CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pazopanib Vipharm, 200 mg, tabletki powlekane
Pazopanib Vipharm, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pazopanib Vipharm, 200, mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

Pazopanib Vipharm, 400 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg pazopanibu (w postaci chlorowodorku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Pazopanib Vipharm, 200 mg, tabletki powlekane
Różowa, podłużna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „200” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie, o długości około 14,1 mm i szerokości około 5,5 mm.

Pazopanib Vipharm, 400 mg, tabletki powlekane
Różowa, podłużna, obustronnie wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „400” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie, o długości około 18 mm i szerokości około 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC)

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

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Pazopanib Vipharm może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu produktów leczniczych przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Dorośli

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

Modyfikacja dawki

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby, aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność i konieczne jest uważne monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny

bezpośredniej (> 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę (patrz punkt 5.2).

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

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

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

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

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

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

Tabela 1 Dostosowanie dawki w razie wystąpienia hepatotoksyczności

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

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny zwiększa ryzyko podwyższonej aktywności AlAT (patrz punkt 4.5) i należy je podejmować z ostrożnością i stosując uważne monitorowanie.

Nadciśnienie tętnicze

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

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)/zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS)

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

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenie płuc

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

Zaburzenia czynności serca/niewydolność serca

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

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

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

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

Postępowanie
U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem LVEF, przerwanie leczenia pazopanibem i (lub) zmniejszenie dawki powinno być połączone z leczeniem nadciśnienia tętniczego (jeśli występuje, patrz ostrzeżenie dotyczące nadciśnienia tętniczego zamieszczone powyżej), zgodnie z potrzebą kliniczną.

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

Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*

W badaniach klinicznych pazopanibu występowały zdarzenia w postaci wydłużenia odstępu QT

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

Tętnicze incydenty zakrzepowe

W badaniach klinicznych pazopanibu obserwowano zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego, udar niedokrwienny mózgu i przemijający napad niedokrwienny (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zgonów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka incydentów zakrzepowych lub z incydentami zakrzepowymi w wywiadzie. Nie badano zastosowania pazopanibu u pacjentów, u których wystąpił incydent zakrzepowy w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Decyzję o podjęciu leczenia należy podejmować na podstawie indywidualnej oceny stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

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

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu w monoterapii, w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz w skojarzeniu z topotekanem obserwowano TMA (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których wystąpiła TMA należy trwale przerwać leczenie pazopanibem. Ustąpienie objawów TMA obserwowano po przerwaniu leczenia. Pazopanib nie jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

Incydenty krwotoczne

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

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

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

Perforacje i przetoki w obrębie przewodu pokarmowego

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

Gojenie ran

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących wpływu pazopanibu na gojenie ran. Ponieważ inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka (VEGF) mogą utrudniać gojenie ran, leczenie pazopanibem należy przerwać co najmniej 7 dni przed zaplanowaną operacją chirurgiczną. Decyzję o wznowieniu leczenia pazopanibem po operacji należy podjąć po ocenie klinicznej gojenia ran.

Należy przerwać stosowanie pazopanibu u pacjentów, u których nastąpiło rozejście się brzegów rany.

Niedoczynność tarczycy

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

Białkomocz

W badaniach klinicznych pazopanibu zgłaszano przypadki białkomoczu. Zaleca się wykonywanie badań ogólnych moczu przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia oraz obserwację w celu wykrycia zwiększenia białkomoczu. Należy przerwać stosowanie pazopanibu, jeśli u pacjenta wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Występowanie TLS, w tym śmiertelnych przypadków TLS, było związane ze stosowaniem pazopanibu (patrz punkt 4.8). Pacjenci podlegający zwiększonemu ryzyku TLS to osoby z szybko rosnącymi guzami, dużą masą guza, zaburzeniami czynności nerek lub odwodnieniem. Przed rozpoczęciem podawania pazopanibu należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych, takich jak leczenie dużego stężenia kwasu moczowego lub dożylne nawodnienie.
Pacjenci podlegający ryzyku powinni być uważnie monitorowani i powinni otrzymać leczenie w zależności od wskazań klinicznych.

Odma opłucnowa

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

Dzieci i młodzież

Z uwagi na to, że mechanizm działania pazopanibu może wywierać znaczący wpływ na wzrost organów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju pourodzeniowego u gryzoni (patrz punkt 5.3), pazopanib nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 2 lat.

Zakażenia

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

Skojarzenie z innymi przeciwnowotworowymi lekami ogólnoustrojowymi

Badania kliniczne z zastosowaniem pazopanibu w skojarzeniu z szeregiem innych przeciwnowotworowych leków ogólnoustrojowych (w tym na przykład pemetreksedem, lapatynibem lub pembrolizumabem) zostały wcześnie zakończone z uwagi na ryzyko zwiększonej toksyczności i (lub) śmiertelności, a dawka zapewniająca skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu skojarzonym nie została ustalona.

Ciąża

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

Interakcje

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

Należy unikać jednoczesnego stosowanie leków indukujących CYP3A4 ze względu na ryzyko zmniejszenia ekspozycji na pazopanib (patrz punkt 4.5).

Podczas jednoczesnego stosowania z ketokonazolem obserwowano przypadki hiperglikemii.

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

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas leczenia pazopanibem (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na pazopanib

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

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

Jednoczesne podawanie pazopanibu (w dawce 400 mg raz na dobę) z silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i P-gp, ketokonazolem (w dawce 400 mg raz na dobę) przez 5 kolejnych dni, spowodowało odpowiednio 66% i 45% wzrost średniej $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopanibu względem pazopanibu podawanego w monoterapii (w dawce 400 mg raz na dobę przez 7 dni). Porównanie parametrów farmakokinetycznych pazopanibu, C_{max} (zakres średniej 27,5 do 58,1 µg/ml), $AUC_{(0-24)}$ (zakres średniej 48,7 do 1040 µg*h/ml), po podawaniu pazopanibu w monoterapii w dawce 800 mg i po podawaniu pazopanibu w dawce 400 mg jednocześnie z ketokonazolem w dawce 400 mg (średni C_{max} 59,2 µg/ml, średnie $AUC_{(0-24)}$1300 µg*h/ml)

wykazało, że w obecności silnego inhibitora CYP3A4 i P-gp zmniejszenie dawki pazopanibu do 400 mg raz na dobę w większości przypadków powoduje ekspozycję na pazopanib podobną do obserwowanej po podaniu pazopanibu w monoterapii w dawce 800 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów ekspozycja na pazopanib może być jednak większa od zaobserwowanej po podaniu 800 mg pazopanibu w monoterapii.

Równoczesne podawanie pazopanibu z innymi silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4 (np. z itrakonazolem, klarytromycyną, atazanawirem, indynawirem, nefazodonem, nelfinawirem, rytonawirem, sakwinawirem, telitromycyną, worykonazolem) może doprowadzić do zwiększenia stężenia pazopanibu. Sok grejpfrutowy zawiera inhibitor izoenzymu CYP3A4 i może również powodować zwiększenie stężenia pazopanibu w osoczu.

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

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

Należy unikać jednoczesnego podawania pazopanibu z silnym inhibitorem CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Jeśli nie jest dostępna medycznie akceptowalna alternatywa dla silnego inhibitora CYP3A4, dawka pazopanibu podczas podawania skojarzonego powinna być zmniejszona do 400 mg na dobę. W takich przypadkach należy zwrócić szczególną uwagę na działania niepożądane leku i dalsze zmniejszenie dawki można rozważyć w razie zaobserwowania możliwych działań niepożądanych związanych z tym lekiem.

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

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

Wpływ pazopanibu na inne produkty lecznicze

Z badań *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wynika, że pazopanib hamuje izoenzymy CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1. Badanie *in vitro* z zastosowaniem testu ludzkiego receptora pregnanu X (ang. pregnane X receptor, PXR) wykazało zdolność leku do indukowania ludzkiego izoenzymu CYP3A4. W badaniach farmakologii klinicznej z użyciem pazopanibu podawanego w dawce 800 mg raz na dobę wykazano, że pazopanib nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę kofeiny (modelowego substratu izoenzymu CYP1A2), warfaryny (modelowego substratu izoenzymu CYP2C9) lub omeprazolu (modelowego substratu izoenzymu CYP2C19) u pacjentów z nowotworami. Podanie pazopanibu prowadziło do zwiększenia o około 30% średnich wartości AUC i C_{max} midazolamu (modelowego substratu izoenzymu CYP3A4) i zwiększenia o 33% do 64% stosunku stężenia dekstrometorfanu do stężenia dekstrofanu w moczu po doustnym podaniu dekstrometorfanu (modelowego substratu CYP2D6). Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 800 mg raz na dobę z paklitakselem (substratem izoenzymów CYP3A4 i CYP2C8) w dawce 80 mg/m^2 pc. raz na tydzień doprowadziło do zwiększenia AUC i C_{max} paklitakselu odpowiednio o średnio 26% i 31%.

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

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

In vitro pazopanib jest inhibitorem transferazy urydyno-difosforano-glukuronozylowej 1A1 (UGT1A1). Czynny metabolit irynotekanu, SN-38, jest substratem OATP1B1 i UGT1A1. Jednoczesne stosowanie pazopanibu w dawce 400 mg raz na dobę z cetuksymabem w dawce 250 mg/m^2 i irynotekanem w dawce 150 mg/m^2 spowodowało około 20% zwiększenie ekspozycji na SN-38. Pazopanib może mieć większy wpływ na dyspozycję SN-38 u pacjentów z polimorfizmem UGT1A1*38 w odniesieniu do pacjentów z allelem typu dzikiego. Jednakże genotyp UGT1A1 nie zawsze pozwalał przewidzieć wpływ pazopanibu na dyspozycję SN-38. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania pazopanibu z substratami UGT1A1.

Jednoczesne stosowanie pazopanibu i symwastatyny

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

Wpływ pokarmu na pazopanib

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

Produkty lecznicze zwiększające pH soku żołądkowego

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Pazopanib Vipharm nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdówi obsługiwania maszyn. Właściwości farmakologiczne pazopanibu nie dają podstaw do przewidywania negatywnego wpływu na tego typu aktywności. W przypadku rozpatrywania zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających umiejętności oceny sytuacji oraz zdolności motorycznych i poznawczych, należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta i profil działań niepożądanych pazopanibu. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy, zmęczenia lub osłabienia pacjenci powinni unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu *non-inferiority* przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557) (patrz punkt 5.1).

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

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

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

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

Poniżej wymieniono działania niepożądane wszystkich stopni, które obserwowano u pacjentów z RCC lub STS w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego pazopanib, uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych, częstości występowania i stopnia ciężkości. Przyjęto następującą konwencję klasyfikacji częstości występowania: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania (wszystkie stopnie)**	**Działania niepożądane**	**Wszystkich stopni n (%)**	**Stopnia 3. n (%)**	**Stopnia 4. n (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii)†	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
	Niezbyt często	Zakażenia dziąseł	1 (< 1%)	0	0
		Zakaźne zapalenie okrężnicy	1 (< 1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Ból nowotworowy	1 (< 1%)	0	0

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość	80 (7%)	10 (< 1%)	5 (< 1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (< 1%)
		Leukopenia	63 (5%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Policytemia	6 (0,03%)	1	0
	Rzadko	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	83 (7%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia[e]	317 (28%)	14 (1%)	0
	Często	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (< 1%)	0
		Odwodnienie	16 (1%)	5 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	10 (< 1%)	0	0
	Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza*	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	30 (3%)	0	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku[c]	254 (22%)	1 (< 1%)	0
		Ból głowy	122 (11%)	11 (< 1%)	0
	Często	Zawroty głowy	55 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
		Letarg	30 (3%)	3 (< 1%)	0
		Parestezje	20 (2%)	2 (< 1%)	0
		Obwodowa neuropatia czuciowa	17 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Niedoczulica	8 (< 1%)	0	0
		Przemijający atak niedokrwienny	7 (< 1%)	4 (< 1%)	0
		Senność	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Incydent naczyniowo-mózgowy	2 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)
		Udar niedokrwienny	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Rzadko	Odwracalna tylna encefalopatia/zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii †	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	19 (2%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Odwarstwienie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przedarcie siatkówki †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Odbarwienie rzęs	4 (< 1%)	0	0

Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia	6 (< 1%)	0	0
		Zawał mięśnia sercowego	5 (< 1%)	1 (< 1%)	4 (< 1%)
		Zaburzenia czynności serca[f]	4 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Niedokrwienie mięśnia sercowego	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	473 (41%)	115 (10%)	1 (< 1%)
	Często	Uderzenia gorąca	16 (1%)	0	0
		Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe[g]	13 (1%)	6 (< 1%)	7 (< 1%)
		Rumieniec	12 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Przełom nadciśnieniowy	6 (< 1%)	0	2 (< 1%)
		Krwotok	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy†	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	50 (4%)	1 (< 1%)	0
		Dysfonia	48 (4%)	0	0
		Duszność	42 (4%)	8 (< 1%)	1 (< 1%)
		Krwioplucie	15 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Wyciek wodnisty z nosa	8 (< 1%)	0	0
		Krwotok z płuc	2 (< 1%)	0	0
		Odma opłucnowa	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc/ zapalenie płuc†	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	614 (53%)	65 (6%)	2 (< 1%)
		Nudności	386 (34%)	14 (1%)	0
		Wymioty	225 (20%)	18 (2%)	1 (< 1%)
		Ból brzucha[a]	139 (12%)	15 (1%)	0
	Często	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	96 (8%)	4 (< 1%)	0
		Dyspepsja	83 (7%)	2 (< 1%)	0
		Wiatry	43 (4%)	0	0
		Wzdęcie brzucha	36 (3%)	2 (< 1%)	0
		Owrzodzenie jamy ustnej	28 (2%)	3 (< 1%)	0
		Suchość w jamie ustnej	27 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki	8 (< 1%)	4 (< 1%)	0
		Krwotok z odbytnicy	8 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Obecność świeżej krwi w kale	6 (< 1%)	0	0
		Krwotok z przewodu pokarmowego	4 (< 1%)	2 (< 1%)	0

		Smoliste stolce	4 (< 1%)	1(< 1%)	0
		Częste wypróżnienia	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z odbytu	2 (< 1%)	0	0
		Perforacja jelita grubego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Krwotok z jamy ustnej	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	0	0
		Krwawe wymioty	1 (< 1%)	0	0
		Krwawienie z guzków krwawniczych	1 (< 1%)	0	0
		Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (<1%)
		Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Hiperbilirubinemia	38 (3%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zaburzenia czynności wątroby	29 (3%)	13 (1%)	2 (< 1%)
		Hepatotoksyczność	18 (2%)	11 (< 1%)	2 (< 1%)
	Niezbyt często	Żółtaczka	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Polekowe uszkodzenie wątroby	2 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Niewydolność wątroby†	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	404 (35%)	1 (< 1%)	0
		Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	206 (18%)	39 (3%)	0
		Łysienie	130 (11%)	0	0
		Wysypka	129 (11%)	7 (< 1%)	0
	Często	Hipopigmentacja skóry	52 (5%)	0	0
		Suchość skóry	50 (4%)	0	0
		Świąd	29 (3%)	0	0
		Rumień	25 (2%)	0	0
		Depigmentacja skóry	20 (2%)	0	0
		Nadmierna potliwość	17 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Zaburzenia paznokci	11 (< 1%)	0	0
		Złuszczanie skóry	10 (< 1%)	0	0
		Reakcje nadwrażliwości na światło	7 (< 1%)	0	0

		Wysypka rumieniowa	6 (< 1%)	0	0
		Zaburzenia skóry	5 (< 1%)	0	0
		Plamista wysypka	4 (< 1%)	0	0
		Swędząca wysypka	3 (< 1%)	0	0
		Wysypka pęcherzykowa	3 (< 1%)	0	0
		Świąd uogólniony	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Wysypka uogólniona	2 (< 1%)	0	0
		Wysypka grudkowa	2 (< 1%)	0	0
		Rumień podeszwowy	1 (< 1%)	0	0
		Owrzodzenie skóry†	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów	48 (4%)	8 (< 1%)	0
		Bóle mięśniowe	35 (3%)	2 (< 1%)	0
		Kurcze mięśniowe	25 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Ból mięśniowo-szkieletowy	9 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Białkomocz	135 (12%)	32 (3%)	0
	Niezbyt często	Krwawienie z dróg moczowych	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotoczna miesiączka	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
		Krwawienia między miesiączkami	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	415 (36%)	65 (6%)	1 (< 1%)
	Często	Zapalenie błon śluzowych	86 (7%)	5 (< 1%)	0
		Osłabienie	82 (7%)	20 (2%)	1 (< 1%)
		Obrzęki[b]	72 (6%)	1 (< 1%)	0
		Ból w klatce piersiowej	18 (2%)	2 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Dreszcze	4 (< 1%)	0	0
		Zaburzenia błon śluzowych	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	211 (18%)	51 (4%)	10 (< 1%)
	Często	Zmniejszenie masy ciała	96 (8%)	7 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	61 (5%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)

		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	55 (5%)	3 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności lipazy	51 (4%)	21 (2%)	7 (< 1%)
		Zmniejszenie liczby krwinek białych we krwi[d]	51 (4%)	3 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia tyreotropiny we krwi	36 (3%)	0	0
		Zwiększenie aktywności amylazy we krwi	35 (3%)	7 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	31 (3%)	9 (< 1%)	4 (< 1%)
		Zwiększenie ciśnienia tętniczego	15 (1%)	2 (< 1%)	0
		Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	12 (1%)	1 (< 1%)	0
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	12 (1%)	6 (< 1%)	1 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	11 (< 1%)	4 (< 1%)	3 (< 1%)
		Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	7 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	7 (< 1%)	2 (< 1%)	0
		Zwiększenie aktywności aminotransferaz	7 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy	3 (< 1%)	0	0
		Zwiększenie rozkurczowego ciśnienia tętniczego	2 (< 1%)	0	0
		Zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego	1 (< 1%)	0	0

†Działania niepożądane związane z leczeniem uzyskane po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego pazopanib (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i ciężkie działania niepożądane zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).
*Działanie niepożądane związane z leczeniem zgłaszane wyłącznie w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego pazopanib. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.
Połączono następujące pojęcia:
[a] Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha
[b] Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki oczu, obrzęki miejscowe i obrzęk twarzy
[c] Zaburzenia smaku, zanik smaku i osłabienie smaku
[d] Zmniejszenie liczby krwinek białych, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenie liczby leukocytów
[e] Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt

[f] Zaburzenia czynności serca, zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca
[g] Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna i inne postaci zakrzepicy

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania (wszystkie stopnie)**	**Działania niepożądane**	**Wszystkich stopni n (%)**	**Stopnia 3. n (%)**	**Stopnia 4. n (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia dziąseł	4 (1%)	0	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Ból nowotworowy	121 (32%)	32 (8%)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego[f]	Bardzo często	Leukopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Małopłytkowość	86 (36%)	7 (3%)	2 (< 1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Niezbyt często	Mikroangiopatia zakrzepowa (w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy) †	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy	18 (5%)	0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hipoalbuminemia[f]	81 (34%)	2 (< 1%)	0
	Często	Odwodnienie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Niezbyt często	Hipomagnezemia	1 (< 1%)	0	0
	Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza*	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	5 (1%)	1 (< 1%)	0
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku[c]	79 (21%)	0	0
		Bóle głowy	54 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Obwodowa neuropatia czuciowa	30 (8%)	1 (< 1%)	0
		Zawroty głowy	15 (4%)	0	0
	Niezbyt często	Senność	3 (< 1%)	0	0
		Parestezje	1 (< 1%)	0	0
		Zawał mózgu	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)

Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	15 (4%)	0	0
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności serca[g]	21 (5%)	3 (< 1%)	1 (< 1%)
		Zaburzenia czynności lewej komory	13 (3%)	3 (< 1%)	0
		Bradykardia	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze	152 (40%)	26 (7%)	0
	Często	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe[d]	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Uderzenia gorąca	12 (3%)	0	0
		Rumieniec	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0
	Rzadko	Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa	22 (6%)	0	0
		Dysfonia	20 (5%)	0	0
		Duszność	14 (4%)	3 (< 1%)	0
		Kaszel	12 (3%)	0	0
		Odma opłucnowa	7 (2%)	2 (< 1%)	1 (< 1%)
		Czkawka	4 (1%)	0	0
		Krwotok z płuc	4 (1%)	1 (< 1%)	0
	Niezbyt często	Ból części ustnej gardła	3 (< 1%)	0	0
		Krwotok z oskrzeli	2 (< 1%)	0	0
		Wyciek wodnisty z nosa	1 (< 1%)	0	0
		Krwioplucie	1 (< 1%)	0	0
	Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc / zapalenie płuc†	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nudności	167 (44%)	8 (2%)	0
		Wymioty	96 (25%)	7 (2%)	0
		Ból brzucha[a]	55 (14%)	4 (1%)	0
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	41 (11%)	1 (< 1%)	0
	Często	Wzdęcie brzucha	16 (4%)	2 (1%)	0
		Suchość w jamie ustnej	14 (4%)	0	0
		Objawy dyspepsji	12 (3%)	0	0
		Krwotok z jamy ustnej	5 (1%)	0	0
		Wiatry	5 (1%)	0	0

		Krwotok z odbytu	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z odbytnicy	2 (< 1%)	0	0
		Przetoka jelitowo-skórna	1 (< 1%)	1 (<1%)	0
		Krwotok z żołądka	1 (< 1%)	0	0
		Smoliste stolce	2 (< 1%)	0	0
		Krwotok z przełyku	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Zapalenie otrzewnej	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok zaotrzewnowy	1 (< 1%)	0	0
		Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Perforacja jelita krętego	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby	2 (< 1%)	0	1 (< 1%)
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby*	wartość nieznana	wartość nieznana	wartość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Zmiana koloru włosów	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentacja skóry	80 (21%)	0	0
		Złuszczająca wysypka	52 (14%)	2 (< 1%)	0
	Często	Łysienie	30 (8%)	0	0
		Zaburzenia skóry[c]	26 (7%)	4 (1%)	0
		Suchość skóry	21 (5%)	0	0
		Nadmierna potliwość	18 (5%)	0	0
		Zaburzenia paznokci	13 (3%)	0	0
		Świąd	11 (3%)	0	0
		Rumień	4 (1%)	0	0
	Niezbyt często	Owrzodzenie skóry	3 (< 1%)	1 (< 1%)	0
		Wysypka	1 (< 1%)	0	0
		Wysypka grudkowa	1 (< 1%)	0	0
		Reakcje nadwrażliwości na światło	1 (< 1%)	0	0
		Zespół erytrodyzestzji dłoniowo-podeszwowej	2 (<1%)	0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśniowo-szkieletowy	35 (9%)	2 (< 1%)	0
		Bóle mięśniowe	28 (7%)	2 (< 1%)	0
		Kurcze mięśniowe	8 (2%)	0	0
	Niezbyt często	Bóle stawów	2 (< 1%)	0	0

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Białkomocz	2 (<1%)	0	0
Zaburzenia układu rozrod-czego i piersi	Niezbyt często	Krwotok z pochwy	3 (< 1%)	0	0
		Obfite krwawienia miesięczne	1 (< 1%)	0	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia	178 (47%)	34 (9%)	1 (< 1%)
	Często	Obrzęki[b]	18 (5%)	1 (< 1%)	0
		Ból w klatce piersiowej	12 (3%)	4 (1%)	0
		Dreszcze	10 (3%)	0	0
	Niezbyt często	Zapalenie błon śluzowych[e]	1 (<1%)	0	0
		Osłabienie	1 (< 1%)	0	0
Badania diagnostyczne[h]	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	86 (23%)	5 (1%)	0
	Często	Nieprawidłowe wyniki badania ucha, oka, gardła[e]	29 (8%)	4 (1%)	0
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	8 (2%)	4 (1%)	2 (< 1%)
		Nieprawidłowe stężenie cholesterolu we krwi	6 (2%)	0	0
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	5 (1%)	2 (< 1%)	2 (< 1%)
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotrans-ferazy	4 (1%)	0	3 (< 1%)
	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	2 (< 1%)	0	0
		Aminotransferaza asparaginianowa	2 (< 1%)	0	2 (< 1%)
		Aminotransferaza alaninowa	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Zmniejszenie liczby płytek krwi	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)
		Wydłużenie odstępu QT w elektrokardio-gramie	2 (< 1%)	1 (< 1%)	0

†Działania niepożądane związane z leczeniem zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu produktu leczniczego zawierającego pazopanib (dane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych i ciężkie działania niepożądane zebrane w trakcie wszystkich badań klinicznych z zastosowaniem pazopanibu).
* Działanie niepożądane związane z leczeniem zgłaszane wyłącznie w okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zawierającego pazopanib. Częstości nie można oszacować na podstawie dostępnych danych.
Połączono następujące pojęcia:
[a] Bóle brzucha, bóle w górnej części brzucha i bóle w dolnej części brzucha

[b] Obrzęki, obrzęki obwodowe, obrzęki powiek
[c] Większość przypadków stanowiło zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej
[d] Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe – w tym zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej i inne postaci zakrzepicy
[e] Większość przypadków stanowiły zapalenia błony śluzowej jamy ustnej
[f] Częstość oparta na tablicach wartości laboratoryjnych uzyskanych z VEG110727 (N=240). Objawy te były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.
[g] Zaburzenia czynności serca – w tym zaburzenia czynności lewej komory, niewydolność serca, kardiomiopatia ograniczająca
[h] Częstość oparta jest na działaniach niepożądanych zgłoszonych przez badaczy. Nieprawidłowości stwierdzone w badaniach laboratoryjnych były rzadziej zgłaszane przez badaczy jako działania niepożądane niż wynikałoby to z tablic wartości laboratoryjnych.

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
fax: +48 22 49 21 309
strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych oceniano dawki do 2000 mg pazopanibu. Zmęczenie 3. stopnia (toksyczność ograniczająca wielkość dawki) i nadciśnienie 3. stopnia obserwowano u 1 na 3 pacjentów przyjmujących odpowiednio 2 000 mg i 1 000 mg na dobę.

Nie istnieje swoiste antidotum, którą można by zastosować w przypadku przedawkowania pazopanibu. W przypadku przedawkowania należy zastosować ogólne środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, inhibitorem kinazy tyrozynowej, o wielokierunkowym działaniu skierowanym przeciw receptorom czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor, PDGFR)-α i –β oraz receptora czynnika komórek pnia (ang. stem cell factor receptor, c-KIT), z wartościami IC_{50} wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM.
W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował w sposób zależny od dawki indukowaną przez ligandy autofosforylację receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR-β w komórkach. W warunkach *in vivo* pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

Farmakogenomika

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

Rak nerkowokomórkowy (RCC)
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wieloośrodkowym. Pacjentów (N=435) z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym miejscowo i (lub) z przerzutami przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo.
Podstawowym celem badania było dokonanie oceny i porównanie obu grup terapeutycznych pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS), a głównym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS).
Inne cele obejmowały ocenę ogólnego wskaźnika odpowiedzi na lek i czas trwania tej odpowiedzi.

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

W obu grupach podobne były odsetki pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu i otrzymujących wcześniej cytokiny (53% i 47% w grupie pazopanibu, 54% i 46% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami u większości osób (75%) stosowano schemat na bazie interferonu.

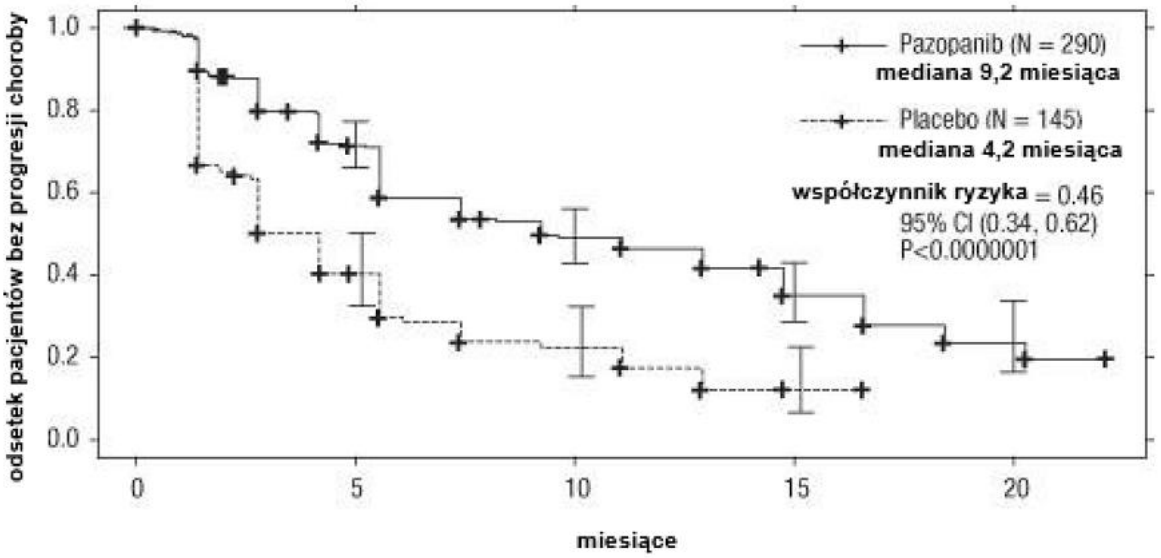
W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których wykonano uprzednio resekcję nerki (89% i 88% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo) i (lub) zastosowano wcześniej radioterapię (22% i 15% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo).

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

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

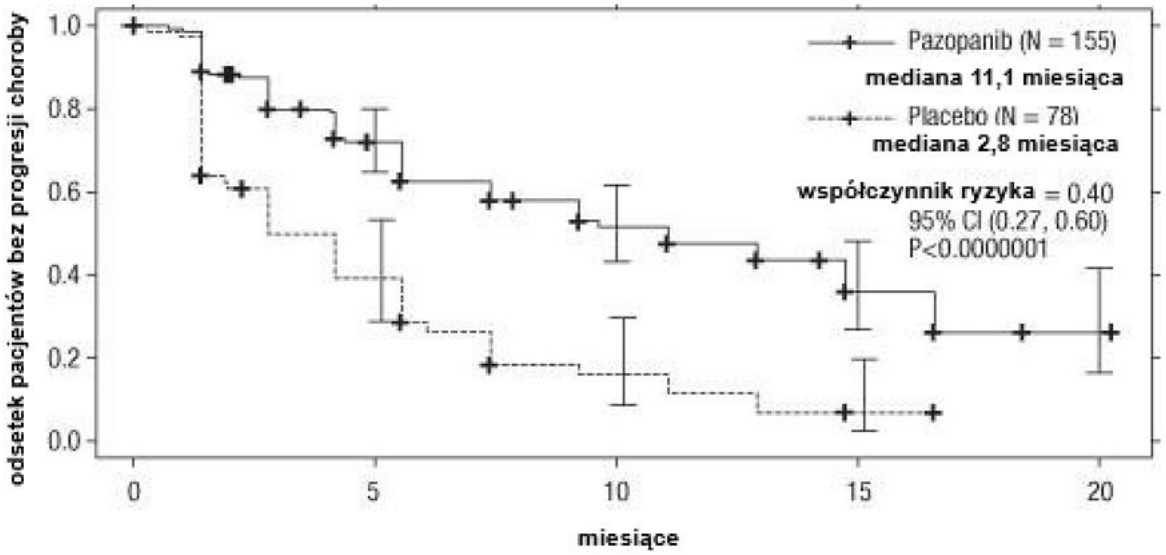
Punkty końcowe/badana populacja	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (jednostronna)
PFS Ogólna* ITT Mediana (miesiące)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby. * - populacja osób wcześniej nieleczonych oraz poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.				

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera przeżycia wolna od progresji choroby według niezależnej oceny całej populacji (osób wcześniej nieleczonych oraz osób poddanych wcześniej leczeniu cytokinami) (VEG105192)



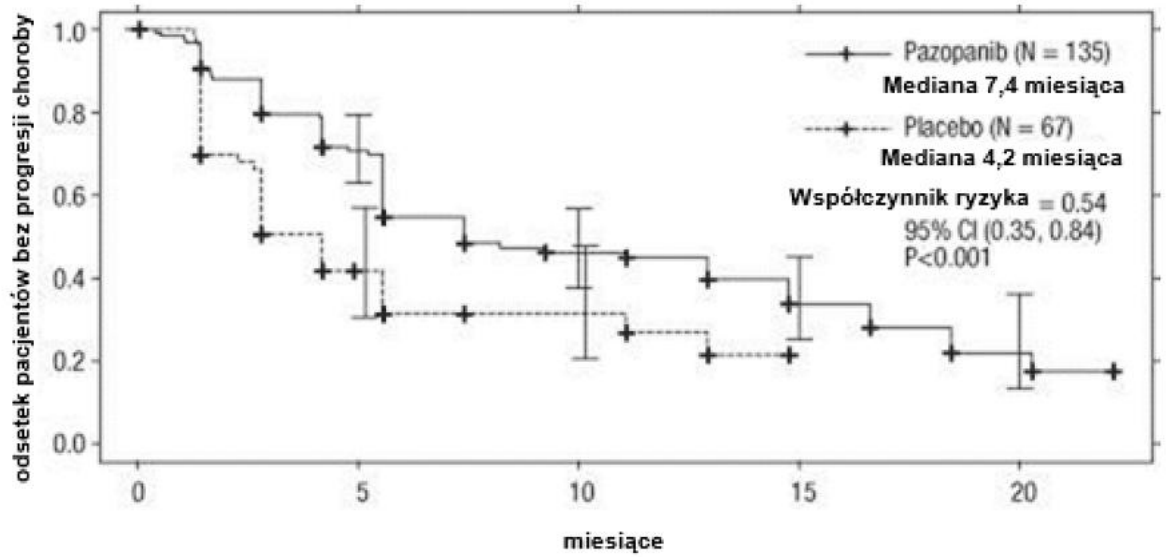
oś x; miesiące, oś y; Odsetek pacjentów bez progresji choroby, Pazopanib ——— (N = 290) Mediana 9,2 miesięcy; Placebo ------ (N = 145) Mediana 4,2 miesięcy; Współczynnik ryzyka = 0,46; 95% CI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

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



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

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



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

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

Mediany przeżycia ogólnego (ang. overall survival, OS) w końcowej analizie przeżycia wynosiły 22,9 miesięcy i 20,5 miesięcy [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] odpowiednio dla pacjentów przydzielonych losowo do ramion z pazopanibem i z placebo. Wyniki OS podlegały potencjalnym

zakłóceniom, ponieważ 54% pacjentów z ramienia placebo otrzymywało pazopanib w części uzupełniającej badania, po stwierdzeniu progresji choroby. Sześćdziesiąt sześć procent pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie po zakończeniu badania w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących pazopanib.

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

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

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

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

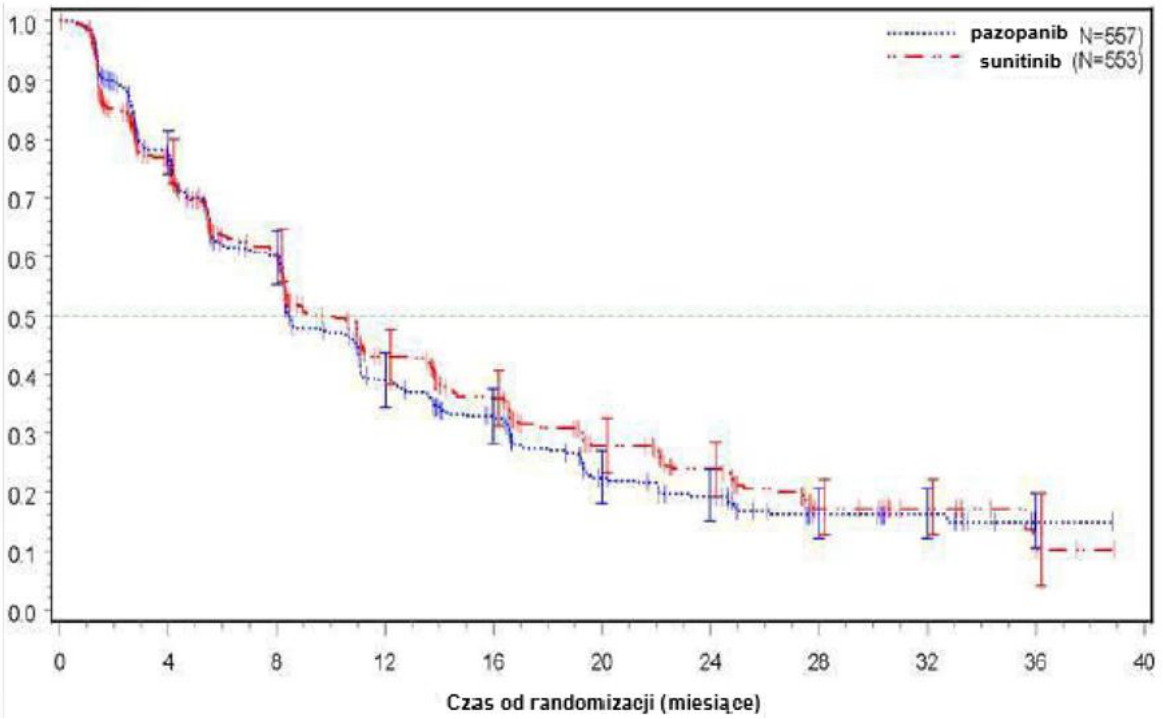
Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w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

W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy PFS oraz wykazano, że pazopanib nie był gorszy (*non-inferior*) od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu *non-inferiority* wynoszącego 1,25. Ogólne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5 Ogólne wyniki oceny skuteczności (VEG108844)

Punkt końcowy	**Pazopanib N = 557**	**Sunitynib N = 553**	**HR (95% CI)**
PFS			
Ogólny			
Mediana (miesiące)	8,4	9,5	1,047
(95% CI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Przeżycie całkowite			
Mediana (miesiące)	28,3	29,1	0,915[a]
(95% CI)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR = Współczynnik ryzyka; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; [a] wartość *P* = 0,245 (2-stronna)			

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



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

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

Następujące typy nowotworów spełniały kryteria włączenia:
Fibroblastyczne [włókniakomięsaki dorosłych (ang. adult fibrosarcoma), śluzakowłókniakomięsak ang. myxofibrosarcoma), stwardniały włókniakomięsak nabłonkowaty (ang. sclerosing epithelioid fibrosarcoma), złośliwy guz włóknisty pojedynczy (ang. malignant solitary fibrous tumours)], tak zwane guzy włókniakohistiocytarne (wielopostaciowy złośliwy mięsak histiocytarny włóknisty (ang. pleomorphic malignant fibrous histiocytoma [MFH]), olbrzymiokomórkowy MFH, zapalny MFH), mięśniakomięsak gładkokomórkowy, złośliwe kłębczaki (ang. malignant glomus tumours), wywodzące się z mięśni szkieletowych (pleomorficzny i pęcherzykowy mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy), naczyniowe (epitelioidalny śródbłoniak naczyń krwionośnych (ang. epithelioid hemangioendothelioma), naczyniokomięsak), guzy o niepewnej histogenezie (mięsak maziówkowy (ang. synovial sarcoma), mięsak nabłonkowaty (ang. epithelioid sarcoma), mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma), mięsak z jasnych komórek (ang. clear cell sarcoma), desmoplastyczny guz drobnookrągłokomórkowy (ang. desmoplastic small round cell tumor), pozanerkowy guz rabdoidalny

(ang. extra-renal rhabdoid tumor), złośliwy guz mezenchymalny (ang. malignant mesenchymoma), nowotwór z okołonaczyniowym komórek epitelioidalnych (PEComa), mięsak błony wewnętrznej (ang. intimal sarcoma)), złośliwe guzy osłonek nerwów obwodowych (ang. malignant peripheral nerve sheath tumours), niezróżnicowane mięsaki niedające się sklasyfikować (ang. not otherwise specified, NOS) oraz inne typy mięsaków (niewymienione jako niespełniające kryteria włączenia).

Następujące typu nowotworów nie spełniały kryteriów włączenia:
Tłuszczakomięsaki (wszystkie podtypy), wszystkie mięśniakomięsaki prążkowanokomórkowe inne niż pleomorficzne i pęcherzykowe, chrzęstniakomięsaki, kostniakomięsaki, guz Ewinga/prymitywne guzy neuroektodermalne (ang. primitive neuroectodermal tumour, PNET), GIST, włókniakomięsaki guzowate skóry (ang. dermatofibromatosis sarcoma protuberans), zapalne guzy miofibroblastyczne (ang. inflammatory myofibroblastic sarcoma), złośliwe międzybłoniaki (ang. malignant mesothelioma), mieszane guzy mezodermalne trzonu macicy (ang. mixed mesodermal tumours of the uterus).

Pacjenci z tłuszczakomięsakami zostali wyłączeni z głównego badania III fazy, ponieważ we wstępnym badaniu II fazy (VEG20002), skuteczność pazopanibu (PFS w 12 tygodniu) nie osiągnęła wskaźnika wymaganego do kontynuowania badań.

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

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS oceniany przez niezależną analizę radiologiczną), a do drugorzędowych punktów końcowych należały przeżycie całkowite (OS), ogólny wskaźnik odpowiedzi na i czas trwania odpowiedzi.

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

Punkty końcowe / populacja badana	**Pazopanib**	**Placebo**	**HR (95% CI)**	**Wartość P (dwustronna)**
PFS				
Ogólna ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (tygodnie)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy	N = 109	N = 49		
Mediana (tygodnie)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001

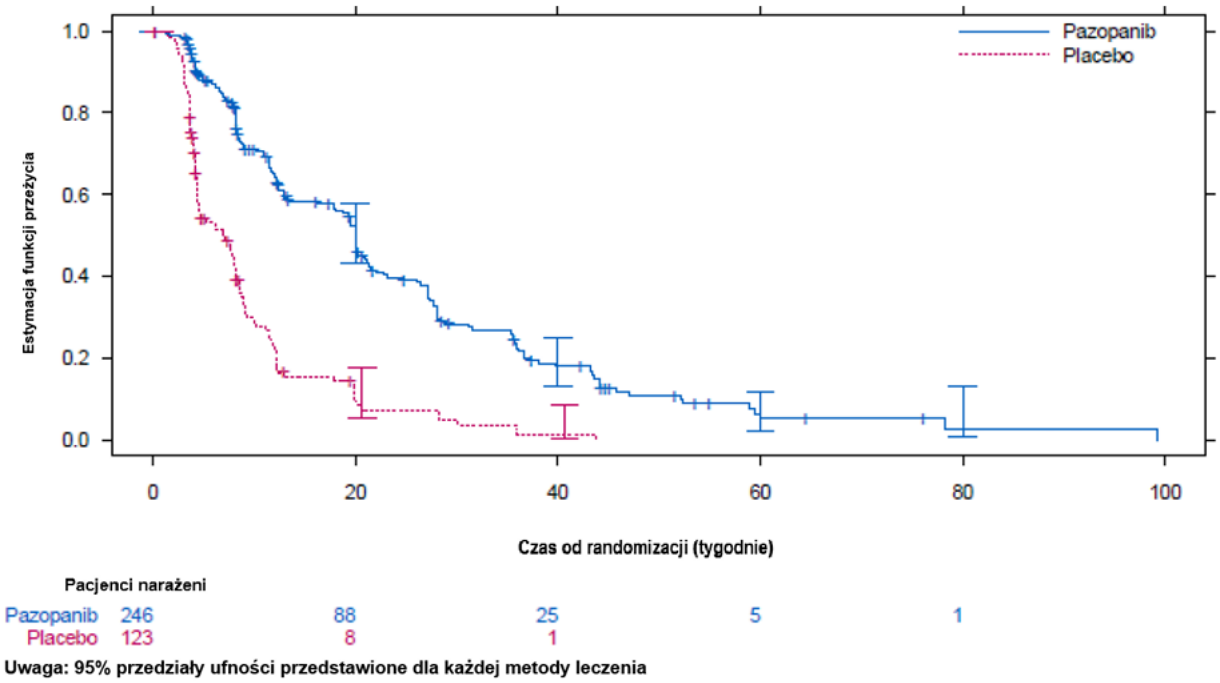
Podgrupa mięsaków maziówkowych	N = 25	N = 13		
Mediana (tygodnie)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Podgrupa „Inne STS”	N = 112	N = 61		
Mediana (tygodnie)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Ogólna ITT	N = 246	N = 123		
Mediana (miesiące)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Mięśniakomięsak gładkokomórkowy*	N = 109	N = 49		
Mediana (miesiące)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Podgrupa mięsaków maziówkowych*	N = 25	N = 13		
Mediana (miesiące)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
*Podgrupa „Inne STS”	N = 112	N = 61		
Mediana (miesiące)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Wskaźnik odpowiedzi (CR+PR)				
% (95% CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana (tygodnie) (95% CI)	38,9 (16,7, 40,0)			

HR = Współczynnik ryzyka; ITT = populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa; OS = przeżycie całkowite

* Przeżycie całkowite w poszczególnych podgrupach histologicznych STS (mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak maziówkowy i „inne” STS) należy interpretować ostrożnie z uwagi na małą liczbę pacjentów i szerokimi przedziałami ufności.

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

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



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

Dzieci i młodzież

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

Badanie II fazy (PZP034X2203) z pazopanibem przeprowadzono z udziałem 57 dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie guzami litymi, w tym mięśniakomięsakiem prążkowanokomórkowym (N=12), mięsakiem tkanek miękkich innym niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (N=11), mięsakiem Ewinga/pPNET (N=10), kostniakomięsakiem (N=10), nerwiakiem zarodkowym (N=8) i wątrobiakiem zarodkowym (N=6). Badanie to było badaniem otwartym z zastosowaniem jednego leku, bez grupy kontrolnej w celu określenia terapeutycznego działania pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do <18 lat. Pazopanib podawano codziennie w postaci tabletek w dawce 450 mg/m^2 pc. na dawkę lub w postaci zawiesiny doustnej w dawce 225 mg/m^2 pc. na dawkę. Maksymalna dozwolona dawka dobowa wynosiła 800 mg w przypadku tabletek i 400 mg w przypadku zawiesiny doustnej. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek wyniosła 1,8 miesiąca (1 dzień-29 miesięcy).

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

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań pazopanibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki i raka miedniczki nerkowej (z wyłączeniem nerczaka płodowego, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerek) (informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

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

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

Dystrybucja

Stopień wiązania pazopanibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vivo* przekraczał 99%, przy czym nie stwierdzano jego zależności od stężenia w zakresie od 10 do 100 µg/ml. Z badań *in vitro* wynika, że pazopanib jest substratem P-gp i BCRP.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek
Wyniki badań wskazują na to, że mniej niż 4% dawki pazopanibu podanego doustnie jest wydalane z moczem w postaci pazopanibu i jego metabolitów. Wyniki badań z użyciem populacyjnego modelowania farmakokinetycznego (dane dotyczące osób z początkowymi wartościami CL_{CR} w zakresie od 30,8 ml/min do 150 ml/min) wskazują na to, że jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia

czynności nerek wywierały istotny klinicznie wpływu na farmakokinetykę pazopanibu. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 30 ml/min. Należy zachować ostrożność w przypadku osób z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min, ze względu na brak doświadczenia ze stosowaniem pazopanibu w tej populacji pacjentów (patrz punkt 4.2).

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

Umiarkowane
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) maksymalna tolerowana dawka pazopanibu (MTD, ang. maximally tolerated dose) to 200 mg raz na dobę. Mediany wartości C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ w stanie stacjonarnym po podaniu 200 mg pazopanibu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stanowiły odpowiednio około 44% i 39% median wartości C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ po podaniu 800 mg pazopanibu raz na dobę u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (patrz Tabela 7).
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu wskazują na konieczność zmniejszenia jego dawki do 200 mg raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

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

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

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

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby	200 mg raz na dobę	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Niezalecana

Dzieci i młodzież
Po podaniu pazopanibu w dawce 225 mg/m^2 pc. (w postaci zawiesiny doustnej) dzieciom i młodzieży parametry farmakokinetyczne (C_{max}, T_{max} i AUC) były podobne do parametrów farmakokinetycznych zgłaszanych wcześniej u dorosłych pacjentów leczonych 800 mg pazopanibu. Wyniki wskazywały na brak znacznej różnicy w klirensie pazopanibu między dziećmi a osobami dorosłymi, po dokonaniu normalizacji uwzględniającej powierzchnię ciała pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Wpływ na reprodukcję i płodność oraz działania teratogenne

Wykazano, że pazopanib jest embriotoksyczny i teratogenny, gdy podaje się go szczurom i królikom w dawkach powodujących ekspozycję ponad 300 razy mniejszą niż ekspozycja u ludzi u ludzi (w oparciu o wartości AUC). Do stwierdzanych działań należały: zmniejszenie płodności u samic, zwiększenie strat liczby przed- i poimplantacyjnych, wczesne resorpcje, obumieranie zarodków, zmniejszenie masy ciała płodu i wady rozwojowe układu krążenia. U gryzoni odnotowywano również zmniejszenie liczby ciałek żółtych, zwiększenie liczby torbieli i zanik jajników. W badaniu dotyczącym wpływu leku na płodność samców szczura nie stwierdzono, aby wywierał on działanie na krycie lub płodność, jednak stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz zmniejszenie szybkości wytwarzania plemników, ruchomości plemników oraz stężenia plemników w najądrzach i jądrach po podaniu dawek powodujących ekspozycję stanowiącą 0,3 ekspozycji u człowieka na podstawie wartości AUC.

Genotoksyczność

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

Rakotwórczość

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczym wpływem pazopanibu odnotowano zwiększenie liczby gruczolaków wątroby u myszy i gruczolakoraków dwunastnicy u szczurów. Z uwagi na właściwą dla gryzoni patogenezę i mechanizm powstawania tych zmian, uważa się, że nie przedstawiają one zwiększonego ryzyka rakotwórczości dla pacjentów przyjmujących pazopanib.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Pazopanib Vipharm, 200 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Powidon (K30) (E1201)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Otoczka tabletki
Hypromeloza (E464)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 400
Polisorbat 80 (E433)
Tytanu dwutlenek (E171)

Pazopanib Vipharm, 400 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna (E0460)
Powidon (K30) (E1201)
Karboksymetyloskrobia sodowa

Otoczka tabletki
Hypromeloza (E464)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 400
Polisorbat 80 (E433)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pazopanib Vipharm, 200 mg, tabletki powlekane
Butelki z HDPE z zakrętkami z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierające 30 lub 90 tabletek.

Pazopanib Vipharm, 400 mg, tabletki powlekane
Butelki z HDPE z zakrętkami z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci, zawierające 30 lub 60 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłów 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
e-mail: vipharm@vipharm.com.pl

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pazopanib Vipharm, 200 mg, tabletki powlekane

Pazopanib Vipharm, 400 mg, tabletki powlekane

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO