

Priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi

Dátum: Jún 2013

VOTRIENT® (pazopanib) – Dôležité zmeny frekvencie kontrolovania sérových pečeňových testov kvôli hepatotoxicite

Vážený zdravotnícky pracovník,

spoločnosť GlaxoSmithKline, v zhode s Európskou agentúrou pre lieky, by Vás chcela informovať o dôležitom novom odporúčaní pre pazopanib týkajúcom sa frekvencie kontrolovania sérových pečeňových testov kvôli hepatotoxicite:

Zhrnutie

- Sérové pečeňové testy treba počas prvých 9 týždňov liečby kontrolovať častejšie ako bolo pôvodne odporúčané.
- Sérové pečeňové testy treba skontrolovať pred začatím liečby pazopanibom a teraz v 3., 5., 7. a 9. týždni.
- Následné testy treba vykonať v 3. a 4. mesiaci a potom v pravidelných intervaloch tak, ako je to potrebné.
- Ak sa zistia zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov, treba pristúpiť k ich častejšiemu kontrolovaniu alebo k dočasnému alebo trvalému ukončeniu liečby, ako je opísané v časti 4.4 aktuálneho súhrnu charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Ďalšie informácie o bezpečnostnom riziku

Pazopanib je kinázový inhibítor indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom z obličkových buniek a na liečbu pacientov s pokročilým sarkómom mäkkých tkanív, ktorí v predchádzajúcom období podstúpili chemoterapiu.

S liečbou pazopanibom sa často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) spájajú abnormality funkcie pečene a vyskytli sa menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) prípady zlyhania pečene, vrátane smrteľných prípadov. Aby sa toto riziko zvládlo, pazopanib bol pôvodne registrovaný s požiadavkou na kontrolovanie funkcie pečene aspoň raz za 4 týždne počas prvých mesiacov liečby.

V pravidelnej bezpečnostnej analýze údajov z klinických skúšaní s pazopanibom sa odvtedy zistilo, že k zvýšeniu hodnoty ALT (na > 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN) a k súčasnému zvýšeniu hodnoty AST (na > 3-násobok) a hodnoty bilirubínu (na > 2-násobok ULN) dochádza hlavne medzi 3. a 9. týždňom liečby. Porovnanie medzi skúšaniami s pazopanibom ukazuje, že 1 % pacientov liečených pazopanibom malo hodnotu ALT > 3-násobok ULN v 2. týždni. Približne 5 % pacientov malo hodnotu ALT > 3-násobok ULN v 3. týždni. Väčšina nových prípadov zvýšenia hodnoty ALT na > 3-násobok ULN sa vyskytla do 9. týždňa. Častejšie kontrolovanie medzi 3. a 9. týždňom môže viesť k skoršiemu zisteniu zvýšených hodnôt sérových pečeňových testov a hepatotoxicity u pacientov užívajúcich pazopanib.

Aktuálna preskripčná informácia (SmPC) bola aktualizovaná takto:

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sérové pečeňové testy treba skontrolovať pred začatím liečby pazopanibom a v 3., 5., 7. a 9. týždni. Potom ich treba skontrolovať v 3. mesiaci a v 4. mesiaci a keď je to klinicky indikované. V pravidelnom kontrolovaní sa má pokračovať aj po 4. mesiaci.

Viac informácií týkajúcich sa pazopanibu nájdete v podrobných informáciách o lieku dostupných na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Výzva k podávaniu hlásení

Akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie hláste, prosím, v súlade s národnými pravidlami pre systém spontánneho hlásenia nežiaducich reakcií na ŠÚKL: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: +421 2 507 01 207, fax: +421 2 507 01 237, email: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Ďalšie informácie

V prípade akýchkoľvek otázok, obráťte sa, prosím, na spoločnosť GlaxoSmithKline Slovakia, s.r.o.: MUDr. Gabriela Gogová, Medical Advisor Oncology, tel: +421 2 4826 1223, fax:+421 2 4826 1110, email: gabriela.g.gogova@gsk.com

S pozdravom,


MUDr. Tamara Mihly, MBA

Medical Director spoločnosti GSK Slovakia s.r.o.

Príloha: SmPC Votrient

CONFIDENTIAL

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

CONFIDENTIAL**1. NÁZOV LIEKU**

Votrient 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Podlhovastá, ružová, filmom obalená tableta s označením GS JT na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE**4.1 Terapeutické indikácie**Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Votrient je indikovaný u dospelých ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z obličkových buniek (*renal cell carcinoma*, RCC) a pre pacientov s pokročilým ochorením po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

Sarkóm mäkkých tkanív (STS)

Votrient 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 Votrientom má začať len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

DávkovanieDospelí

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

Úprava dávky

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

CONFIDENTIAL

Pediatrická populácia

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

Bezpečnosť a účinnosť pazopanibu u detí vo veku od 2 do 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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 jedincov 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). Pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania znášanlivosti. 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (definovanými buď ako referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) akéhokoľvek stupňa, alebo ako zvýšenie hodnôt bilirubínu (> 35 % priamy (nekonjugovaný) 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 akúkoľvek hladinu ALT).

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

CONFIDENTIAL

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na pečeň

Pri podávaní pazopanibu boli hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane smrteľných prípadov). Pacientom s miernou alebo stredne 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 akúkoľvek hladinu ALT) (pozri časť 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, AST) a bilirubínu (pozri časť 4.8). Vo väčšine prípadov bolo hlásené iba zvýšenie hodnôt ALT a AST, bez sprievodného zvýšenia hodnôt alkalickkej fosfatázy alebo bilirubínu.

Sérové pečeňové testy treba skontrolovať pred začatím liečby pazopanibom a v 3., 5., 7. a 9. týždni. Potom ich treba skontrolovať v 3. mesiaci a v 4. mesiaci a keď je to klinicky indikované. V pravidelnom kontrolovaní sa má pokračovať aj po 4. mesiaci.

- Pacienti, u ktorých dôjde iba k zvýšeniu hodnôt transamináz na \leq 8-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN), môžu pokračovať v liečbe pazopanibom, pričom funkciu pečene treba kontrolovať raz týždenne, pokiaľ sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na predliečebné hodnoty.
- Pacienti s hodnotami transamináz > 8-násobok ULN majú liečbu pazopanibom prerušiť, pokiaľ sa ich hodnoty nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na predliečebné hodnoty. Ak možný prínos opätovného začatia liečby pazopanibom prevyšuje riziko hepatotoxicity, pazopanib sa má znovu začať podávať v zníženej dávke a sérové pečeňové testy sa majú kontrolovať raz týždenne počas 8 týždňov (pozri časť 4.2). Ak po opätovnom začatí liečby pazopanibom znovu dôjde k zvýšeniu transamináz na > 3-násobok ULN, liečba pazopanibom sa má ukončiť.
- Ak k zvýšeniu hodnôt transamináz na > 3-násobok ULN dôjde súčasne so zvýšením hodnôt bilirubínu na > 2-násobok ULN, má sa vykonať vyšetrenie frakcií bilirubínu. Ak priamy (konjugovaný) bilirubín predstavuje > 35 % celkového bilirubínu, liečba pazopanibom sa má ukončiť.

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 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 alebo diastolický krvný tlak \geq 100 mm Hg) sa vyskytli v počiatkovej fáze liečby

CONFIDENTIAL

(približne 40 % prípadov sa vyskytlo do 9. dňa a približne 90 % prípadov sa vyskytlo v prvých 18 týždňoch). Krvný tlak sa má sledovať a promptne liečiť pomocou kombinácie antihypertenznej liečby a úpravy dávky pazopanibu (prerušenie liečby a znovu začatie liečby nižšou dávkou na základe klinického úsudku) (pozri časti 4.2 a 4.8). Liečba pazopanibom sa má prerušiť, ak sú dokázané pretrvávajúce zvýšené hodnoty krvného tlaku (140/90 mm Hg) alebo ak je arteriálna hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženej dávke pazopanibu.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)/syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (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.

Srdcová dysfunkcia/srdcové zlyhanie

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

V klinických skúšaníach s pazopanibom sa vyskytli prípady srdcovej dysfunkcie, akými sú kongestívne srdcové zlyhanie a znížená ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) (pozri časť 4.8). V populácii pacientov so STS bolo kongestívne srdcové zlyhanie hlásené u 2 z 382 jedincov (0,5 %). Pokles hodnoty EFLK u jedincov, u ktorých sa vykonalo meranie po začatí liečby, 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 sprievodnú hypertenziu, ktorá mohla zhoršiť srdcovú dysfunkciu u rizikových pacientov zvýšením srdcového doťaženia („afterloadu“). Deväťdesiatdeväť (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, treba si pozrieť upozornenie o hypertenzii uvedené v predchádzajúcej časti), keď je to klinicky indikované. Pacientov treba dôkladne sledovať kvôli klinickým prejavom alebo príznakom kongestívneho srdcového zlyhanie. 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

CONFIDENTIAL

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, ischemickej cievej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku (pozri časť 4.8). Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku ktorejkoľvek z týchto príhod. 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

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

Krvácavé príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom boli hlásené krvácavé príhody (pozri časť 4.8). Pazopanib sa neodporúča pre pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch prekonalí hemoptýzu, cerebrálne alebo klinicky významné gastrointestinálne (GI) krvácanie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s významným rizikom krvácania.

Gastrointestinálne perforácie a fistula

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady GI perforácie alebo fistuly (pozri časť 4.8). 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 štítnej žľazy sa má vykonávať v pravidelných intervaloch a štítina žľaza sa má liečiť v súlade so štandardnou medicínskou praxou.

CONFIDENTIAL

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 proteinúria 4. stupňa.

Pneumotorax

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

Pediatrická populácia

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

Infekcie

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

Kombinácia s inými systémovými protinádorovými terapiami

Klinické štúdie pazopanibu v kombinácii s pemetrexedom (nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)) a lapatinibom (karcinóm krčka maternice) 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 výhnúť sa súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) alebo proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP) vzhľadom na riziko zvýšenej expozície pazopanibu (pozri časť 4.5). Má sa zvážiť výber alternatívnych, súbežne podávaných liekov s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície CYP3A4, P-gp alebo BCRP.

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

Počas súbežnej liečby ketokonazolom boli pozorované prípady hyperglykémie.

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

CONFIDENTIAL

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

4.5 Liekové a iné interakcieÚčinky iných liekov na pazopanib

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

Inhibítory CYP3A4, P-gp, BCRP:

Pazopanib je substrát CYP3A4, P-gp a BCRP.

Súbežné podávanie pazopanibu (400 mg jedenkrát denne) so silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), počas 5 po sebe nasledujúcich dní, viedlo k 66 % a 45 % zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu, v uvedenom poradí, v porovnaní so samostatným podávaním pazopanibu (400 mg jedenkrát denne počas 7 dní). Porovnanie farmakokinetických parametrov pazopanibu, a to C_{max} (rozmedzie priemerných hodnôt 27,5 až 58,1 $\mu\text{g/ml}$) a $AUC_{(0-24)}$ (rozmedzie priemerných hodnôt 48,7 až 1 040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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 itraconazolom, klaritromycínom, atazanavirom, indinavirom, nefazodónom, nelfinavirom, ritonaviro, sachinavirom, 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, súbežného podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície P-gp alebo BCRP.

CONFIDENTIAL*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 omeprazolu (skúšobný substrát CYP2C19). Podanie pazopanibu viedlo k približne 30 % zvýšeniu priemerných hodnôt AUC a C_{max} midazolamu (skúšobný substrát CYP3A4) a k 33 % až 64 % zvýšeniu pomeru koncentrácií dextrometofanu k dextrofanu v moči po perorálnom podaní dextrometofanu (skúšobný substrát CYP2D6). Súbežné podanie pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne a paklitaxelu v dávke 80 mg/m² (substrát CYP3A4 a CYP2C8) raz týždenne viedlo k priemerne 25 % zvýšeniu AUC a 31 % zvýšeniu C_{max} , paklitaxelu.

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

V *in vitro* podmienkach pazopanib inhiboval ľudský transportný polypeptid organických aniónov (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 uridíndifosfát-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/m² a irinotekánom v dávke 150 mg/m² viedlo približne k 20 % zvýšeniu systémovej expozície SN-38. Pazopanib môže mať väčší vplyv na vylučovanie SN-38 u osôb s polymorfizmom UGT1A1*28 v porovnaní s osobami s alelou divokého typu. Na základe genotypu UGT1A1 sa však nedá vždy predpovedať vplyv pazopanibu na vylučovanie SN-38. Pri súbežnom podávaní pazopanibu a substrátov UGT1A1 je potrebná obozretnosť.

Účinok súbežného použitia pazopanibu a simvastatínu

Súbežné použitie pazopanibu a simvastatínu zvyšuje výskyt vzostupov hodnôt ALT. Výsledky 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).

CONFIDENTIAL

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 H₂-receptora medicínsky nevyhnutné, pazopanib sa má užívať bez jedla aspoň 2 hodiny pred podaním dávky antagonistu H₂-receptora, alebo aspoň 10 hodín po jeho podaní. Pazopanib sa má podať aspoň 1 hodinu pred podaním krátkodobo pôsobiacich antacid, alebo 2 hodiny po ich podaní. Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania PPI a antagonistov H₂-receptorov vychádzajú z fyziologických hľadísk.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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 žien 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 pazopanibom používali účinnú antikoncepciu a aby sa vyhli otehotneniu.

Laktácia

Bezpečnosť používania pazopanibu počas laktácie nebola stanovená. Nie je známe, či sa pazopanib vylučuje do ľudského 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch 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.

CONFIDENTIAL**4.8 Nežiaduce účinky**Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrnné údaje z kľúčového 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 = 1 149) u jedincov s RCC (pozri časť 5.1).

Súhrnné údaje z kľúčového 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 a pľúcne, 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, pľúcne krvácanie/hemoptýzu, poruchu funkcie pečene, perforáciu čreva a ischemickú cievnu mozgovú príhodu.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov) akéhokoľvek stupňa závažnosti v 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 súvisiace s liečbou, 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	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	(z dostupných údajov)

Kategórie boli priradené na základe absolútnych frekvencií podľa údajov z klinických skúšaní. Hodnotené 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.

CONFIDENTIALZoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v štúdiách RCC (n = 1 149) 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	Menej časté	Infekcie (s neutropéniou alebo bez nej)†	neznáme	neznáme	neznáme
	Menej časté	Infekcia d'asien	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Infekčná peritonitída	1 (< 1 %)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Bolesť v mieste nádoru	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopénia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Časté	Neutropénia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Časté	Leukopénia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla ^c	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Časté	Hypofosfatémia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratácia	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	10 (< 1 %)	0	0
Psychické poruchy	Časté	Insomnia	30 (3 %)	0	0
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Veľmi časté	Bolesť hlavy	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Časté	Závraty	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Parestézia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periférna senzoričná neuropatia	17 (1 %)	0	0
	Menej časté	Hypestézia	8 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Tranzitórny ischemický atak	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Menej časté	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Cievna mozgová príhoda	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Menej časté	Ischemická cievna mozgová príhoda	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Zmena farby mihalníc	4 (< 1 %)	0	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti (%)	3. stupňa závažnosti (%)	4. stupňa závažnosti (%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia	6 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Infarkt myokardu	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Menej časté	Srdcová dysfunkcia ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Ischémia myokardu	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Návaly tepla	16 (1 %)	0	0
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Časté	Sčervenanie tváre	12 (1 %)	0	0
	Menej časté	Hypertenzná kríza	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Menej časté	Krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Dysfónia	48 (4 %)	0	0
	Časté	Dyspnoe	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Hemoptýza	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Rinorea	8 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Pľúcne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Pneumotorax	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Veľmi časté	Nauzea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Veľmi časté	Vracanie	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Veľmi časté	Bolesť brucha ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Časté	Stomatitída	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Časté	Dyspepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Flatulencia	43 (4 %)	0	0
	Časté	Abdominálna distenzia	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Vriedky v ústnej dutine	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Suchosť v ústach	27 (2 %)	0	0
	Menej časté	Pankreatitída	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Menej časté	Rektálne krvácanie	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Hematochézia	6 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Meléna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Častá stolica	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie z anusu	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Perforácia hrubého čreva	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Krvácanie v ústnej dutine	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Menej časté	Enterokutánna fistula	1 (< 1 %)	0	0	

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
	Menej časté	Hemateméza	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Hemoroidálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Perforácia ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Ezofageálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Retroperitoneálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy pečene a žľových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Porucha funkcie pečene	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Časté	Hepatotoxicita	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Menej časté	Žltáčka	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Poškodenie pečene vyvolané liekom	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Zlyhanie pečene	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Veľmi časté	Alopécia	130 (11 %)	0	0
	Veľmi časté	Vyrážka	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Hypopigmentácia kože	52 (5 %)	0	0
	Časté	Suchosť kože	50 (4 %)	0	0
	Časté	Pruritus	29 (3 %)	0	0
	Časté	Erytém	25 (2 %)	0	0
	Časté	Depigmentácia kože	20 (2 %)	0	0
	Časté	Hyperhidróza	17 (1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha nechtov	11 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Odlupovanie kože	10 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Reakcia z fotosenzitivity	7 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Erytematózna vyrážka	6 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha kože	5 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Makulárna vyrážka	4 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Pruritická vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Vezikulárna vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Generalizovaný pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Menej časté	Generalizovaná vyrážka	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Papulózna vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Plantárny erytém	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Časté	Myalgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Svalové spazmy	25 (2 %)	0	0
	Menej časté	Bolesť kostrového svalstva	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Menej časté	Krvácanie v močových cestách	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Menorágia	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Vaginálne krvácanie	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Metrorágia	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zápal slizníc	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Časté	Asténia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Edém ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Bolesť na hrudníku	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Triaška	4 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha slizníc	1 (< 1 %)	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Veľmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Časté	Zníženie telesnej hmotnosti	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina lipázy	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Časté	Znížený počet bielych krviniek ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	36 (3 %)	0	0
	Časté	Zvýšená hladina amylázy	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Časté	Zvýšený krvný tlak	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina močoviny v krvi	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Menej časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Menej časté	Znížená hladina glukózy v krvi	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
	Menej časté	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Zvýšená hladina transamináz	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení štítnej žľazy	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Zvýšený diastolický krvný tlak	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Zvýšený systolický krvný tlak	1 (< 1 %)	0	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).

Boli skombinované nasledujúce termíny:

^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha

^b Edém, periférny edém, edém oka, lokalizovaný edém a edém tváre

^c Dysgeúzia, ageúzia a hypogeúzia

^d Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov a znížený počet leukocytov

^e Znížená chuť do jedla a anorexia

^f Srdcová dysfunkcia, dysfunkcia ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívna kardiomyopatia

^g Venózna tromboembolická príhoda, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v skúšaniach STS (n = 382)

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	Infekcia d'asien	4 (1 %)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Veľmi časté	Bolesť v mieste nádoru	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému^f	Veľmi časté	Leukopénia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Veľmi časté	Trombocytopénia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Veľmi časté	Neutropénia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Zriedkavé	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremickeho syndrómu)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza	18 (5 %)	0	0
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Veľmi časté	Hyperalbuminémia ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratácia	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	1 (< 1 %)	0	0
Psychické poruchy	Časté	Insomnia	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia	79 (21 %)	0	0
	Veľmi časté	Bolesť hlavy	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periférna senzorická neuropatia	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Závraty	15 (4 %)	0	0
	Menej časté	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Parestézia	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Mozgový infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	15 (4 %)	0	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Srdcová dysfunkcia ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Dysfunkcia ľavej komory	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Bradykardia	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Infarkt myokardu	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Časté	Návaly tepla	12 (3 %)	0	0
	Časté	Sčervenanie tváre	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa	22 (6 %)	0	0
	Časté	Dysfónia	20 (5 %)	0	0
	Časté	Dyspnoe	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Kašeľ	12 (3 %)	0	0
	Časté	Pneumotorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Štikútko	4 (1 %)	0	0
	Časté	Plúcne krvácanie	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
	Menej časté	Orofaryngálna bolesť	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie z priedušiek	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Rinorea	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Hemoptýza	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Veľmi časté	Nauzea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Veľmi časté	Vracanie	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Veľmi časté	Bolesť brucha ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Veľmi časté	Stomatitída	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Abdominálna distenzia	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Časté	Suchosť v ústach	14 (4 %)	0	0
	Časté	Dyspepsia	12 (3 %)	0	0
	Časté	Krvácanie v ústnej dutine	5 (1 %)	0	0
	Časté	Flatulencia	5 (1 %)	0	0
	Časté	Krvácanie z anusu	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Rektálne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Enterokutánna fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Krvácanie do žalúdka	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Meléna	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Ezofagálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Peritonitída	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Retroperitoneálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Menej časté	Perforácia ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Porucha funkcie pečene	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	93 (24 %)	0	0
	Veľmi časté	Hypopigmentácia kože	80 (21 %)	0	0
	Veľmi časté	Exfoliatívna vyrážka	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Alopécia	30 (8 %)	0	0
	Časté	Porucha kože	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Časté	Suchosť kože	21 (5 %)	0	0
	Časté	Hyperhidróza	18 (5 %)	0	0
	Časté	Porucha nechtov	13 (3 %)	0	0
	Časté	Pruritus	11 (3 %)	0	0
	Časté	Erytém	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Vriedky na koži	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Papulózna vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Reakcia z fotosenzitivity	1 (< 1 %)	0	0
Menej časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	2 (< 1 %)	0	0	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť kostrového svalstva	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Myalgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Svalové kŕče	8 (2 %)	0	0
	Menej časté	Artralgia	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Proteinúria	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Vaginálne krvácanie	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Menorágia	1 (< 1 %)	0	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Edém ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Bolesť na hrudníku	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Časté	Triaška	10 (3 %)	0	0
	Menej časté	Zápal slizníc ^c	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Asténia	1 (< 1 %)	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia^h	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Časté	Abnormálne výsledky vyšetrenia ucha, nosa a hrdla ^c	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Časté	Abnormálna hladina cholesterolu v krvi	6 (2 %)	0	0
	Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Časté	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Menej časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Aspartátaminotransferáza	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Menej časté	Alanínaminotransferáza	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Znížený počet krvných doštičiek	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Boli skombinované nasledujúce termíny:

^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a gastrointestinálna bolesť

^b Edém, periférny edém a edém očných viečok

^c Vo väčšine týchto prípadov išlo o syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie

^d Venózne tromboembolické príhody - zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu a trombózu

^e Väčšina týchto prípadov popisuje mukozitídu

^f Frekvencia výskytu je založená na tabuľkách s laboratórnymi hodnotami zo skúšania VEG110727 (N = 240).

Tieto boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

^g Prípady srdcovej dysfunkcie - zahŕňajú dysfunkciu ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívnu kardiomyopatiu

^h Frekvencia výskytu je založená na nežiaducich udalostiach hlásených skúšajúcimi lekármi. Odchýlky laboratórných hodnôt boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

CONFIDENTIAL

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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bol pazopanib hodnotený v dávkach až 2 000 mg bez toho, že by sa zistila toxicita obmedzujúca veľkosť dávky.

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: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, ATC kód: L01XE11

Mechanizmus účinku

Pazopanib je perorálne podávaný, silne účinný, mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor (TKI) receptorov 1, 2 a 3 pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR), receptorov α a β trombocytového rastového faktora (PDGFR) a receptora faktora kmeňových buniek (c-KIT) s hodnotami IC_{50} 10, 30, 47, 71, 84 a 74 nM 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 β PDGFR. V podmienkach *in vivo* pazopanib inhiboval VEGF-indukovanú fosforyláciu receptora 2 pre VEGFR v myších pľúcach, angiogénu pri rôznych zvieracích modeloch a rast xenograftov viacerých typov ľudských nádorov u myši.

Klinické štúdie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

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

Z celkového počtu 435 pacientov v tejto štúdií bolo 233 pacientov bez predchádzajúcej liečby a 202 podstupovalo druhú líniu liečby po absolvovaní jednej predchádzajúcej liečby založenej na IL-2 alebo INF α . Výkonnostný stav (ECOG) bol v skupine s pazopanibom a v skupine s 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 %).

CONFIDENTIAL

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 placebom). V podskupine po predchádzajúcej liečbe cytokínmi väčšina pacientov (75 %) podstúpila liečbu založenú na interferóne.

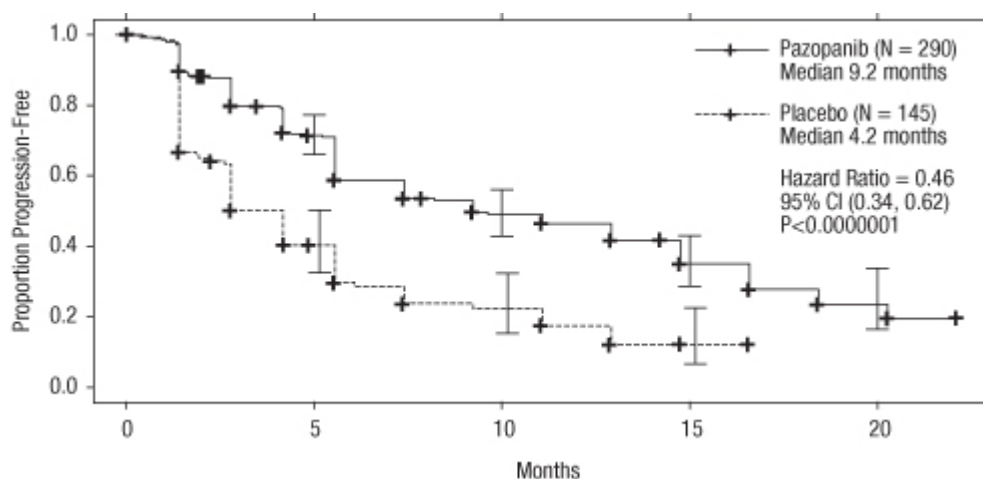
V oboch liečebných skupinách bolo podobné percento pacientov, ktorí v predchádzajúcom období podstúpili nefrektómiu (89 % v skupine s pazopanibom a 88 % v skupine s placebom) a/alebo rádioterapiu (22 % v skupine s pazopanibom a 15 % v skupine s placebom). Primárna analýza primárneho cieľa PFS je založená na hodnotení ochorenia prostredníctvom nezávislej rádiologickej analýzy v celej sledovanej populácii (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi).

Tabuľka 3: Výsledky celkovej účinnosti pri RCC podľa nezávislého hodnotenia (VEG105192)

Ciele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (jednostranný test)
PFS Celková* ITT populácia Medián (mesiace)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Odpoveď na liečbu % (95 % Interval spoľahlivosti, IS)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

HR = Hazard ratio; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia. * - Pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

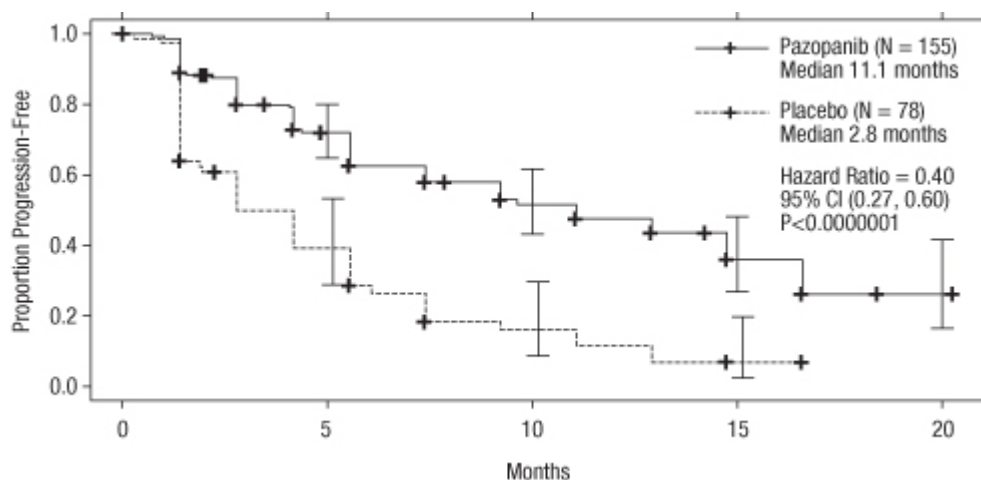
Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy celej sledovanej populácie (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi) (VEG105192)



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

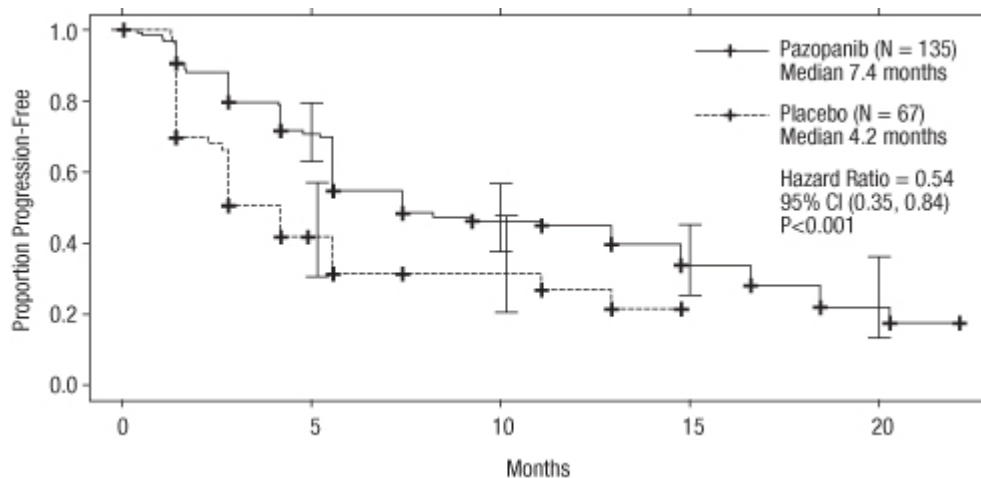
CONFIDENTIAL

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



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

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



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib (N = 135) Medián 7,4 mesiaca; Placebo (N = 67) Medián 4,2 mesiaca; Hazard Ratio = 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.

CONFIDENTIAL

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 cieľ, ktorým bolo PFS a preukázala, že pazopanib je noninferiorný oproti sunitinibu, keďže horná hranica 95 % IS pre hazard ratio bola nižšia ako protokolom špecifikovaná hraničná hodnota noninferiority 1,25. Výsledky celkovej účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4.

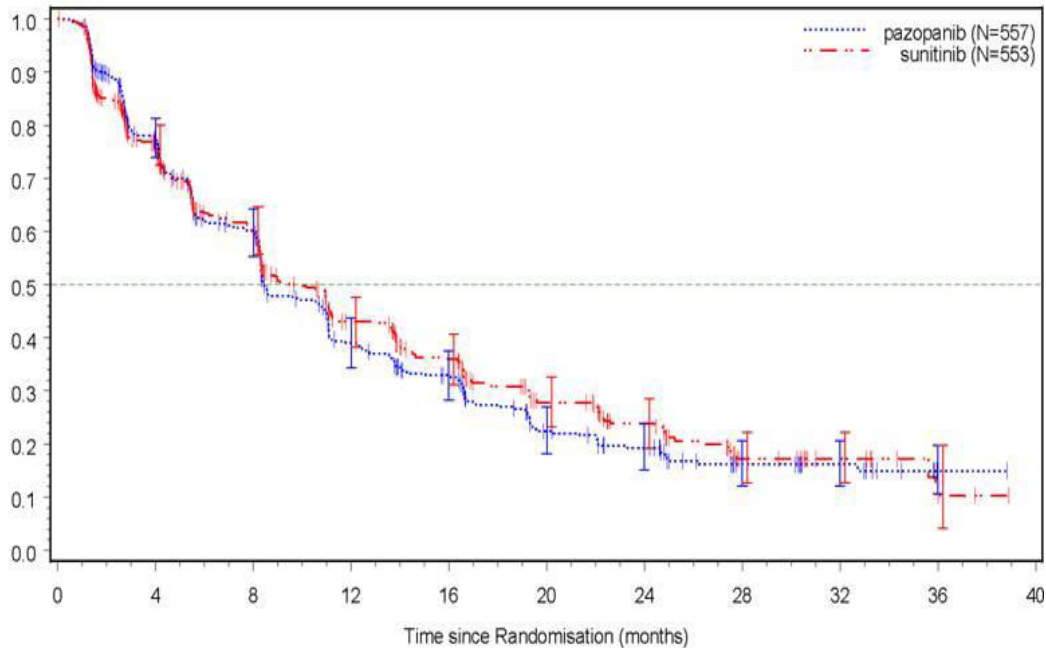
Tabuľka 4: Výsledky celkovej účinnosti (VEG108844)

	Pazopanib	Sunitinib	HR
Cieľ	N = 557	N = 553	(95 % IS)
PFS			
Celkové			
Medián (mesiace)	8,4	9,5	1,047
(95 % IS)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Celkové prežívanie			
Medián (mesiace)	28,4	29,3	0,908 ^a
(95 % IS)	(26,2; 35,6)	(25,3; 32,5)	(0,762; 1,082)

HR = Hazard Ratio; PFS = Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; ^a P hodnota = 0,275 (2-stranný test)

CONFIDENTIAL

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



Čas od randomizácie (mesiace) (Time since Randomisation (months))

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 kľúčovom, 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 liečba placebom. 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 epitelooidný 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 (epitelooidný hemangioendotelióm, angiosarkóm), neurčito diferencované tumory (synoviálny sarkóm, epitelooidný sarkóm, alveolárny sarkóm mäkkých častí, jasnobunkový sarkóm, dezoplastický sarkóm z malých okrúhlych buniek, rabdoidný tumor (okrem obličky), malígny mezenchymóm, myomelanocytárny tumor z jasných buniek (PECóm), intimálny sarkóm) okrem chondrosarkómu, Ewingových tumorov/primitívnych neuroektodermálnych tumorov (PNET), malígnych tumorov z buniek obalov periférnych nervov, nešpecifikovaných (NOS)

CONFIDENTIAL

nediferencovaných sarkómov mäkkých tkanív a iných typov sarkómu (neuvedených ako nevhodných pre štúdiu).

Nasledujúce typy tumorov boli nevhodné pre štúdiu:

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

Treba poznamenať, že pacienti s adipocytickým sarkómom boli z kľúčovej 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 malígný 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 príznakov progresie ochorenia (PFS hodnotené nezávislou rádiologickou analýzou); sekundárne ciele zahŕňali celkové prežívanie (OS), výskyt celkovej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

CONFIDENTIAL

Tabuľka 5: Výsledky celkovej účinnosti pri STS podľa nezávislého hodnotenia (VEG110727)

Ciele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (dvojstranný test)
PFS				
Celková ITT populácia Medián (týždne)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkóm Medián (týždne)	N = 109 20,1	N = 49 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
OS				
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
„Iné podtypy“ STS* Medián (mesiace)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Odpoveď na liečbu (CR+PR)				
% (95 % IS)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Trvanie odpovede na liečbu Medián (týždne) (95 % IS)	38,9 (16,7, 40,0)			

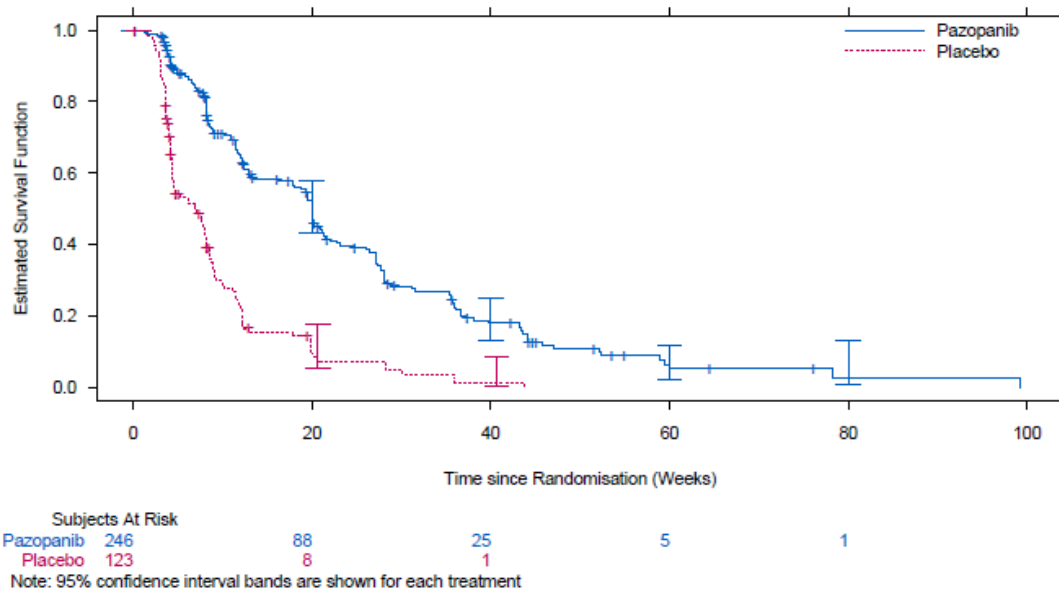
HR = Hazard ratio; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; CR = úplná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď. OS = celkové prežívanie

* Celkové prežívanie pre konkrétne histologické podtypy STS (leiomyosarkóm, synoviálny sarkóm a „iné“ STS) treba interpretovať opozorne vzhľadom na malý počet jedincov a široké intervaly spoľahlivosti

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

CONFIDENTIAL

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



Predpokladaná funkcia prežívania (Estimated Survival Function), Čas od randomizácie (týždne) (Time since Randomisation (Weeks), Rizikovní jedinci (Subjects At Risk), Poznámka: Pri každej liečebnej skupine je znázornené rozmedzie 95 % intervalu spoľahlivosti (Note: 95% confidence interval bands are shown for each treatment)

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

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Votrientom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe karcinómu obličky a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličky a rabdoidného tumoru obličky).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Votrientom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe rabdomyosarkómu, sarkómu mäkkých tkanív nerabdomyosarkomatóznej povahy a tumorov zo skupiny Ewingových sarkómov. Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 800 mg dávky pazopanibu pacientom so solídnyimi 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} .

CONFIDENTIAL

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 µg/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:

Mierna:

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 6). 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečenevých 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

CONFIDENTIAL

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 6).

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 6. 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 - 1 482)	800 mg OD
Mierna porucha funkcie pečene (PFP)	800 mg OD	33,5 (11,3 - 104,2)	774,2 (214,7 - 2 034,4)	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

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, nechťové 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 myšíc 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

CONFIDENTIAL

≥ 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 spermíí, zníženou motilitou spermíí a zníženou koncentráciou spermíí 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

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity s pazopanibom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**6.1 Zoznam pomocných látok**Jadro tablety

Magnéziumstearát
Mikrokryštalická celulóza
Povidón (K30)
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Obal tablety

Hypromelóza
Červený oxid železitý (E172)
Makrogol 400
Polysorbát 80
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

CONFIDENTIAL

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúce 30 alebo 90 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Spojené kráľovstvo.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. jún 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

CONFIDENTIAL**1. NÁZOV LIEKU**

Votrient 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Podlhovastá, biela, filmom obalená tableta s označením GS UHL na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE**4.1 Terapeutické indikácie**Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

Votrient je indikovaný u dospelých ako liečba prvej línie pokročilého karcinómu z obličkových buniek (*renal cell carcinoma*, RCC) a pre pacientov s pokročilým ochorením po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

Sarkóm mäkkých tkanív (STS)

Votrient 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 Votrientom má začať len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

DávkovanieDospelí

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

Úprava dávky

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

CONFIDENTIAL

Pediatrická populácia

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

Bezpečnosť a účinnosť pazopanibu u detí vo veku od 2 do 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

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 jedincov 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). Pacientom s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má pazopanib podávať opatrne a za dôkladného sledovania znášanlivosti. 800 mg pazopanibu jedenkrát denne je odporúčaná dávka pre pacientov s miernymi abnormalitami sérových pečeňových testov (definovanými buď ako referenčné hodnoty bilirubínu a zvýšenie hodnôt alanínaminotransferázy (ALT) akéhokoľvek stupňa, alebo ako zvýšenie hodnôt bilirubínu ($> 35\%$ priamy (nekonjugovaný) 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 akúkoľvek hladinu ALT).

Spôsob podávania

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

4.3 Kontraindikácie

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

CONFIDENTIAL

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na pečeň

Pri podávaní pazopanibu boli hlásené prípady zlyhania pečene (vrátane smrteľných prípadov). Pacientom s miernou alebo stredne 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 akúkoľvek hladinu ALT) (pozri časť 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, 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.

Sérové pečeňové testy treba skontrolovať pred začatím liečby pazopanibom a v 3., 5., 7. a 9. týždni. Potom ich treba skontrolovať v 3. mesiaci a v 4. mesiaci a keď je to klinicky indikované. V pravidelnom kontrolovaní sa má pokračovať aj po 4. mesiaci.

- Pacienti, u ktorých dôjde iba k zvýšeniu hodnôt transamináz na \leq 8-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (*upper limit of normal*, ULN), môžu pokračovať v liečbe pazopanibom, pričom funkciu pečene treba kontrolovať raz týždenne, pokiaľ sa hodnoty transamináz nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na predliečebné hodnoty.
- Pacienti s hodnotami transamináz > 8-násobok ULN majú liečbu pazopanibom prerušiť, pokiaľ sa ich hodnoty nevrátia na 1. stupeň toxicity alebo na predliečebné hodnoty. Ak možný prínos opätovného začatia liečby pazopanibom prevyšuje riziko hepatotoxicity, pazopanib sa má znovu začať podávať v zníženej dávke a sérové pečeňové testy sa majú kontrolovať raz týždenne počas 8 týždňov (pozri časť 4.2). Ak po opätovnom začatí liečby pazopanibom znovu dôjde k zvýšeniu transamináz na > 3-násobok ULN, liečba pazopanibom sa má ukončiť.
- Ak k zvýšeniu hodnôt transamináz na > 3-násobok ULN dôjde súčasne so zvýšením hodnôt bilirubínu na > 2-násobok ULN, má sa vykonať vyšetrenie frakcií bilirubínu. Ak priamy (konjugovaný) bilirubín predstavuje > 35 % celkového bilirubínu, liečba pazopanibom sa má ukončiť.

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 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 zaisťovala kontrola krvného tlaku. Zvýšené hodnoty krvného tlaku (systolický krvný tlak \geq 150 alebo diastolický krvný tlak \geq 100 mm Hg) sa vyskytli v počiatkovej fáze liečby

CONFIDENTIAL

(približne 40 % prípadov sa vyskytlo do 9. dňa a približne 90 % prípadov sa vyskytlo v prvých 18 týždňoch). Krvný tlak sa má sledovať a promptne liečiť pomocou kombinácie antihypertenznej liečby a úpravy dávky pazopanibu (prerušenie liečby a znovu začatie liečby nižšou dávkou na základe klinického úsudku) (pozri časti 4.2 a 4.8). Liečba pazopanibom sa má prerušiť, ak sú dokázané pretrvávajúce zvýšené hodnoty krvného tlaku (140/90 mm Hg) alebo ak je arteriálna hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženej dávke pazopanibu.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES)/syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (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.

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 ťažkým až ťažkým srdcovým zlyhaním ani u pacientov s hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK) nižšou ako sú referenčné hodnoty.

V klinických skúšaníach s pazopanibom sa vyskytli prípady srdcovej dysfunkcie, akými sú kongestívne srdcové zlyhanie a znížená ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) (pozri časť 4.8). V populácii pacientov so STS bolo kongestívne srdcové zlyhanie hlásené u 2 z 382 jedincov (0,5 %). Pokles hodnoty EFLK u jedincov, u ktorých sa vykonalo meranie po začatí liečby, 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 sprievodnú hypertenziu, ktorá mohla zhoršiť srdcovú dysfunkciu u rizikových pacientov zvýšením srdcového doťaženia („afterloadu“). Deväťdesiatdeväť (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, treba si pozrieť 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

CONFIDENTIAL

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, ischemickej cievej mozgovej príhody a tranzitórneho ischemického ataku (pozri časť 4.8). Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku ktorejkoľvek z týchto príhod. 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

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

Krvácavé príhody

V klinických štúdiách s pazopanibom boli hlásené krvácavé príhody (pozri časť 4.8). Pazopanib sa neodporúča pre pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch prekonalí hemoptýzu, cerebrálne alebo klinicky významné gastrointestinálne (GI) krvácanie. Pazopanib sa má používať opatrne u pacientov s významným rizikom krvácania.

Gastrointestinálne perforácie a fistula

V klinických štúdiách s pazopanibom sa vyskytli prípady GI perforácie alebo fistuly (pozri časť 4.8). 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 štítnej žľazy sa má vykonávať v pravidelných intervaloch a štítina žľaza sa má liečiť v súlade so štandardnou medicínskou praxou.

CONFIDENTIAL

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 proteinúria 4. stupňa.

Pneumotorax

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

Pediatrická populácia

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

Infekcie

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

Kombinácia s inými systémovými protinádorovými terapiami

Klinické štúdie pazopanibu v kombinácii s pemetrexedom (nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC)) a lapatinibom (karcinóm krčka maternice) 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 výhnúť sa súbežnej liečbe silnými inhibítormi CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) alebo proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP) vzhľadom na riziko zvýšenej expozície pazopanibu (pozri časť 4.5). Má sa zvážiť výber alternatívnych, súbežne podávaných liekov s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície CYP3A4, P-gp alebo BCRP.

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

Počas súbežnej liečby ketokonazolom boli pozorované prípady hyperglykémie.

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

CONFIDENTIAL

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

4.5 Liekové a iné interakcieÚčinky iných liekov na pazopanib

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

Inhibítory CYP3A4, P-gp, BCRP:

Pazopanib je substrát CYP3A4, P-gp a BCRP.

Súbežné podávanie pazopanibu (400 mg jedenkrát denne) so silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp, ketokonazolom (400 mg jedenkrát denne), počas 5 po sebe nasledujúcich dní, viedlo k 66 % a 45 % zvýšeniu priemernej hodnoty $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu, v uvedenom poradí, v porovnaní so samostatným podávaním pazopanibu (400 mg jedenkrát denne počas 7 dní). Porovnanie farmakokinetických parametrov pazopanibu, a to C_{max} (rozmedzie priemerných hodnôt 27,5 až 58,1 $\mu\text{g/ml}$) a $AUC_{(0-24)}$ (rozmedzie priemerných hodnôt 48,7 až 1 040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) 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, sachinavirom, 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, súbežného podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom inhibície P-gp alebo BCRP.

CONFIDENTIAL*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 omeprazolu (skúšobný substrát CYP2C19). Podanie pazopanibu viedlo k približne 30 % zvýšeniu priemerných hodnôt AUC a C_{max} midazolamu (skúšobný substrát CYP3A4) a k 33 % až 64 % zvýšeniu pomeru koncentrácií dextrometofanu k dextrofanu v moči po perorálnom podaní dextrometofanu (skúšobný substrát CYP2D6). Súbežné podanie pazopanibu v dávke 800 mg jedenkrát denne a paklitaxelu v dávke 80 mg/m² (substrát CYP3A4 a CYP2C8) raz týždenne viedlo k priemerne 25 % zvýšeniu AUC a 31 % zvýšeniu C_{max} , paklitaxelu.

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

V *in vitro* podmienkach pazopanib inhiboval ľudský transportný polypeptid organických aniónov (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 uridíndifosfát-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/m² a irinotekánom v dávke 150 mg/m² viedlo približne k 20 % zvýšeniu systémovej expozície SN-38. Pazopanib môže mať väčší vplyv na vylučovanie SN-38 u osôb s polymorfizmom UGT1A1*28 v porovnaní s osobami s alelou divokého typu. Na základe genotypu UGT1A1 sa však nedá vždy predpovedať vplyv pazopanibu na vylučovanie SN-38. Pri súbežnom podávaní pazopanibu a substrátov UGT1A1 je potrebná obozretnosť.

Účinok súbežného použitia pazopanibu a simvastatínu

Súbežné použitie pazopanibu a simvastatínu zvyšuje výskyt vzostupov hodnôt ALT. Výsledky 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).

CONFIDENTIAL

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 H₂-receptora medicínsky nevyhnutné, pazopanib sa má užívať bez jedla aspoň 2 hodiny pred podaním dávky antagonistu H₂-receptora, alebo aspoň 10 hodín po jeho podaní. Pazopanib sa má podať aspoň 1 hodinu pred podaním krátkodobo pôsobiacich antacid, alebo 2 hodiny po ich podaní. Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania PPI a antagonistov H₂-receptorov vychádzajú z fyziologických hľadísk.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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 žien 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 pazopanibom používali účinnú antikoncepciu a aby sa vyhli otehotneniu.

Laktácia

Bezpečnosť používania pazopanibu počas laktácie nebola stanovená. Nie je známe, či sa pazopanib vylučuje do ľudského 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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch 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.

CONFIDENTIAL**4.8 Nežiaduce účinky**Súhrn bezpečnostného profilu

Súhrnné údaje z kľúčového 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 = 1 149) u jedincov s RCC (pozri časť 5.1).

Súhrnné údaje z kľúčového 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 a pľúcne, 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, pľúcne krvácanie/hemoptýzu, poruchu funkcie pečene, perforáciu čreva a ischemickú cievnu mozgovú príhodu.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov) akéhokoľvek stupňa závažnosti v 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 súvisiace s liečbou, 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	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000
Neznáme	(z dostupných údajov)

Kategórie boli priradené na základe absolútnych frekvencií podľa údajov z klinických skúšaní. Hodnotené 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.

CONFIDENTIALZoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v štúdiách RCC (n = 1 149) 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	Menej časté	Infekcie (s neutropéniou alebo bez nej) [†]	neznáme	neznáme	neznáme
	Menej časté	Infekcia d'asien	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Infekčná peritonitída	1 (< 1 %)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Bolesť v mieste nádoru	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Trombocytopénia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Časté	Neutropénia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Časté	Leukopénia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla ^c	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Časté	Hypofosfatémia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratácia	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	10 (< 1 %)	0	0
Psychické poruchy	Časté	Insomnia	30 (3 %)	0	0
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Veľmi časté	Bolesť hlavy	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Časté	Závraty	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Parestézia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periférna senzoričná neuropatia	17 (1 %)	0	0
	Menej časté	Hypestézia	8 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Tranzitórny ischemický atak	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Menej časté	Somnolencia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Cievna mozgová príhoda	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Menej časté	Ischemická cievna mozgová príhoda	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Zmena farby mihalníc	4 (< 1 %)	0	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti (%)	3. stupňa závažnosti (%)	4. stupňa závažnosti (%)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia	6 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Infarkt myokardu	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Menej časté	Srdcová dysfunkcia ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Ischémia myokardu	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Návaly tepla	16 (1 %)	0	0
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Časté	Sčervenanie tváre	12 (1 %)	0	0
	Menej časté	Hypertenzná kríza	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Menej časté	Krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Dysfónia	48 (4 %)	0	0
	Časté	Dyspnoe	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Hemoptýza	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Rinorea	8 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Pľúcne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Pneumotorax	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Veľmi časté	Nauzea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Veľmi časté	Vracanie	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Veľmi časté	Bolesť brucha ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Časté	Stomatitída	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Časté	Dyspepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Flatulencia	43 (4 %)	0	0
	Časté	Abdominálna distenzia	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Vriedky v ústnej dutine	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Suchosť v ústach	27 (2 %)	0	0
	Menej časté	Pankreatitída	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Menej časté	Rektálne krvácanie	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Hematochézia	6 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Meléna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Častá stolica	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie z anusu	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Perforácia hrubého čreva	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Krvácanie v ústnej dutine	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Menej časté	Enterokutánna fistula	1 (< 1 %)	0	0	

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
	Menej časté	Hemateméza	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Hemoroidálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Perforácia ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Ezofagálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Retroperitoneálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy pečene a žľových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Porucha funkcie pečene	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Časté	Hepatotoxicita	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Menej časté	Žltáčka	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Poškodenie pečene vyvolané liekom	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Zlyhanie pečene	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Veľmi časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Veľmi časté	Alopécia	130 (11 %)	0	0
	Veľmi časté	Vyrážka	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Hypopigmentácia kože	52 (5 %)	0	0
	Časté	Suchosť kože	50 (4 %)	0	0
	Časté	Pruritus	29 (3 %)	0	0
	Časté	Erytém	25 (2 %)	0	0
	Časté	Depigmentácia kože	20 (2 %)	0	0
	Časté	Hyperhidróza	17 (1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha nechťov	11 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Odlupovanie kože	10 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Reakcia z fotosenzitivity	7 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Erytematózna vyrážka	6 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha kože	5 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Makulárna vyrážka	4 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Pruritická vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Vezikulárna vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Generalizovaný pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Menej časté	Generalizovaná vyrážka	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Papulózna vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Plantárny erytém	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Časté	Myalgia	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Svalové spazmy	25 (2 %)	0	0
	Menej časté	Bolesť kostrového svalstva	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Menej časté	Krvácanie v močových cestách	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Menorágia	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Vaginálne krvácanie	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Metrorágia	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zápal slizníc	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Časté	Asténia	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Edém ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Bolesť na hrudníku	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Triaška	4 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Porucha slizníc	1 (< 1 %)	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínamino-transferázy	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Veľmi časté	Zvýšená hladina aspartátamino-transferázy	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Časté	Zníženie telesnej hmotnosti	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina lipázy	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Časté	Znížený počet bielych krviniek ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	36 (3 %)	0	0
	Časté	Zvýšená hladina amylázy	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina gamaglutamyl-transferázy	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Časté	Zvýšený krvný tlak	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina močoviny v krvi	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení pečene	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Menej časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Menej časté	Znížená hladina glukózy v krvi	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
	Menej časté	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Menej časté	Zvýšená hladina transamináz	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Abnormálne hodnoty funkčných vyšetrení štítnej žľazy	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Zvýšený diastolický krvný tlak	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Zvýšený systolický krvný tlak	1 (< 1 %)	0	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).

Boli skombinované nasledujúce termíny:

^a Bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha a bolesť v dolnej časti brucha

^b Edém, periférny edém, edém oka, lokalizovaný edém a edém tváre

^c Dysgeúzia, ageúzia a hypogeúzia

^d Znížený počet bielych krviniek, znížený počet neutrofilov a znížený počet leukocytov

^e Znížená chuť do jedla a anorexia

^f Srdcová dysfunkcia, dysfunkcia ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívna kardiomyopatia

^g Venózna tromboembolická príhoda, hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia a trombóza

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou hlásené v skúšaní STS (n = 382)

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	Infekcia d'asien	4 (1 %)	0	0
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Veľmi časté	Bolesť v mieste nádoru	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Poruchy krvi a lymfatického systému^f	Veľmi časté	Leukopénia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Veľmi časté	Trombocytopénia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Veľmi časté	Neutropénia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Zriedkavé	Trombotická mikroangiopatia (vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury a hemolyticko-uremickeho syndrómu)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Poruchy endokrinného systému	Časté	Hypotyreóza	18 (5 %)	0	0
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Veľmi časté	Hyperalbuminémia ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratácia	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Menej časté	Hypomagneziémia	1 (< 1 %)	0	0
Psychické poruchy	Časté	Insomnia	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Dysgeúzia	79 (21 %)	0	0
	Veľmi časté	Bolesť hlavy	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periférna senzorická neuropatia	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Závraty	15 (4 %)	0	0
	Menej časté	Somnolencia	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Parestézia	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Mozgový infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie	15 (4 %)	0	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Srdcová dysfunkcia ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Dysfunkcia ľavej komory	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Bradykardia	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Infarkt myokardu	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Časté	Venózna tromboembolická príhoda ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Časté	Návaly tepla	12 (3 %)	0	0
	Časté	Sčervenanie tváre	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Epistaxa	22 (6 %)	0	0
	Časté	Dysfónia	20 (5 %)	0	0
	Časté	Dyspnoe	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Časté	Kašeľ	12 (3 %)	0	0
	Časté	Pneumotorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Štikútko	4 (1 %)	0	0
	Časté	Plúcne krvácanie	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
	Menej časté	Orofaryngálna bolesť	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie z priedušiek	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Rinorea	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Hemoptýza	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Veľmi časté	Nauzea	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Veľmi časté	Vracanie	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Veľmi časté	Bolesť brucha ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Veľmi časté	Stomatitída	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Abdominálna distenzia	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Časté	Suchosť v ústach	14 (4 %)	0	0
	Časté	Dyspepsia	12 (3 %)	0	0
	Časté	Krvácanie v ústnej dutine	5 (1 %)	0	0
	Časté	Flatulencia	5 (1 %)	0	0
	Časté	Krvácanie z anusu	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Gastrointestinálne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Rektálne krvácanie	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Enterokutánna fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Krvácanie do žalúdka	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Meléna	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Ezofagálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Peritonitída	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Retroperitoneálne krvácanie	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Menej časté	Perforácia ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Porucha funkcie pečene	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Zmena farby vlasov	93 (24 %)	0	0
	Veľmi časté	Hypopigmentácia kože	80 (21 %)	0	0
	Veľmi časté	Exfoliatívna vyrážka	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Alopécia	30 (8 %)	0	0
	Časté	Porucha kože	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Časté	Suchosť kože	21 (5 %)	0	0
	Časté	Hyperhidróza	18 (5 %)	0	0
	Časté	Porucha nechtov	13 (3 %)	0	0
	Časté	Pruritus	11 (3 %)	0	0
	Časté	Erytém	4 (1 %)	0	0
	Menej časté	Vriedky na koži	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Menej časté	Vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Papulózna vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Reakcia z fotosenzitivity	1 (< 1 %)	0	0
Menej časté	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	2 (< 1 %)	0	0	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť kostrového svalstva	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Myalgia	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Svalové kŕče	8 (2 %)	0	0
	Menej časté	Artralgia	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Proteinúria	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Vaginálne krvácanie	3 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Menorágia	1 (< 1 %)	0	0

CONFIDENTIAL

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie	Všetkých stupňov závažnosti n (%)	3. stupňa závažnosti n (%)	4. stupňa závažnosti n (%)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Edém ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Časté	Bolesť na hrudníku	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Časté	Triaška	10 (3 %)	0	0
	Menej časté	Zápal slizníc ^c	1 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Asténia	1 (< 1 %)	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia^h	Veľmi časté	Zníženie telesnej hmotnosti	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Časté	Abnormálne výsledky vyšetrenia ucha, nosa a hrdla ^c	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Časté	Abnormálna hladina cholesterolu v krvi	6 (2 %)	0	0
	Časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Časté	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Menej časté	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	2 (< 1 %)	0	0
	Menej časté	Aspartátaminotransferáza	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Menej časté	Alanínaminotransferáza	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Znížený počet krvných doštičiek	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Menej časté	Predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Boli skombinované nasledujúce termíny:

^a Bolest' brucha, bolesť v hornej časti brucha a gastrointestinálna bolesť

^b Edém, periférny edém a edém očných viečok

^c Vo väčšine týchto prípadov išlo o syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie

^d Venózne tromboembolické príhody - zahŕňajú hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu a trombózu

^e Väčšina týchto prípadov popisuje mukozitídu

^f Frekvencia výskytu je založená na tabuľkách s laboratórnymi hodnotami zo skúšania VEG110727 (N = 240). Tieto boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

^g Prípady srdcovej dysfunkcie - zahŕňajú dysfunkciu ľavej komory, srdcové zlyhanie a reštriktívnu kardiomyopatiu

^h Frekvencia výskytu je založená na nežiaducich udalostiach hlásených skúšajúcimi lekármi. Odchýlky laboratórných hodnôt boli skúšajúcimi lekármi hlásené ako nežiaduce udalosti menej často ako sa udáva v tabuľkách s laboratórnymi hodnotami.

CONFIDENTIAL

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 prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bol pazopanib hodnotený v dávkach až 2 000 mg bez toho, že by sa zistila toxicita obmedzujúca veľkosť dávky.

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: Antineoplastické látky, iné antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, ATC kód: L01XE11

Mechanizmus účinku

Pazopanib je perorálne podávaný, silne účinný, mnohocielový tyrozínkinázový inhibítor (TKI) receptorov 1, 2 a 3 pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR), receptorov α a β trombocytového rastového faktora (PDGFR) a receptora faktora kmeňových buniek (c-KIT) s hodnotami IC_{50} 10, 30, 47, 71, 84 a 74 nM 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 β PDGFR. V podmienkach *in vivo* pazopanib inhiboval VEGF-indukovanú fosforyláciu receptora 2 pre VEGFR v myších pľúcach, angiogénu pri rôznych zvieracích modeloch a rast xenograftov viacerých typov ľudských nádorov u myši.

Klinické štúdie

Karcinóm z obličkových buniek (RCC)

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

Z celkového počtu 435 pacientov v tejto štúdií bolo 233 pacientov bez predchádzajúcej liečby a 202 podstupovalo druhú líniu liečby po absolvovaní jednej predchádzajúcej liečby založenej na IL-2 alebo INF α . Výkonnostný stav (ECOG) bol v skupine s pazopanibom a v skupine s 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 %).

CONFIDENTIAL

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 placebom). V podskupine po predchádzajúcej liečbe cytokínmi väčšina pacientov (75 %) podstúpila liečbu založenú na interferóne.

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

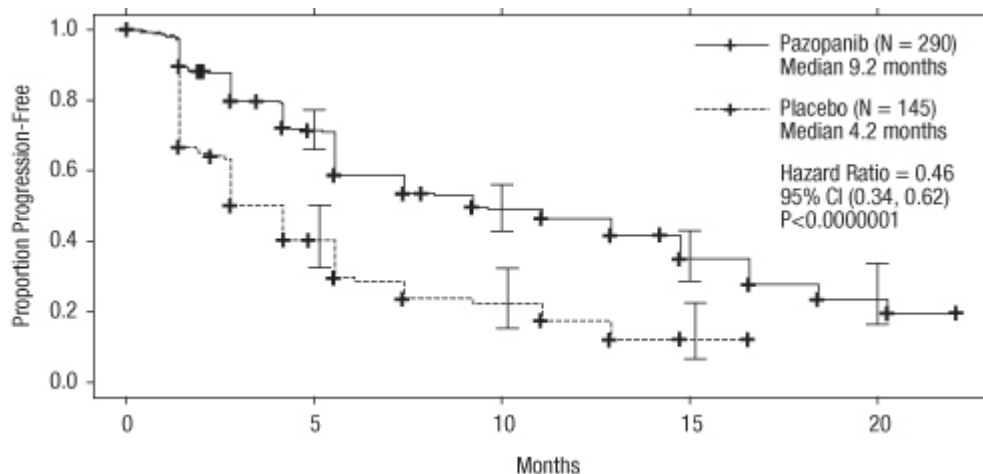
Primárna analýza primárneho cieľa PFS je založená na hodnotení ochorenia prostredníctvom nezávislej rádiologickej analýzy v celej sledovanej populácii (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi).

Tabuľka 3: Výsledky celkovej účinnosti pri RCC podľa nezávislého hodnotenia (VEG105192)

Ciele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (jednostranný test)
PFS Celková* ITT populácia Medián (mesiace)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Odpoveď na liečbu % (95 % Interval spoľahlivosti, IS)	N = 290 30 (25,1;35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

HR = Hazard ratio; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia. * - Pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi.

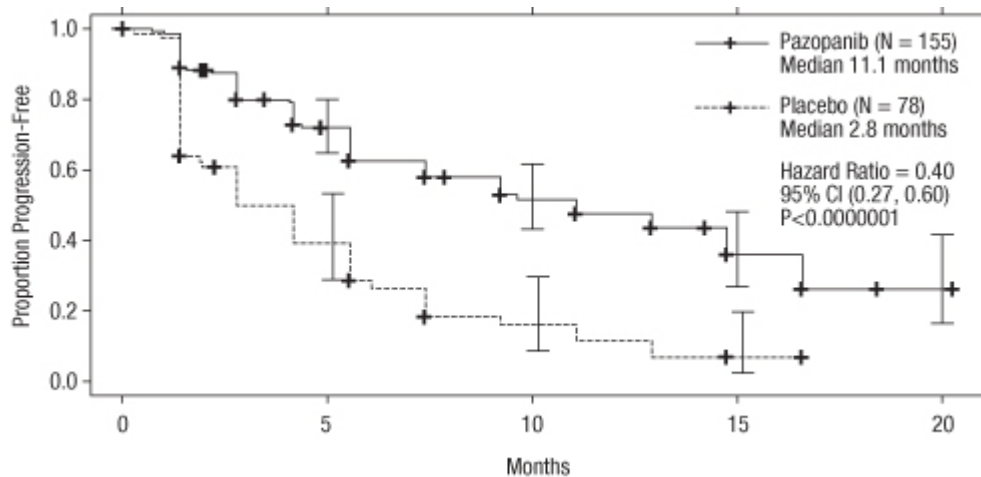
Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez príznakov progresie ochorenia podľa nezávislej analýzy celej sledovanej populácie (pacienti bez predchádzajúcej liečby a pacienti po predchádzajúcej liečbe cytokínmi) (VEG105192)



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

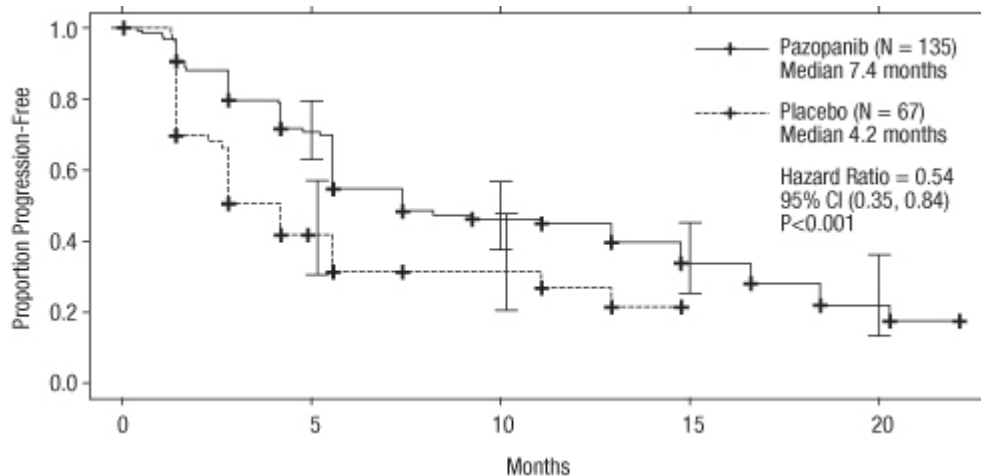
CONFIDENTIAL

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



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

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



os x; Mesiace, os y; Podiel pacientov bez príznakov progresie ochorenia, Pazopanib (N = 135) Medián 7,4 mesiaca; Placebo (N = 67) Medián 4,2 mesiaca; Hazard Ratio = 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.

CONFIDENTIAL

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 cieľ, ktorým bolo PFS a preukázala, že pazopanib je noninferiorný oproti sunitinibu, keďže horná hranica 95 % IS pre hazard ratio bola nižšia ako protokolom špecifikovaná hraničná hodnota noninferiority 1,25. Výsledky celkovej účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 4.

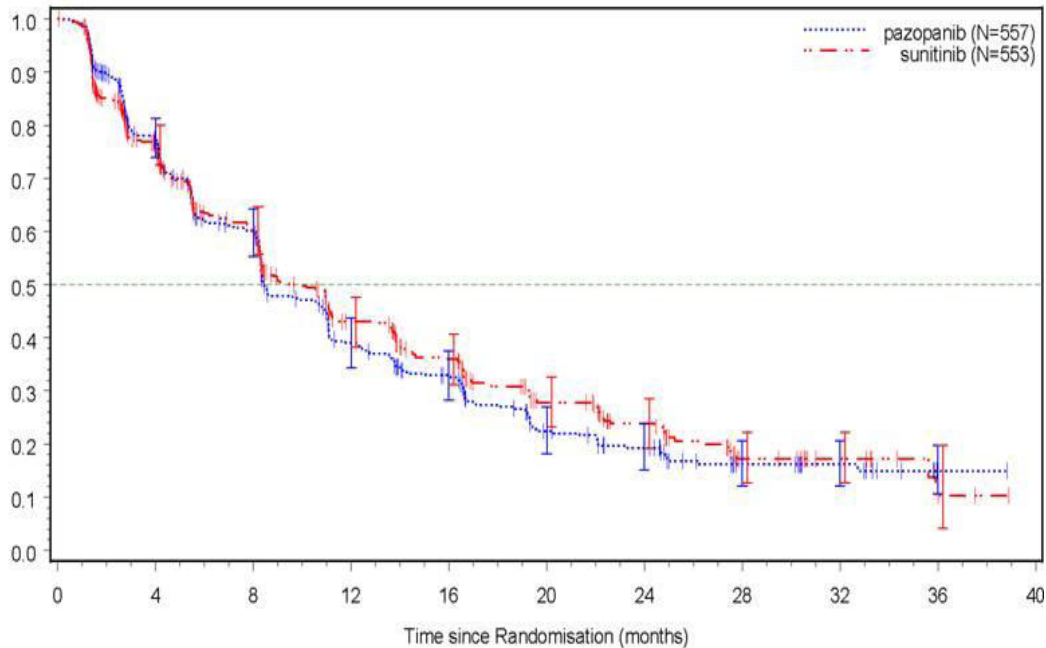
Tabuľka 4: Výsledky celkovej účinnosti (VEG108844)

	Pazopanib	Sunitinib	HR
Cieľ	N = 557	N = 553	(95 % IS)
PFS			
Celkové			
Medián (mesiace)	8,4	9,5	1,047
(95 % IS)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Celkové prežívanie			
Medián (mesiace)	28,4	29,3	0,908 ^a
(95 % IS)	(26,2; 35,6)	(25,3; 32,5)	(0,762; 1,082)

HR = Hazard Ratio; PFS = Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; ^a P hodnota = 0,275 (2-stranný test)

CONFIDENTIAL

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



Čas od randomizácie (mesiace) (Time since Randomisation (months))

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 nefrektómii (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 kľúčovom, 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 liečba placebom. 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 epitelooidný 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 (epitelooidný hemangioendotelióm, angiosarkóm), neurčito diferencované tumory (synoviálny sarkóm, epitelooidný sarkóm, alveolárny sarkóm mäkkých častí, jasnobunkový sarkóm, dezplastický sarkóm z malých okrúhlych buniek, rabdoidný tumor (okrem obličky), malígny mezenchymóm, myomelanocytárny tumor z jasných buniek (PECóm), intimálny sarkóm) okrem chondrosarkómu, Ewingových tumorov/primitívnych neuroektodermálnych tumorov (PNET), malígnych tumorov z buniek obalov periférnych nervov, nešpecifikovaných (NOS)

CONFIDENTIAL

nediferencovaných sarkómov mäkkých tkanív a iných typov sarkómu (neuvedených ako nevhodných pre štúdiu).

Nasledujúce typy tumorov boli nevhodné pre štúdiu:

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

Treba poznamenať, že pacienti s adipocytickým sarkómom boli z kľúčovej 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 malígný 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 príznakov progresie ochorenia (PFS hodnotené nezávislou rádiologickou analýzou); sekundárne ciele zahŕňali celkové prežívanie (OS), výskyt celkovej odpovede na liečbu a trvanie odpovede na liečbu.

CONFIDENTIAL

Tabuľka 5: Výsledky celkovej účinnosti pri STS podľa nezávislého hodnotenia (VEG110727)

Ciele/Sledovaná populácia	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IS)	P-hodnota (dvojstranný test)
PFS				
Celková ITT populácia Medián (týždne)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkóm Medián (týždne)	N = 109 20,1	N = 49 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
OS				
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
„Iné podtypy“ STS* Medián (mesiace)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Odpoveď na liečbu (CR+PR)				
% (95 % IS)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Trvanie odpovede na liečbu Medián (týždne) (95 % IS)	38,9 (16,7, 40,0)			

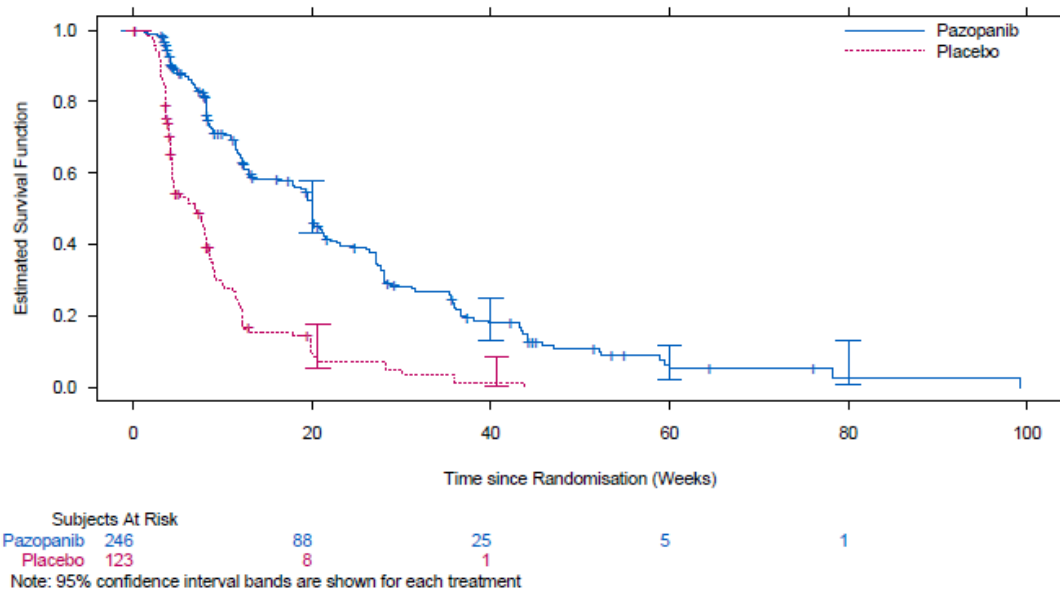
HR = Hazard ratio; ITT = populácia všetkých randomizovaných pacientov; PFS = Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; CR = úplná odpoveď; PR = čiastočná odpoveď. OS = celkové prežívanie

* Celkové prežívanie pre konkrétne histologické podtypy STS (leiomyosarkóm, synoviálny sarkóm a „iné“ STS) treba interpretovať opozorne vzhľadom na malý počet jedincov a široké intervaly spoľahlivosti

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

CONFIDENTIAL

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



Predpokladaná funkcia prežívania (Estimated Survival Function), Čas od randomizácie (týždne) (Time since Randomisation (Weeks), Rizikovní jedinci (Subjects At Risk), Poznámka: Pri každej liečebnej skupine je znázornené rozmedzie 95 % intervalu spoľahlivosti (Note: 95% confidence interval bands are shown for each treatment)

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

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Votrientom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe karcinómu obličky a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, jasnobunkového sarkómu, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličky a rabdoidného tumoru obličky).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Votrientom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pri liečbe rabdomyosarkómu, sarkómu mäkkých tkanív nerabdomyosarkomatóznej povahy a tumorov zo skupiny Ewingových sarkómov. Informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej 800 mg dávky pazopanibu pacientom so solídnyimi 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} .

CONFIDENTIAL

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 µg/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:

Mierna:

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 6). 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

CONFIDENTIAL

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 6).

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 6. 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 - 1 482)	800 mg OD
Mierna porucha funkcie pečene (PFP)	800 mg OD	33,5 (11,3 - 104,2)	774,2 (214,7 - 2 034,4)	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

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, nechty, 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 myšíc 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

CONFIDENTIAL

≥ 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, zníženie 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 spermíí, zníženou motilitou spermíí a zníženou koncentráciou spermíí 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

Neuskutočnili sa štúdie karcinogenity s pazopanibom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Magnéziumstearát
Mikrokryštalická celulóza
Povidón (K30)
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)

Obal tablety

Hypromelóza
Makrogol 400
Polysorbát 80
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

CONFIDENTIAL

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

HDPE fľaše s polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi obsahujúce 30 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Spojené kráľovstvo.

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. jún 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.