC_{(0-72)}$ o 46% i C_{max} około dwukrotnie, a także skrócenie t_{max} o około 2 godziny w porównaniu z podaniem całej tabletki. Wyniki te wskazują na to, że dostępność biologiczna i szybkość wchłaniania pazopanibu po podaniu doustnym zwiększają się po podaniu rozkruszonej tabletki w porównaniu do podania całej tabletki (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Wiązanie pazopanibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vivo* było większe niż 99%, nie stwierdzono zależności od stężenia w zakresie od 10 do 100 µg/ml. Z badań *in vitro* wynika, że pazopanib jest substratem P-gp i BCRP.

Metabolizm

Z badań *in vitro* wynika, że metabolizm pazopanibu zachodzi przede wszystkim za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4, z niewielkim udziałem izoenzymów CYP1A2 i CYP2C8. Cztery podstawowe metabolity pazopanibu odpowiadają jedynie za 6% ekspozycji w osoczu. Jeden z tych metabolitów hamuje proliferację stymulowanych przez VEGF komórek śródbłonna ludzkiej żyły pępowinowej z podobną siłą działania do pazopanibu, inne są od 10 do 20 razy mniej aktywne. Dlatego aktywność pazopanibu zależy przede wszystkim od ekspozycji na pazopanib w postaci niezmienionej.

Eliminacja

Pazopanib jest wydalany powoli. Średni okres półtrwania wynosi 30,9 godziny po podaniu zalecanej dawki 800 mg. Eliminacja następuje przede wszystkim z kałem. Przez nerki zostaje wydalone jedynie < 4% podanej dawki.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań wskazują, że mniej niż 4% dawki pazopanibu podanego doustnie jest wydalane z moczem w postaci pazopanibu i jego metabolitów. Wyniki badań z użyciem populacyjnego modelowania farmakokinetycznego (dane dotyczące osób z początkowymi wartościami CLCR w zakresie od 30,8 ml/min do 150 ml/min) wskazują, że zaburzenia czynności nerek nie powinny wywierać istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę pazopanibu. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Należy zachować ostrożność u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min, ponieważ brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem pazopanibu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne

Mediany C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby (określanymi jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższonej aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę są podobne do mediany u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7). U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami parametrów czynności wątroby zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Umiarkowane

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) maksymalna tolerowana dawka pazopanibu (ang. *maximally tolerated dose*, MTD) to 200 mg raz na dobę. Mediany wartości C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu pazopanibu w dawce 200 mg raz na dobę pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosiły odpowiednio około 44% i 39% median wartości po podaniu pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę pacjentom z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7).

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia dawki do 200 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Ciężkie

Mediany wartości C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu pazopanibu w dawce 200 mg raz na dobę pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wynosiły odpowiednio około 18% i 15% median wartości po podaniu pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. W związku ze zmniejszoną ekspozycją oraz ograniczoną rezerwą czynnościową wątroby stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) (patrz punkt 4.2).

Tabela 7 Mediany parametrów farmakokinetycznych pazopanibu w stanie stacjonarym u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Grupa pacjentów	Badana dawka	C _{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x godz./ml)	Zalecana dawka
Prawidłowa czynność wątroby	800 mg raz na dobę	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności wątroby	800 mg raz na dobę	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Niezalecana

Dzieci i młodzież

Po podaniu pazopanibu w dawce 225 mg/m² pc. (w postaci zawiesiny doustnej) dzieciom i młodzieży parametry farmakokinetyczne (C_{max}, T_{max} i AUC) były podobne do parametrów farmakokinetycznych zgłaszanych wcześniej u dorosłych pacjentów leczonych pazopanibem w dawce 800 mg. Wyniki wskazywały na brak znacznej różnicy w klirensie pazopanibu między dziećmi a osobami dorosłymi, po uwzględnieniu powierzchni ciała pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne parametry bezpieczeństwa pazopanibu oceniano w badaniach na myszach, szczurach, królikach i małpach. W prowadzonych na gryzoniach badaniach obejmujących podawanie wielokrotnych dawek, działania na różne tkanki (kości, zęby, łożyska pazurów, narządy rozrodcze, tkanki hematologiczne, nerki i trzustkę) okazały się związane z farmakologią hamowania VEGFR i (lub) zakłócaniem szlaków sygnalizacji za pośrednictwem VEGF, przy czym większość działań wystąpiła po uzyskaniu stężeń w osoczu zapewniających ekspozycję mniejszą od uzyskiwanej w warunkach klinicznych. Inne zaobserwowane działania to: zmniejszenie masy ciała, biegunka i (lub) objawy chorobowe, które były albo wtórne w stosunku do miejscowych zaburzeń układu przewodu pokarmowego spowodowanych znaczną miejscową ekspozycją na produkt leczniczy w obrębie błony śluzowej (małpy), albo działaniem farmakologicznym (gryzonie). Proliferacyjne zmiany w wątrobie (ogniska eozynofilii i gruczolaki) obserwowano u samic myszy po podaniu dawek powodujących 2,5 razy większą ekspozycję niż ekspozycja u ludzi, ocenianą na podstawie wartości AUC.

W badaniach toksyczności u młodych osobników, karmionych mlekiem matki szczurom, którym podawano lek od 9 do 14 dnia po narodzinach, pazopanib spowodował zgony i nieprawidłowy wzrost lub rozwój nerek, płuc, wątroby i serca, dawki wynosiły 0,1 krotności ekspozycji klinicznej u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC. Gdy szczurom niekarmionym mlekiem matki podawano lek od 21. do 62. dnia po narodzinach, wyniki badań toksykologicznych były podobne do tych uzyskanych u dorosłych szczurów przy porównywalnej ekspozycji. U ludzi, w porównaniu do dorosłych pacjentów, u dzieci i młodzieży występuje zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących kości i zębów, ponieważ zmiany obejmujące zahamowanie wzrostu (skrócenie kończyn), łamliwość kości i wpływ na przebudowę zębów, zaobserwowano u młodych szczurów po stosowaniu dawek ≥ 10 mg/kg/mc. Na dobę (co odpowiada około 0,1-0,2-krotności klinicznej ekspozycji u dorosłych ludzi, ocenianej na podstawie wartości AUC (patrz punkt 4.4).

Wpływ na rozrodczość i płodność oraz działania teratogenne

Wykazano, że pazopanib jest embriotoksyczny i teratogeny, gdy podaje się go szczurom i królikom w dawkach powodujących ekspozycję ponad 300 razy mniejszą niż ekspozycja u ludzi (na podstawie wartości AUC). Do stwierdzanych działań należały: zmniejszenie płodności u samic, zwiększenie strat przed- i poimplantacyjnych, wczesne resorpcje, obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała

plodu i wady rozwojowe układu krążenia. U gryzoni zaobserwowano również zmniejszenie liczby ciałek żółtych, zwiększenie liczby torbieli i zanik jajników. W badaniu dotyczącym wpływu leku na płodność samców szczura, nie stwierdzono, aby wywierał on działanie na krycie lub płodność, jednak stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz zmniejszenie szybkości wytwarzania plemników, ruchomości plemników oraz stężenia plemników w najądrzach i jądrach po podaniu dawek powodujących ekspozycję stanowiącą 0,3 ekspozycji u człowieka na podstawie o wartości AUC.

Genotoksyczność

Pazopanib nie powodował uszkodzeń materiału genetycznego w badaniach genotoksyczności (w teście Ames, w teście aberracji chromosomalnych ludzkich limfocytów obwodowych i w teście mikrojądrowym *in vivo* u szczura). Syntetyczny produkt pośredni w produkcji pazopanibu, który występuje również w małych ilościach w końcowej substancji czynnej, nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames, jednak okazał się genotoksyczny w badaniu na komórkach chłoniaka myszy i w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

Rakotwórczość

W dwuletnich badaniach dotyczących rakotwórczego wpływu pazopanibu zaobserwowano zwiększenie liczby gruczolaków wątroby u myszy i gruczolakoraków dwunastnicy u szczurów. Ze względu na właściwą dla gryzoni patogenezę i mechanizm powstawania tych zmian, uważa się, że nie powodują one zwiększonego ryzyka rakotwórczości u pacjentów przyjmujących pazopanib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Pazopanib Glenmark, 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Polisorbat 80

Pazopanib Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pazopanib Glenmark, 200 mg, tabletki powlekane

Blistry przezroczyste z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 30, 90 tabletek powlekanych, opakowanie zbiorcze 90 tabletek powlekanych (3 opakowania po 30 tabletek).

Blistry przezroczyste perforowane jednodawkowe z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 30x1, 90x1 tabletki powlekane, opakowanie zbiorcze 90x1 tabletki powlekane (3 opakowania po 30x1 tabletki).

Pazopanib Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

Blistry przezroczyste z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 30, 60 tabletek powlekanych, opakowanie zbiorcze 60 tabletek powlekanych (2 opakowania po 30 tabletek).

Blistry przezroczyste perforowane jednodawkowe z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku zawierającym 30x1, 60x1 tabletki powlekane, opakowanie zbiorcze 60x1 tabletki powlekane (2 opakowania po 30x1 tabletki).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pazopanib Glenmark, 200 mg: 28611

Pazopanib Glenmark, 400 mg: 28612

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

26.09.2024