

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220090/91
Разрешение №	62418-9 10-05-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пазопаниб G.L. Pharma 200 mg филмирани таблетки
Pazopanib G.L. Pharma 200 mg film-coated tablets

Пазопаниб G.L. Pharma 400 mg филмирани таблетки
Pazopanib G.L. Pharma 400 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пазопаниб G.L. Pharma 200 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа пазопаниб хидрохлорид, еквивалентен на 200 mg пазопаниб (pazopanib)

Пазопаниб G.L. Pharma 400 mg филмирани таблетки:

Всяка таблетка съдържа пазопаниб хидрохлорид, еквивалентен на 400 mg пазопаниб

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани табелтки (таблетка).

Пазопаниб G.L. Pharma 200 mg филмирани таблетки:

Продълговата розова филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „200“ от едната страна, с размери приблизително 14,3 mm x 5,7 mm.

Пазопаниб G.L. Pharma 400 mg филмирани таблетки:

Продълговата бяла филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „400“ от едната страна, с размери приблизително 18,0 mm x 7,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречно-клетъчен карцином (RCC)

Пазопаниб G.L. Pharma е показан при възрастни за лечение от първа линия на авансирал бъбречно-клетъчен карцином (RCC) и за пациенти, които са получавали преди това цитокинна терапия за авансирало заболяване.

Сарком на меките тъкани (STS)

Пазопаниб G.L. Pharma е показан за лечение на възрастни пациенти със селективни подтипове авансирал сарком на меките тъкани (STS), които са получавали преди това химиотерапия за метастатично заболяване или са прогресирали в рамките на 12 месеца след (нео)адювантна терапия.

Ефикасността и безопасността са установени само при определени хистологични тумори.



подтипове STS (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Пазопаниб G.L. Pharma трябва да се започва само от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза пазопаниб за лечение на RCC или STS е 800 mg веднъж дневно.

Модификации на дозата

Модификацията на дозата (намаляване или увеличаване) трябва да бъде с намаления или увеличения от 200 mg постапно въз основа на индивидуалната поносимост, за да се овладеят нежеланите реакции. Дозата на пазопаниб не трябва да надвишава 800 mg.

Педиатрична популация

Пазопаниб не трябва да се използва при деца на възраст под 2 години поради съображения за безопасността по отношение на растежа и развитието на органите (вж. точки 4.4 и 5.3).

Безопасността и ефикасността на пазопаниб при деца на възраст от 2 до 18 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Пациенти в старческа възраст

Има ограничени данни за употребата на пазопаниб при пациенти на 65 и повече години. В проучвания на пазопаниб при пациенти с RCC като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността на пазопаниб между пациенти на възраст най-малко 65 години и по-млади пациенти. Клиничният опит не е установил разлики в отговорите между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, но не може да се изключи по-голяма чувствителност при някои пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Малко вероятно е бъбречно увреждане да има клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пазопаниб, като се има предвид ниската бъбречна екскреция на пазопаниб и неговите метаболити (вж. точка 5.2). Поради това не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, тъй като липсва опит с лечението с пазопаниб при тази популация пациенти.

Чернодробно увреждане

Препоръките за дозиране при пациенти с чернодробно увреждане се основават на фармакокинетични проучвания на пазопаниб при пациенти с различна степен на чернодробна дисфункция (вж. точка 5.2). На всички пациенти трябва да се извършат чернодробни функционални тестове, за да се определи дали имат чернодробно увреждане, преди започване и по време на терапията с пазопаниб (вж. точка 4.4). Прилагането на пазопаниб при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание и внимателно проследяване на поносимостта. 800 mg пазопаниб веднъж дневно е препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни тестове (дефинирани или като нормален билирубин и всяка степен на повишение на аланин аминотрансферазата (ALT), или като повишение на билирубина (>35% директна граница на нормата (ULN), независимо от стойността на ALT). Препоръчва се намаляване на дозата на пазопаниб от 200 mg веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане.



(дефинирано като повишаване на билирубина $>1,5$ до $3 \times \text{ULN}$, независимо от стойността на ALT) (вж. точка 5.2).

Пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (дефинирано като общ билирубин $>3 \times \text{ULN}$, независимо от стойността на ALT).

Вижте точка 4.4 за проследяване на функцията на черния дроб и промяна на дозата при пациенти с хепатотоксичност, предизвикана от лекарства.

Начин на приложение

Пазопаниб G.L. Pharma е за перорално приложение. Трябва да се приема без храна, най-малко един час преди или два часа след хранене (вж. точка 5.2). Филмираните таблетки трябва да се приемат цели с вода и да не се чупят или натрошават (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни ефекти

Съобщавани са случаи на чернодробна недостатъчност (включително фатални) по време на употреба на пазопаниб. Прилагането на пазопаниб при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да се извършва с повишено внимание и внимателно проследяване. 800 mg пазопаниб веднъж дневно е препоръчителната доза при пациенти с леки патологии в серумните чернодробни тестове (като нормален билирубин и всяка степен на повишение на ALT или като повишение на билирубина до $1,5 \times \text{ULN}$, независимо от стойността на ALT). Препоръчва се намалена доза пазопаниб от 200 mg веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане (повишаване на билирубина $>1,5$ до $3 \times \text{ULN}$, независимо от стойността на ALT) (вж. точки 4.2 и 5.2). Пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин $>3 \times \text{ULN}$, независимо от стойността на ALT) (вж. точки 4.2 и 5.2). Експозицията при доза от 200 mg при тези пациенти е значително намалена, макар и силно променлива, като стойностите се считат за недостатъчни за получаване на клинично значим ефект.

При клинични проучвания с пазопаниб се наблюдава повишаване на серумните трансаминази (ALT, аспартат аминотрансфераза [AST]) и билирубина (вж. точка 4.8). В повечето случаи са съобщени изолирани повишения на ALT и AST, без съпътстващи повишения на алкалната фосфатаза или билирубина. Пациенти на възраст над 60 години може да са изложени на по-висок риск от леко ($>3 \times \text{ULN}$) до тежко ($>8 \times \text{ULN}$) повишаване на ALT. Пациентите, които носят алела HLA-B*57:01, имат повишен риск от свързани с пазопаниб повишения на ALT. Чернодробната функция трябва да се проследява при всички пациенти, получаващи пазопаниб, независимо от генотип или възраст (вж. точка 5.1).

Серумни чернодробни тестове трябва да се извършват преди започване на лечение с пазопаниб, в седмици 3, 5, 7 и 9, след това в месец 3 и 4, с допълнителни изследвания според клиничните показания. След това, след месец 4, трябва да продължат да се правят периодични изследвания.

Вижте Таблица 1 за насоки за промяна на дозата при пациенти с изходни стойности на общ билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ и AST и ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$:



Таблица 1 Модификации на дозата за хепатотоксичност, предизвикана от лекарството

Стойности на чернодробното изследване	Модификация на дозата
Повишаване на трансаминазите между 3 и 8 x ULN	Продължете с пазопаниб със седмично проследяване на чернодробната функция, докато трансаминазите се върнат до степен 1 или до изходното ниво.
Повишаване на трансаминазите до >8 x ULN	Прекъснете приема на пазопаниб, докато трансаминазите се върнат до степен 1 или изходното ниво. Ако се счете, че потенциалната полза от повторното започване на лечението с пазопаниб надвишава риска от хепатотоксичност, тогава подновете лечението с пазопаниб в намалена доза от 400 mg дневно и правете серумни чернодробни тестове всяка седмица в продължение на 8 седмици. След подновяване на лечението с пазопаниб, ако повишенията на трансаминазите >3 x ULN се повторят, тогава приемът на пазопаниб трябва да бъде окончателно преустановен.
Повишаване на трансаминазите >3 x ULN едновременно с повишаване на билирубина >2 x ULN	Прекратете окончателно лечението с пазопаниб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани до връщане към степен 1 или изходното ниво. Пазопаниб е инхибитор на UGT1A1. При пациенти със синдром на Жилбер може да се появи лека, непряка (неконюгирана) хипербилирубинемия. Пациенти само с лека непряка хипербилирубинемия, известен или предполагаем синдром на Жилбер и повишение на ALT >3 x ULN трябва да се лекуват съгласно препоръките, изложени за изолирани повишения на ALT.

Едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин повишава риска от повишаване на ALT (вж. точка 4.5) и трябва да се предприема с повишено внимание и внимателно наблюдение.

Хипертония

В клинични проучвания с пазопаниб са настъпили събития на хипертония, включително новодиагностицирани симптоматични епизоди на повишено кръвно налягане (хипертонична криза). Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди започване на приема на пазопаниб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за хипертония скоро след започване на лечението (не повече от една седмица след започване на приема на пазопаниб) и често след това, за да се осигури контрол на кръвното налягане. Повишени нива на кръвно налягане (систолично кръвно налягане ≥ 150 mmHg или диастолично кръвно налягане ≥ 100 mmHg) се появяват в началото на лечението (приблизително 40% от случаите са настъпили до 9-ия ден и приблизително 90% от случаите са настъпили през първите 18 седмици). Кръвното налягане трябва да се проследява и лекува незабавно, като се използва комбинация от антихипертензивна терапия и промяна на дозата на пазопаниб (прекъсване и повторно започване при намалена доза въз основа на клиничната преценка) (вж. точки 4.2 и 4.8). Приемът на пазопаниб трябва да се преустанови, ако има данни за хипертонична криза или ако хипертонията е тежка и персистира въпреки антихипертензивната терапия и намаляването на дозата на пазопаниб.

Синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES)/Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

Съобщава се за PRES/RPLS във връзка с употребата на пазопаниб. PRES/RPLS може да се прояви с главоболие, хипертония, гърчове, летаргия, объркване, слепота и други зрителни и неврологични нарушения и може да бъде фатална. При пациенти, развиващи PRES/RPLS, лечението с пазопаниб трябва окончателно да се преустанови.

Интерстициална белодробна болест (ILD)/Пневмонит



Има съобщения за ILD във връзка с употребата на пазопаниб, която може да бъде фатална (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за белодробни симптоми, показателни за ILD/пневмонит, и приемът на пазопаниб трябва да се прекрати при пациенти, развиващи ILD или пневмонит.

Сърдечна дисфункция/Сърдечна недостатъчност

Рисковете и ползите от пазопаниб трябва да се обмислят преди започване на терапия при пациенти със съществуваща сърдечна дисфункция. Безопасността и фармакокинетиката на пазопаниб при пациенти с умерена до тежка сърдечна недостатъчност или такива с фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF) под нормата не са проучвани.

При клинични проучвания с пазопаниб са настъпили събития на сърдечна дисфункция като застойна сърдечна недостатъчност и понижена LVEF (вж. точка 4.8). В рандомизирано проучване, сравняващо пазопаниб и сунитиниб при RCC (VEG108844), на пациентите са извършвани измервания на LVEF при изходното ниво и при проследяване. Миокардна дисфункция се наблюдава при 13% (47/362) от пациентите в рамото на пазопаниб в сравнение с 11% (42/369) от пациентите в рамото на сунитиниб. Застойна сърдечна недостатъчност се наблюдава при 0,5% от пациентите във всяко терапевтично рамо. Застойна сърдечна недостатъчност е съобщена при 3 от 240 пациенти (1%) проучването на STS VEG110727 във фаза III. Намаляване на LVEF при пациенти, на които е измерена LVEF след изходното ниво и при проследяването, е открито при 11% (15/140) в рамото на пазопаниб спрямо 3% (1/39) в рамото на плацебо.

Рискови фактори

Тринадесет от 15-те пациенти в рамото на пазопаниб в проучването на STS във фаза III са имали съпътстваща хипертония, която може да е влошила сърдечната дисфункция при рискови пациенти чрез увеличаване на сърдечното натоварване. 99% от пациентите (243/246), включени в проучването на STS във фаза III, включително 15-те пациенти, са получавали антрациклин. Предишна терапия с антрациклин може да бъде рисков фактор за сърдечна дисфункция.

Резултат

Четирима от 15-те пациенти са се възстановили напълно (в рамките на 5% от изходното ниво), а 5 са се възстановили частично (в рамките на нормалните граници, но >5% под изходното ниво). Един пациент не се е възстановил, а за останалите 5 пациенти няма налични данни за проследяване.

Овластяване

Прекъсването на приема на пазопаниб и/или намаляването на дозата трябва да се комбинира с лечение за хипертония (ако е налице, вижте раздела за предупреждение за хипертония по-горе) при пациенти със значително намаление на LVEF, както е клинично показано.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клинични признаци или симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. При пациенти с риск от сърдечна дисфункция се препоръчва оценка при изходното ниво и периодична оценка на LVEF.

Удължаване на QT интервала и torsade de pointes

При клинични проучвания с пазопаниб са настъпили събития на удължаване на QT интервала и torsade de pointes (вж. точка 4.8). Пазопаниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала, при пациенти, приемащи антиаритмични средства или други лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, и при пациенти със съответно предходно сърдечно заболяване. Когато се използва пазопаниб, се извършва изходно измерване и периодично проследяване на електрокардиограмите и поддържане на електролитите (напр. калций, магнезий, калий) в нормални граници.

Артериални тромботични събития



При клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани инфаркт на миокарда, миокардна исхемия, исхемичен инсулт и преходна исхемична атака (вж. точка 4.8). Наблюдавани са фатални събития. Пазопаниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които са изложени на повишен риск от тромботични събития или които са имали анамнеза за тромботични събития. Пазопаниб не е проучен при пациенти, които са имали събитие през предходните 6 месеца. Решението за лечение трябва да се вземе въз основа на оценката на съотношението полза/риск за отделния пациент.

Венозни тромбоемболични събития

При клинични проучвания с пазопаниб са настъпили венозни тромбоемболични събития, включително венозна тромбоза и фатална белодробна емболия. Въпреки че се наблюдава както в проучвания на RCC, така и на STS, честотата е по-висока в популацията със STS (5%), отколкото с RCC (2%).

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

ТМА се съобщава в клинични проучвания на пазопаниб като монотерапия, в комбинация с бевацизумаб и в комбинация с топотекан (вж. точка 4.8). При пациенти, развиващи ТМА, лечението с пазопаниб трябва окончателно да се преустанови. Обратимост на ефектите на ТМА е наблюдавано след прекратяване на лечението. Пазопаниб не е показан за употреба в комбинация с други средства.

Хеморагични събития

При клинични проучвания с пазопаниб са съобщавани хеморагични събития (вж. точка 4.8). Настъпили са фатални хеморагични събития. Пазопаниб не е проучен при пациенти, които са имали анамнеза за хемоптиза, мозъчен кръвоизлив или клинично значим стомашно-чревен (СЧ) кръвоизлив през последните 6 месеца. Пазопаниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със значителен риск от кръвоизлив.

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди започване на приема на пазопаниб, този риск трябва внимателно да се прецени при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризми.

Стомашно-чревни (СЧ) перфорации и фистула

При клинични проучвания с пазопаниб са настъпили събития на стомашно-чревна перфорация или фистула (вж. точка 4.8). Настъпили са фатални перфорации. Пазопаниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с риск от стомашно-чревна перфорация или фистула.

Зарастване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на пазопаниб върху заздравяването на рани. Тъй като инхибиторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) могат да нарушат зарастването на рани, лечението с пазопаниб трябва да бъде спряно най-малко 7 дни преди планирана операция. Решението за възобновяване на приема на пазопаниб след операция трябва да се основава на клинична преценка за адекватно зарастване на раната. Пазопаниб трябва да се преустанови при пациенти с дехисценция на раната.

Хипотиреоидизъм



При клинични проучвания с пазопаниб са настъпили събития на хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Препоръчва се лабораторно измерване на функцията на щитовидната жлеза при изходното ниво, а пациентите с хипотиреоидизъм трябва да бъдат лекувани съгласно стандартната медицинска практика преди началото на лечението с пазопаниб. Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на дисфункция на щитовидната жлеза при лечение с пазопаниб.

Лабораторният мониторинг на функцията на щитовидната жлеза трябва да се извършва периодично и да се управлява съгласно стандартната медицинска практика.

Протеинурия

В клинични проучвания с пазопаниб се съобщава за протеинурия. Препоръчва се анализ на урината при изходното ниво и след това периодично по време на лечението и пациентите трябва да бъдат наблюдавани за влошаване на протеинурията. Приемът на пазопаниб трябва да се преустанови, ако пациентът развие нефротичен синдром.

Синдром на туморен лизис (TLS)

Появата на TLS, включително фатален TLS, се свързва с употребата на пазопаниб (вж. точка 4.8). Пациентите с повишен риск от TLS са тези с бързо нарастващи тумори, висока туморна тежест, бъбречна дисфункция или дехидратация. Преди започване на лечението с пазопаниб трябва да се обмислят превантивни мерки, като лечение на високи нива на пикочна киселина и интравенозна хидратация. Рисковите пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани и лекувани съгласно клиничните показания.

Пневмоторакс

В клинични проучвания с пазопаниб при авансирал сарком на меките тъкани са настъпили събития на пневмоторакс (вж. точка 4.8). Пациентите на лечение с пазопаниб трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на пневмоторакс.

Педиатрична популация

Тъй като механизмът на действие на пазопаниб може сериозно да повлияе на растежа и съзряването на органите по време на ранното постнатално развитие при гризачи (вж. точка 5.3), пазопаниб не трябва да се прилага на педиатрични пациенти на възраст под 2 години.

Инфекции

Съобщавани са случаи на сериозни инфекции (със или без неутропения), в някои случаи с фатален изход.

Комбинация с други системни противоракови терапии

Клиничните проучвания на пазопаниб в комбинация с редица други противоракови терапии (включително например пеметрексед, лапатиниб или пембролизумаб) бяха прекратени рано поради опасения за повишена токсичност и/или смъртност и с тези схеми не е установена безопасна и ефективна комбинирана доза.

Бременност

Предклиничните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пазопаниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава пазопаниб, потенциалната опасност за плода трябва да ѝ бъде обяснена. Пациентите детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато са на лечение с пазопаниб (вж. точка 4.6).



Взаимодействия

Едновременното лечение със силни инхибитори на CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) или протеин за резистентност към рак на гърдата (BCRP) трябва да се избягва поради риск от повишена експозиция на пазопаниб (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли избор на алтернативни съпътстващи лекарствени продукти без или с минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4, P-gp или BCRP.

Едновременното лечение с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва поради риск от намалена експозиция на пазопаниб (вж. точка 4.5).

Наблюдавани са случаи на хипергликемия при едновременно лечение с кетоконазол.

Едновременното приложение на пазопаниб със субстрати на уридин дифосфат глюкуронил трансфераза 1A1 (UGT1A1) (напр. иринотекан) трябва да се предприема с повишено внимание, тъй като пазопаниб е инхибитор на UGT1A1 (вж. точка 4.5).

Сокът от грейпфрут трябва да се избягва по време на лечение с пазопаниб (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. то по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху пазопаниб

In vitro проучвания предполагат, че оксидативният метаболизъм на пазопаниб в микрозомите на черния дроб на човека се медира основно от CYP3A4, с незначителен принос на CYP1A2 и CYP2C8. Следователно инхибиторите и индукторите на CYP3A4 могат да променят метаболизма на пазопаниб.

Инхибитори на CYP3A4, P-gp, BCRP

Пазопаниб е субстрат за CYP3A4, P-gp и BCRP.

Едновременното приложение на пазопаниб (400 mg веднъж дневно) със силния инхибитор на CYP3A4 и P-gp кетоконазол (400 mg веднъж дневно) в продължение на 5 последователни дни води съответно до 66% и 45% увеличение на средната $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на пазопаниб спрямо прилагането на пазопаниб самостоятелно (400 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни). Сравнения на фармакокинетичните параметри на пазопаниб C_{max} (диапазон на средните стойности от 27,5 до 58,1 $\mu\text{g/ml}$) и $AUC_{(0-24)}$ (диапазон на средните стойности от 48,7 до 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) след приложение на пазопаниб 800 mg самостоятелно и след приложение на пазопаниб 400 mg и кетоконазол 400 mg (средна C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, средна $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) показва, че в присъствието на силен CYP3A4 и P-gp инхибитор намаляване на дозата на пазопаниб 400 mg до веднъж дневно при повечето пациенти ще доведе до системна експозиция, подобна на наблюдаваната след прилагане на 800 mg пазопаниб веднъж дневно самостоятелно. Някои пациенти обаче може да имат системна експозиция на пазопаниб, по-голяма от наблюдаваната след прилагане на 800 mg пазопаниб самостоятелно.

Едновременното приложение на пазопаниб с други силни инхибитори от семейството на CYP3A4 (напр. итраконазол, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол) може да повиши концентрациите на пазопаниб. Сокът от грейпфрут съдържа инхибитор на CYP3A4 и може също да повиши плазмените концентрации на пазопаниб.



Прилагането на 1500 mg лапатиниб (субстрат и слаб инхибитор на CYP3A4 и P-гр и мощен инхибитор на BCRP) с 800 mg пазопаниб води до приблизително 50% до 60% увеличение на средната стойност на $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на пазопаниб в сравнение с приложението на 800 mg пазопаниб самостоятелно.

Инхибирането на P-гр и/или BCRP от лапатиниб вероятно е допринесло за повишената експозиция на пазопаниб.

Едновременното приложение на пазопаниб с инхибитор на CYP3A4, P-гр и BCRP като лапатиниб ще доведе до повишаване на плазмените концентрации на пазопаниб. Едновременното приложение с мощни инхибитори на P-гр или BCRP може също да промени експозицията и разпределението на пазопаниб, включително разпределението в централната нервна система (ЦНС).

Едновременната употреба на пазопаниб със силен инхибитор на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Ако няма медицински приемлива алтернатива на силен инхибитор на CYP3A4, по време на едновременното приложение дозата на пазопаниб трябва да се намали до 400 mg дневно. В такива случаи трябва да се обърне специално внимание на нежеланите лекарствени реакции и може да се обмисли допълнително намаляване на дозата, ако се наблюдават възможни нежелани реакции, свързани с лекарството.

Комбинацията със силни инхибитори на P-гр или BCRP трябва да се избягва или се препоръчва избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал за инхибиране на P-гр или BCRP.

Индуктори на CYP3A4, P-гр, BCRP

Индуктори на CYP3A4 като рифампин могат да намалят плазмените концентрации на пазопаниб. Едновременното приложение на пазопаниб с мощни индуктори на P-гр или BCRP може да промени експозицията и разпределението на пазопаниб, включително разпределението в ЦНС. Препоръчва се избор на алтернативно съпътстващо лечение без или с минимален потенциал за индуциране на ензим или транспортен протеин.

Ефекти на пазопаниб върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания с човешки чернодробни микрозоми показват, че пазопаниб инхибира CYP ензимите 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. Потенциалната индукция на човешки CYP3A4 беше демонстрирана в *in vitro* човешки PXR анализ. Клинични фармакологични проучвания, използващи пазопаниб 800 mg веднъж дневно, показват, че пазопаниб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеина (маркерен субстрат на CYP1A2), варфарина (маркерен субстрат на CYP2C9) или омепразола (маркерен субстрат на CYP2C19) при пациенти с рак. Пазопаниб води до повишаване с приблизително 30% на средната AUC и C_{max} на мидазолам (маркерен субстрат на CYP3A4) и повишаване с 33% до 64% в съотношението на концентрациите на декстрометорфан спрямо декстрофан в урината след перорално приложение на декстрометорфан (маркерен субстрат на CYP2D6). Едновременното приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно и паклитаксел 80 mg/m² (субстрат на CYP3A4 и CYP2C8) веднъж седмично води до средно увеличение съответно от 26% и 31% на AUC и C_{max} на паклитаксел.

Въз основа на *in vitro* стойността на IC_{50} и *in vivo* плазмената стойност на C_{max} , метаболитите на пазопаниб GSK1268992 и GSK1268997 могат да допринесат за нетния инхибиторен ефект на пазопаниб спрямо BCRP. Освен това не може да се изключи инхибиране на BCRP и P-гр от пазопаниб в стомашно-чревния тракт. Едновременното прилагане на пазопаниб с други перорални субстрати на BCRP и P-гр трябва да става с повишено внимание.

In vitro пазопаниб инхибира човешкия органичен анионен транспортиращ полипептид (OATP1B1). Не може да се изключи, че пазопаниб ще повлияе на фармакокинетиката на субстратите на OATP1B1 (напр. статини, вж. „Ефект от едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин“ по-долу).



Пазопаниб е инхибитор на ензима уридин дифосфоглюкуронозил трансфераза 1A1 (UGT1A1) *in vitro*. Активният метаболит на иринотекан SN-38 е субстрат за OATP1B1 и UGT1A1. Едновременното приложение на пазопаниб 400 mg веднъж дневно с цетуксимаб 250 mg/m² и иринотекан 150 mg/m² води до приблизително 20% увеличение на системната експозиция на SN-38. Пазопаниб може да има по-голямо влияние върху диспозицията на SN-38 при пациенти с полиморфизъм по UGT1A1*28 в сравнение с пациенти с алел от див тип. Въпреки това генотипът UGT1A1 не винаги предсказва ефекта на пазопаниб върху диспозицията на SN-38. Едновременното прилагане със субстрати на UGT1A1 трябва да става с повишено внимание.

Ефект от едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин

Едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин повишава честотата на повишаване на ALT. Резултатите от метаанализ, използващ обединени данни от клинични проучвания с пазопаниб, показват, че ALT >3x ULN се съобщава при 126/895 (14%) от пациентите, които не са употребявали статини, в сравнение с 11/41 (27%) от пациентите, които са приемали едновременно симвастатин ($p = 0,038$). Ако пациент, получаващ едновременно симвастатин, развие повишение на ALT, следвайте указанията за дозировка на пазопаниб и прекратете приема на симвастатин (вж. точка 4.4). В допълнение, едновременната употреба на пазопаниб и други статини трябва да се предприема с повишено внимание, тъй като няма достатъчно налични данни, за да се оцени тяхното въздействие върху нивата на ALT. Не може да се изключи влияние на пазопаниб върху фармакокинетиката на други статини (напр. аторвастатин, флувастатин, правастатин, розувастатин).

Ефект на храната върху пазопаниб

Приложението на пазопаниб с храна с високо или ниско съдържание на мазнини води до приблизително 2-кратно увеличение на AUC и C_{max}. Следователно пазопаниб трябва да се прилага най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене.

Лекарствени продукти, които повишават pH на стомаха

Едновременното приложение на пазопаниб с езомепразол намалява бионаличността на пазопаниб с приблизително 40% (AUC и C_{max}) и трябва да се избягва едновременното приложение на пазопаниб с лекарства, които повишават pH на стомаха. Ако едновременната употреба на инхибитор на протонната помпа (PPI) е медицински необходима, се препоръчва дозата на пазопаниб да се приема без храна веднъж дневно вечер едновременно с PPI. Ако едновременното приложение на H₂-рецепторен антагонист е медицински необходимо, пазопаниб трябва да се приема без храна най-малко 2 часа преди или най-малко 10 часа след доза от H₂-рецепторния антагонист. Пазопаниб трябва да се прилага най-малко 1 час преди или 2 часа след приложението на краткодействащи антиациди. Препоръките за това как PPI и H₂-рецепторните антагонисти се прилагат едновременно се основават на физиологични съображения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност/Контрацепция при мъже и жени

Липсват достатъчно данни за употребата на пазопаниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Пазопаниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с пазопаниб. Ако пазопаниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава пазопаниб, потенциалната опасност за плода трябва да ѝ бъде обяснена.



Жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват адекватна контрацепция по време на лечението и поне 2 седмици след последната доза пазопаниб, както и да избягват забременяване по време на лечение с пазопаниб.

Пациентите от мъжки пол (включително тези, претърпели вазектомия) трябва да използват презервативи по време на полов акт, докато приемат пазопаниб и най-малко 2 седмици след последната доза пазопаниб, за да избегнат потенциална експозиция на лекарствения продукт на бременни партньорки и партньорки с репродуктивен потенциал на лекарствения продукт.

Кърмене

Безопасността при употреба на пазопаниб по време на кърмене не е установена. Не е известно дали пазопаниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма данни при животни за екскреция на пазопаниб в животинското мляко. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с пазопаниб.

Фертилитет

Проучванията при животни показват, че фертилитетът при мъжете и жените може да бъде повлиян от лечението с пазопаниб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пазопаниб G.L. Pharma не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. От фармакологията на пазопаниб не може да се предвиди негативен ефект върху такива дейности. Клиничният статус на пациента и профилът на нежеланите реакции на пазопаниб трябва да се имат предвид, когато се разглежда способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, двигателни или когнитивни умения. Пациентите трябва да избягват шофиране или работа с машини, ако се чувстват замаяни, уморени или слаби.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Обединени данни от основното проучване на RCC (VEG105192, n=290), разширеното проучване (VEG107769, n=71), потвърждаващото проучване фаза II (VEG102616, n=225) и рандомизираното, открито, паралелно-групово, неинфериорно проучване фаза III (VEG108844, n=557) са оценени в общата оценка на безопасността и поносимостта на пазопаниб (общо n=1149) при пациенти с RCC (вж. точка 5.1).

Обединените данни от основното проучване на STS (VEG110727, n=369) и потвърждаващото проучване фаза II (VEG20002, n=142) бяха оценени в общата оценка на безопасността и поносимостта на пазопаниб (обща популация за оценка на безопасността n=382) при пациенти със STS (вж. точка 5.1).

Най-важните сериозни нежелани реакции, определени в проучванията на RCC или STS, са преходна исхемична атака, исхемичен инсулт, миокардна исхемия, миокарден и мозъчен инфаркт, сърдечна дисфункция, стомашно-чревна перфорация и фистула, удължаване на QT интервала, Torsade de Pointes и белодробен, стомашно-чревен и мозъчен кръвоизлив, като всички нежелани реакции се съобщават при <1% от лекуваните пациенти. Други важни сериозни нежелани реакции, определени в проучванията на STS, включват венозни тромбоемболични събития, левокамерна дисфункция и пневмоторакс.

Фаталните събития, които се считат за възможно свързани с пазопаниб, включват стомашно-чревен кръвоизлив, белодробен кръвоизлив/хемоптиза, нарушена чернодробна функция, перфорация и исхемичен инсулт.



Най-честите нежелани реакции (възникнали при най-малко 10% от пациентите) от всяка степен в проучванията на RCC и STS, включват: диария, промяна на цвета на косата, хипопигментация на кожата, ексфолиативен обрив, хипертония, гадене, главоболие, умора, анорексия, повръщане, дисгеузия, стоматит, намалено телло, болка, повишена аланин аминотрансфераза и повишена аспартат аминотрансфераза.

Нежеланите лекарствени реакции, всички степени, съобщени при пациенти с RCC и STS или по време на постмаркетинговия период, са изброени по-долу по системо-органните класове, честота и степен на тежест по MedDRA. За класифициране на честотата се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести (от $\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), редки (от $\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категориите са определени въз основа на абсолютните честоти в данните от клиничните проучвания. Постмаркетинговите данни за безопасност и поносимост във всички клинични проучвания на пазопаниб и от спонтанни доклади също са оценени. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции с една и съща честота са представени в низходящ ред на сериозността.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Таблица 2 Свързани с лечението нежелани реакции, съобщени в проучвания на RCC (n = 1149) или по време на постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	Нежелани реакции	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекции (със или без неутропения) [†]	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
	Нечести	Инфекция на венците	1 (<1%)	0	0
		Инфекциозен перитонит	1 (<1%)	0	0
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести	Туморна болка	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Неутропения	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Левкопения	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Нечести	Полицитемия	6 (0,03%)	1	0
	Редки	Тромботична микроангиопатия (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром) [†]	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Нарушения на ендокринната система	Чести	Хипотиреоидизъм	83 (7%)	1 (<1%)	



Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит ^c	317 (28%)	14 (1%)	0
	Чести	Хипофосфатемия	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Дехидратация	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Нечести	Хипомагнезиемия	10 (<1%)	0	0
	С неизвестна честота	Синдром на туморен лизис*	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Психични нарушения	Чести	Безсъние	30 (3%)	0	0
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Главоболие	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Чести	Замаяност	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		летаргия	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Парестезия	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Периферна сензорна невропатия	17 (1%)	0	0
	Нечести	Хипоестезия	8 (<1%)	0	0
		Преходна исхемична атака	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Сънливост	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Цереброваскуларен инцидент	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Исхемичен инсулт	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Редки	Синдром на обратима постериорна енцефалопатия/синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия†	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Нечести	Отлепване на ретината†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Разкъсване на ретината†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Промяна в цвета на миглите	4 (<1%)	0	0
Сърдечни нарушения	Нечести	Брадикардия	6 (<1%)	0	0
		Инфаркт на миокарда	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Сърдечна дисфункция†	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Миокардна исхемия	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония	473 (41%)	115 (10%)	(<1%)
	Чести	Горещи вълни	16 (1%)	0	0
		Венозно тромбоемболично събитие ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Зачервяване	12 (1%)	0	0
	Нечести	Хипертонична криза	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Хеморагия	1 (<1%)	0	0
	Редки	Аневризми и артериални дисекции†	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Респираторни, гръдни и	Чести	Епистаксис	50 (4%)	1 (<1%)	0
		дисфония	48 (4%)	0	0



медиастинални нарушения		Диспнея	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Хемолтиза	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Нечести	Ринорея	8 (<1%)	0	0
		Белодробен кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
		Пневмоторакс	1 (<1%)	0	0
	Редки	Интерстициална белодробна болест/пневмонит†	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Гадене	386 (34%)	14 (1%)	0
		Повръщане	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Болка в корема ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Чести	Стоматит	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Диспепсия	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Метеоризъм	43 (4%)	0	0
		Подуване на корема	36 (3%)	2 (<1%)	0
		язви в устата	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Сухота в устата	27 (2%)	0	0
		Сухота в устата	27 (2%)	0	0
	Нечести	Панкреатит	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Ректален кръвоизлив	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Хематохезия	6 (<1%)	0	0
		Стомашно-чревен кръвоизлив	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Мелена	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Чести изхождания	3 (<1%)	0	0
		Анален кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
		Перфорация на дебелото черво	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Кървене в устата	2 (<1%)	0	0
		Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ентерокутанна фистула	1 (<1%)	0	0
		Хематемеза	1 (<1%)	0	0
		Хемороидален кръвоизлив	1 (<1%)	0	0
		Перфорация на илеума	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Езофагеален кръвоизлив	1 (<1%)	0	0
		Ретроперитонеален кръвоизлив	1 (<1%)	0	0
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Нарушение на чернодробната функция	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Хепатотоксичност	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Нечести	Жълтеница	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Увреждане на черния дроб, предизвикано от лекарството	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Чернодробна недостатъчност†	1 (<1%)	0	0



Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Промяна на цвета на косата	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Синдром на палмарно-плантарна еритроизестезия	206 (18%)	39 (3%)	0
		Алоpecia	130 (11%)	0	0
		Обрив	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Чести	Хипопигментация на кожата	52 (5%)	0	0
		Суша кожа	50 (4%)	0	0
		Пруритус	29 (3%)	0	0
		Еритема	25 (2%)	0	0
		Депигментация на кожата	20 (2%)	0	0
		Хиперхидроза	17 (1%)	0	0
	Нечести	Увреждания на ноктите	11 (<1%)	0	0
		Лющение на кожата	10 (<1%)	0	0
		Реакция на фоточувствителност	7 (<1%)	0	0
		Еритематозен обрив	6 (<1%)	0	0
		Увреждане на кожата	5 (<1%)	0	0
		Макуларен обрив	4 (<1%)	0	0
		Обрив със сърбеж	3 (<1%)	0	0
		Везикуларен обрив	3 (<1%)	0	0
		Генерализиран сърбеж	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Генерализиран обрив	2 (<1%)	0	0
		Папулозен обрив	2 (<1%)	0	0
		Плантарен еритем	1 (<1%)	0	0
		Кожна язва†	неизвестно	неизвестно	неизвестно
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Миалгия	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Мускулни спазми	25 (2%)	0	0
	Нечести	Мускулно-скелетна болка	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Протеинурия	135 (12%)	32 (3%)	0
	Нечести	Кръвоизлив в пикочните пътища	1 (<1%)	0	0
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Менорагия	3 (<1%)	0	0
		Вагинален кръвоизлив	3 (<1%)	0	0
		Метрорагия	1 (<1%)	0	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Чести	Възпаление на лигавиците	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Астения	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Оток ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Болка в областта на гръдния кош	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Нечести	Студени тръпки	4 (<1%)	0	0
		Увреждане на лигавиците	1 (<1%)	0	0
Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза	246 (21%)	84 (7%)	0



		Повишена аспартат аминотрансфераза	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Чести	Понижаване на телесното тегло	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Увеличение на кръвния билирубин	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Повишен креатинин в кръвта	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Повишена липаза	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Намален брой на белите кръвни клетки ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Повишено ниво на тиреостимулиращия хормон	36 (3%)	0	0
		Повишена амилаза	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Повишена гама-глутамилтрансфераза	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Повишено кръвно налягане	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Повишена урея в кръвта	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Анормални чернодробни функционални тестове	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Нечести	Повишени чернодробни ензими	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Намалена кръвна захар:	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Удължен QT интервал на електрокардиограмата	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Повишени трансаминази	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Отклонения при изследване на функцията на щитовидната жлеза	3 (<1%)	0	0
		Повишено диастолично кръвно налягане	2 (<1%)	0	0
		Повишено систолно кръвно налягане	1 (<1%)	0	0

† Свързана с лечението нежелана реакция, съобщена по време на постмаркетинговия период (спонтанни съобщения за случаи и сериозни нежелани реакции от всички клинични проучвания на пазопаниб).

* Свързана с лечението нежелана реакция, съобщена само по време на постмаркетинговия период.

Честотата не може да бъде определена от наличните данни

Следните термини са комбинирани:

^a Коремна болка, болка в горната и долната част на корема

^b Оток, периферен оток, оток на окото, локализиран оток и оток на лицето

^c Дисгеузия, агеузия и хипогеузия

^d Намален брой на белите кръвни клетки, намален брой на неутрофилите и намален брой на левкоцитите

^e Намален апетит и анорексия

^f Сърдечна дисфункция, левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и рестриктивна кардиомиопатия

^g Венозен тромбоемболичен инцидент, дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и тромбоза



Неутропения, тромбоцитопения и синдром на палмарно-плантарната еритродисестезия са наблюдавани по-често при пациенти от източноазиатски произход.

Таблица 3 Свързани с лечението нежелани реакции, съобщени в проучвания на STS (n = 382) или по време на постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	Нежелани реакции	Всички степени n (%)	Степен 3 n (%)	Степен 4 n (%)
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на венците	4 (1%)	0	0
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Много чести	Туморна болка	121 (32%)	32 (8%)	0
Нарушения на кръвта и лимфната система^f	Много чести	Левкопения	106 (44%)	3 (1%)	0
		Тромбоцитопения	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Неутропения	79 (33%)	10 (4%)	0
	Нечести	Тромботична микроангиопатия (включително тромботична тромбоцитопенична пурпура и хемолитично-уремичен синдром)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Нарушения на ендокринната система	Чести	Хипотиреоидизъм	18 (5%)	0	0
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижаване на апетита	108 (28%)	12 (3%)	0
		Хипоалбуминемия ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Чести	Дехидратация	4 (1%)	2 (1%)	0
	Нечести	Хипомагнезиемия	1 (<1%)	0	0
	С неизвестна честота	Синдром на туморен лизис [*]	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Психични нарушения	Чести	Безсъние	5 (1%)	1 (<1%)	0
Нарушения на нервната система	Много чести	Дисгеузия ^c	79 (21%)	0	0
		Главоболие	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Чести	Периферна сензорна невропатия	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Замаяност	15 (4%)	0	0
	Нечести	Сънливост	3 (<1%)	0	0
		Парестезия	1 (<1%)	0	0
		Мозъчен инфаркт	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение	15 (4%)	0	0
Сърдечни нарушения	Чести	Сърдечна дисфункция ^g	21 (5%)	3 (<1%)	
		Левокамерна дисфункция	13 (3%)	3 (<1%)	
		Брадикардия	4 (1%)	0	



	Нечести	Инфаркт на миокарда	1 (<1%)	0	0
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония	152 (40%)	26 (7%)	0
	Чести	Венозно тромбоемболично събитие ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Горещи вълни	12 (3%)	0	0
		Зачервяване	4 (1%)	0	0
	Нечести	Хеморагия	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Редки	Аневризми и артериални дисекции	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Чести	Епистаксис	22 (6%)	0	0
		дисфония	20 (5%)	0	0
		Диспнея	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Кашлица	12 (3%)	0	0
		Пневмоторакс	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Хълцане	4 (1%)	0	0
		Белодробен кръвоизлив	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Нечести	Орофарингеална болка	3 (<1%)	0	0
		Бронхиален кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
		Ринорея	1 (<1%)	0	0
		Хемоптиза	1 (<1%)	0	0
	Редки	Интерстициална белодробна болест/пневмонит ^f	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария	174 (46%)	17 (4%)	0
		Гадене	167 (44%)	8 (2%)	0
		Повръщане	96 (25%)	7 (2%)	0
		Болка в корема ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Стоматит	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Чести	Подуване на корема	16 (4%)	2 (1%)	0
		Сухота в устата	14 (4%)	0	0
		Диспепсия	12 (3%)	0	0
		Кървене в устата	5 (1%)	0	0
		Метеоризъм	5 (1%)	0	0
		Анален кръвоизлив	4 (1%)	0	0
		Стомашно-чревен кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
	Нечести	Ректален кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
		Ентерокутанна фистула	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Стомашен кръвоизлив	1 (<1%)	0	0
		Мелена	2 (<1%)	0	0
		Езофагеален кръвоизлив	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Перитонит	1 (<1%)	0	0
		Ретроперитонеален кръвоизлив	1 (<1%)	0	0
		Кръвоизлив от горните отдели на стомашно-чревния тракт	1 (<1%)	1 (<1%)	0



		Илеална перфорация	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Нарушение на чернодробната функция	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност*	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Промяна на цвета на косата	93 (24%)	0	0
		Хипопигментация на кожата	80 (21%)	0	0
		Ексфолиативен обрив	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Чести	Алопеция	30 (8%)	0	0
		Увреждане на кожата ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Суха кожа	21 (5%)	0	0
		Хиперхидроза	18 (5%)	0	0
		Увреждане на ноктите	13 (3%)	0	0
		Пруритус	11 (3%)	0	0
		Еритема	4 (1%)	0	0
	Нечести	Язва на кожата	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Обрив	1 (<1%)	0	0
		Папулозен обрив	1 (<1%)	0	0
		Реакция на фоточувствителност	1 (<1%)	0	0
		Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	2 (<1%)	0	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мускулно-скелетна болка	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Миалгия	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Мускулни спазми	8 (2%)	0	0
	Нечести	Артралгия	2 (<1%)	0	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Протеинурия	2 (<1%)	0	0
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Вагинален кръвоизлив	3 (<1%)	0	0
		Менорагия	1 (<1%)	0	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Чести	Оток ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Болка в областта на гръдния кош	12 (3%)	4 (1%)	0
		Студени тръпки	10 (3%)	0	0
	Нечести	Възпаление на лигавиците ^c	1 (<1%)	0	0
		Астения	1 (<1%)	0	0
Изследвания^h	Много чести	Понижаване на телесното тегло	86 (23%)	5 (1%)	0
	Чести	Патология при изследване на уши, нос и гърло ^c	29 (8%)	4 (1%)	
		Повишена аланин аминотрансфераза	8 (2%)	4 (1%)	



		Отклонения в нивата на холестерола	6 (2%)	0	0
		Повишена аспартат аминотрансфераза	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Повишена гама-глутамилтрансфераза	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Нечести	Увеличение на кръвния билирубин	2 (<1%)	0	0
		Аспартат аминотрансфераза	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Аланин аминотрансфераза	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Понижен брой тромбоцити	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Удължен QT интервал на електрокардиограмата	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Свързана с лечението нежелана реакция, съобщена по време на постмаркетинговия период (спонтанни съобщения за случаи и сериозни нежелани реакции от всички клинични проучвания на пазопаниб).

* Свързана с лечението нежелана реакция, съобщена само по време на постмаркетинговия период.

Честотата не може да бъде определена от наличните данни

Следните термини са комбинирани:

^a Коремна болка, болка в горната част на корема и болка в стомашно-чревния тракт

^b Оток, периферен оток и оток на клепачите

^c По-голямата част от тези случаи са синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия

^d Венозни тромбоемболични събития – включва термините дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и тромбоза

^e По-голямата част от тези случаи описват мукозит

^f Честотата се основава на таблици с лабораторни стойности от VEG110727 (N=240). Те са съобщавани като нежелани реакции по-рядко от изследователите, отколкото е посочено в таблиците с лабораторни стойности

^g Събития на сърдечна дисфункция – включва левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и рестриктивна кардиомиопатия

^h Честотата се основава на нежеланите реакции, съобщени от изследователите. Лабораторните патологии са съобщавани като нежелани реакции по-рядко от изследователите, отколкото е посочено в таблиците с лабораторни стойности

Неутропения, тромбоцитопения и синдром на палмарно-плантарната еритродисестезия са наблюдавани по-често при пациенти от източноазиатски произход.

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този, докладван за пазопаниб при възрастни при одобрените показания въз основа на данни от 44 педиатрични пациенти от проучване във фаза I ADVL0815 и 57 педиатрични пациенти от проучване във фаза II PZP034X2203 (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София



България
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Дози пазопаниб до 2000 mg са оценени в клинични проучвания. Умора от степен 3 (ограничаваща дозата токсичност) и хипертония от степен 3 са наблюдавани при 1 от 3 пациенти, приемащи съответно 2000 mg и 1000 mg дневно.

Няма специфичен антидот за предозиране с пазопаниб и лечението на предозиране трябва да се състои от общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, други инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EX03

Механизъм на действие

Пазопаниб е перорално прилаган, мощен многоцелеви инхибитор на тирозин киназата (TKI) на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR) -1, -2 и -3, тромбоцитния растежен фактор (PDGFR) - α и - β , и рецептора на фактора на стволовите клетки (c-KIT), със стойности на IC₅₀ съответно 10, 30, 47, 71, 84 и 74 nM. В предклинични експерименти пазопаниб, зависимо от дозата, инхибира индуцираното от лиганд автофосфорилиране на VEGFR-2, c-Kit и PDGFR- β рецепторите в клетките. *In vivo* пазопаниб инхибира индуцираното от VEGF VEGFR-2 фосфорилиране в белите дробове на мишки, ангиогенезата в различни животински модели и растежа на множество човешки туморни ксенотрансплантати при мишки.

Фармакогеномика

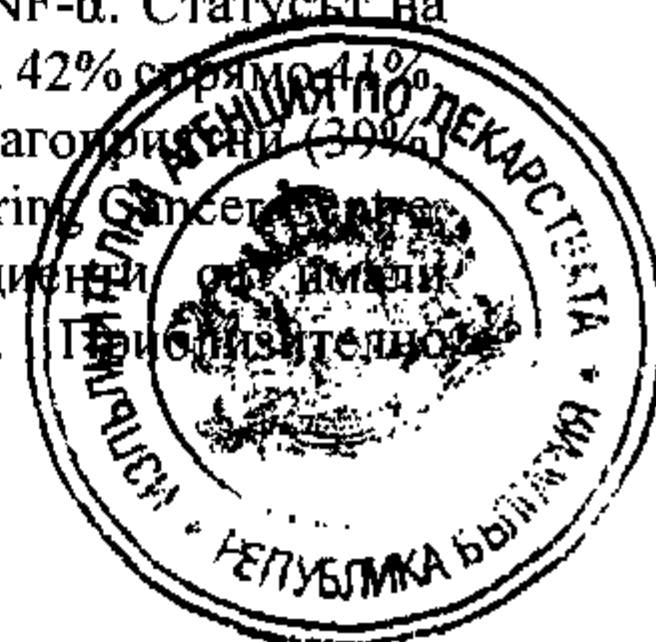
При фармакогенетичен метаанализ на данни от 31 клинични проучвания на пазопаниб, прилаган или като монотерапия, или в комбинация с други средства, ALT >5 x ULN (NCI CTC степен 3) се наблюдава при 19% от носителите на алела HLA-B*57:01 и при 10% от неносителите. В този набор от данни 133/2235 (6%) от пациентите носят алел HLA-B*57:01 (вж. точка 4.4).

Клинични проучвания

Бъбречно-клетъчен карцином (RCC)

Безопасността и ефикасността на пазопаниб при RCC са оценени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово проучване. Пациенти (N = 435) с локално авансирал и/или метастатичен RCC са рандомизирани да получават пазопаниб 800 mg веднъж дневно или плацебо. Основната цел на проучването е била да се оценят и сравнят двете рамена на лечение за преживяемост без прогресия на заболяването (PFS), а принципната вторична крайна точка е общата преживяемост (OS). Другите цели са били да се оцени общият процент на отговор и продължителността на отговора.

От общо 435 пациенти в това проучване, 233 пациенти не са лекувани, а 202 са пациенти от втора линия, които са получавали една предишна терапия, базирана на IL-2 или INF- α . Статусът на ефективност (ECOG) е сходен между групите на пазопаниб и плацебо (ECOG 0: 42% спрямо 41%; ECOG 1: 58% спрямо 59%). По-голямата част от пациентите са имали или благоприятни (39%) или междинни (54%) прогностични фактори по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center Мемориален онкологичен център Слоун Кетъринг)/Motzer. Всички пациенти са имали светлоклетъчна хистология или предимно светлоклетъчна хистология.



половината от всички пациенти са имали 3 или повече органа, засегнати от заболяването, а при повечето пациенти белият дроб (74%) и/или лимфните възли (54%) са метастатичното място на заболяването при изходното ниво.

Подобен дял от пациентите във всяко рамо са били нелекувани и са лекувани предварително с цитокини (53% и 47% в рамото с пазопаниб, 54% и 46% в рамото с плацебо). В подгрупата, лекувана с цитокини, мнозинството (75%) са получавали лечение на базата на интерферон.

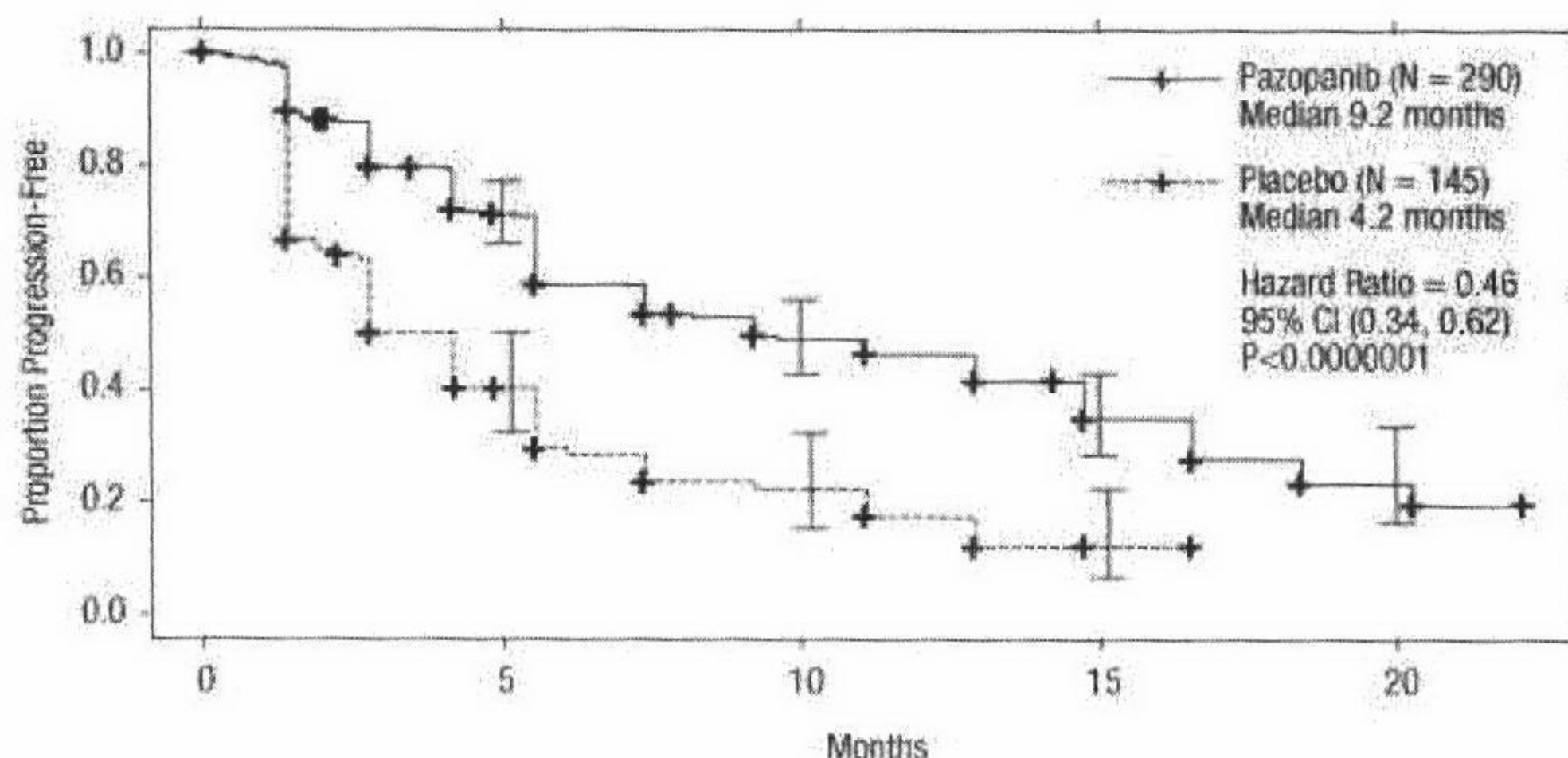
Подобен дял от пациентите във всяко рамо са имали предварителна нефректомия (89% и 88% съответно в рамото на пазопаниб и плацебо) и/или предишна лъчетерапия (съответно 22% и 15% в рамото на пазопаниб и плацебо).

Първичният анализ на първичната крайна точка PFS се основава на оценка на заболяването чрез независим рентгенологичен преглед в цялата изследвана популация (нелекувана и предварително лекувана с цитокини).

Таблица 4 Общи резултати за ефикасност при RCC от независима оценка (VEG105192)

Крайни точки/популация на проучването	Пазопаниб	Плацебо	HR (95% CI)	р-стойност (едностранно)
PFS				
Общо* ITT	N = 290	N = 145		
Медиана (месеци)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Степен на отговор				
% (95% CI)	30 (25,1, 35,6)	3 (0,5, 6,4)	—	<0,001
HR = коефициент на риска; ITT = планирани за лечение; PFS = преживяемост без прогресия на заболяването. * - нелекувана популация и популация, предварително лекувана с цитокини				

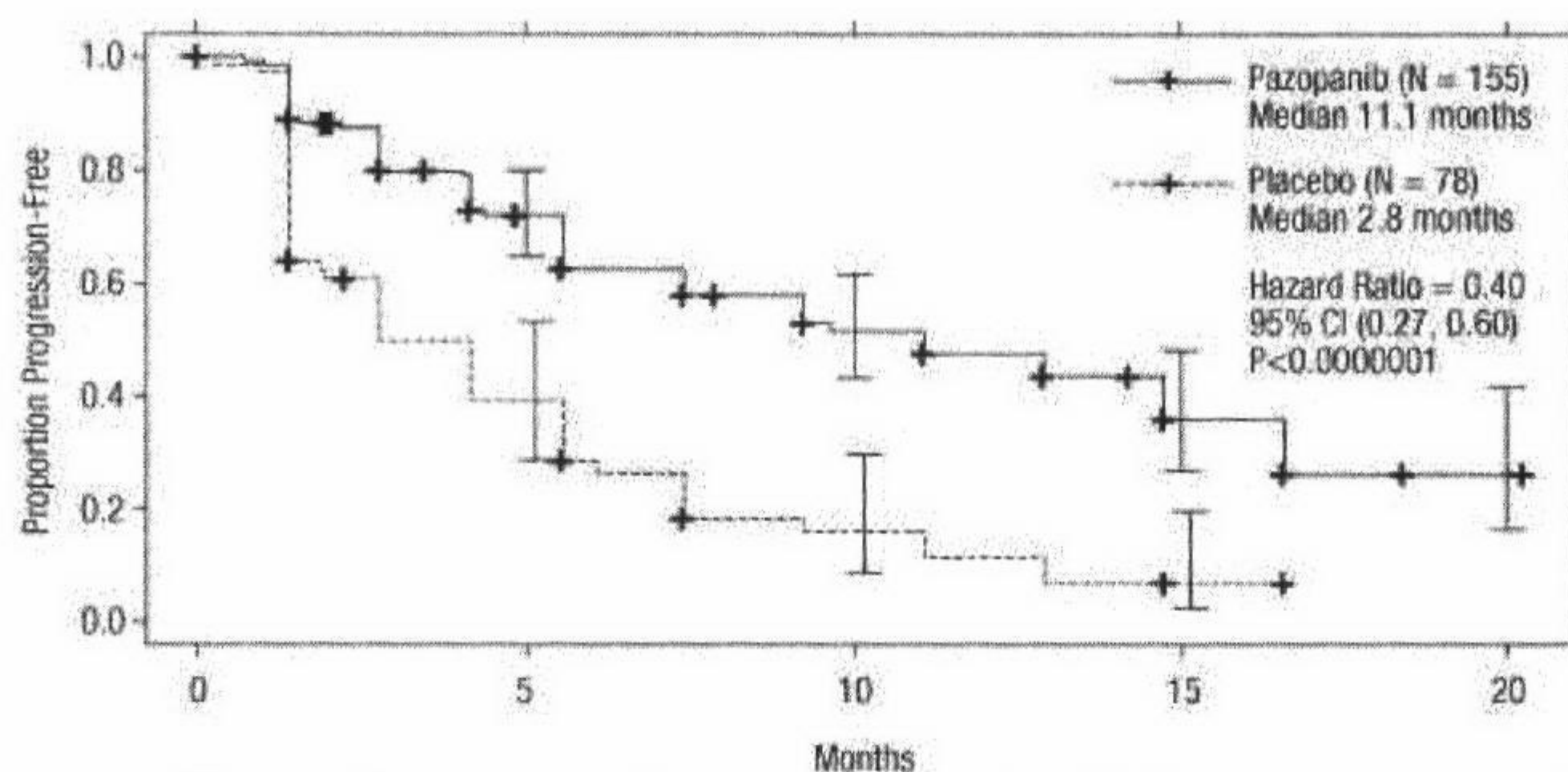
Фигура 1 Крива на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия чрез независима оценка за цялата популация (нелекувана популация и популация, предварително лекувана с цитокини) (VEG105192)



x ос; Месеци, y ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N = 290) Медиана 9,2 месеца; Плацебо ---- (N = 145) Медиана 4,2 месеца; Коефициент на риска = 0,46, 95% CI (0,34, 0,62), P < 0,0000001

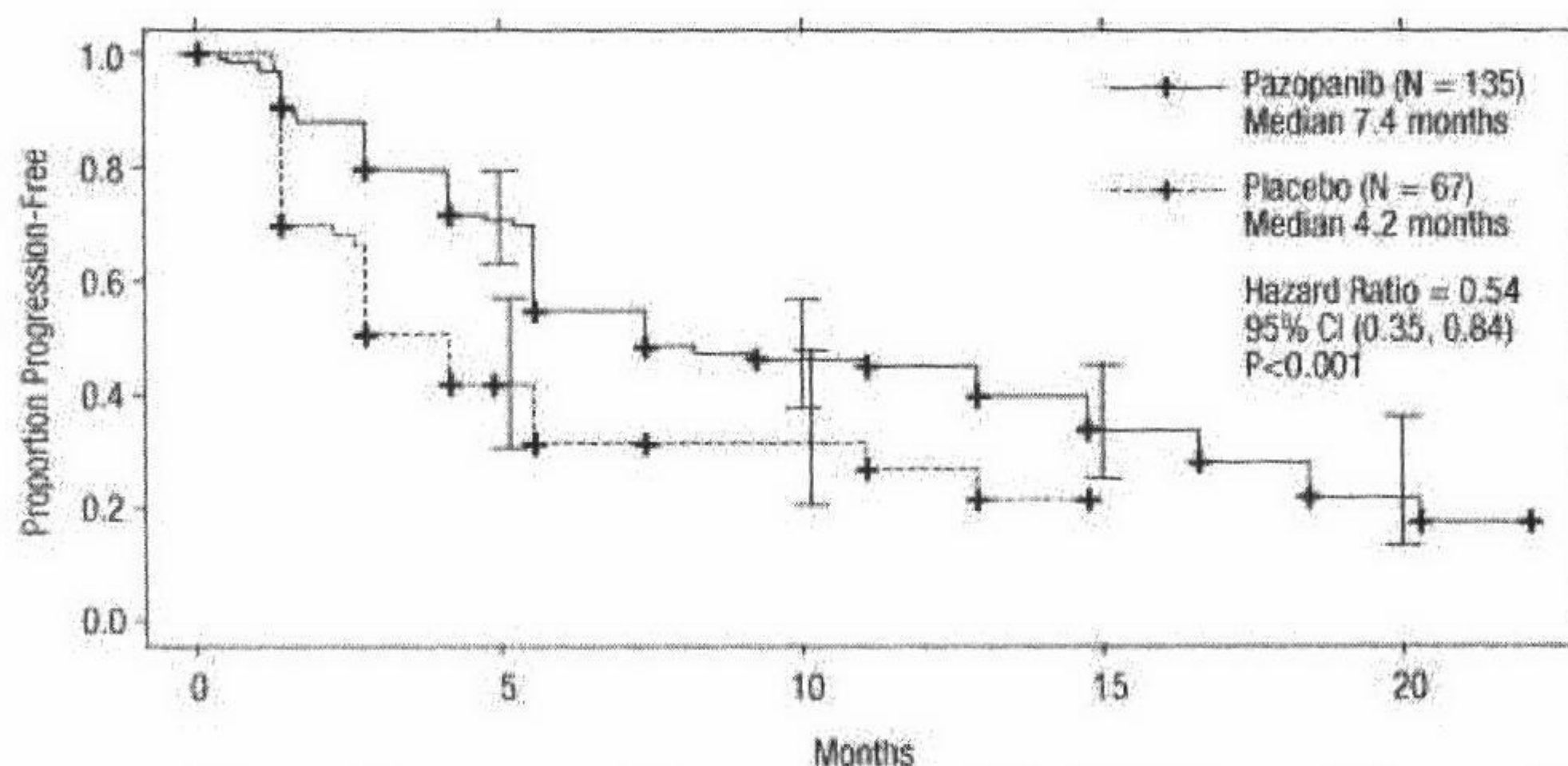
Фигура 2 Крива на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия чрез независима оценка на нелекуваната популация и популация (VEG105192)





x ос; Месеци, y ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N = 155) Медиана 11,1 месеца; Плацебо ----- (N = 78) Медиана 2,8 месеца; Коефициент на риска = 0,40, 95% CI (0,27, 0,60), P < 0,000001

Фигура 3 Крива на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия чрез независима оценка на предварително лекуваната с цитокини популация (VEG105192)



x ос; Месеци, y ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N = 135) Медиана 7,4 месеца; Плацебо ---- (N = 67) Медиана 4,2 месеца; Коефициент на риска = 0,54, 95% CI (0,35, 0,84), P < 0,001

За пациенти, които са отговорили на лечението, средното време за отговор е 11,9 седмици, а средната продължителност на отговора е 58,7 седмици според независим преглед (VEG105192).

Данните за средната обща преживяемост (OS) при определения от протокола окончателен анализ на преживяемостта са 22,9 месеца и 20,5 месеца [HR = 0,91 (95% CI: 0,71, 1,16; p = 0,224)] съответно за пациентите, рандомизирани в рамената на пазопаниб и плацебо. Резултатите за OS са обект на потенциално отклонение, тъй като 54% от пациентите в групата на плацебо също са получавали пазопаниб в разширената част на това проучване след прогресиране на заболяването. Шестдесет и шест процента от пациентите на плацебо са получавали терапия след проучването в сравнение с 30% от пациентите на пазопаниб.

Не са наблюдавани статистически разлики между групите за лечение за глобалното качество на живот чрез използване на EORTC QLQ-C30 и EuroQoL EQ-5D.

В проучване във фаза II на 225 пациенти с локално рецидивиращ или метастатичен светлоклетъчен бъбречноклетъчен карцином, обективният процент на отговор е 35%, а средната продължителност на отговора е 68 седмици според независим преглед. Медианата на PFS е 11,1 месеца.

Безопасността, ефикасността и качеството на живот при пазопаниб спрямо сунитиниб са оценени



в рандомизирано, открито, паралелно-групово неинфериорно проучване във фаза III (VEG108844).

Във VEG108844 пациентите (N = 1110) с локално авансирал и/или метастатичен RCC, които не са получавали предишна системна терапия, са рандомизирани да получават пазопаниб 800 mg веднъж дневно без прекъсване или сунитиниб 50 mg веднъж дневно в 6-седмични цикли на дозиране с 4 седмици на лечение, последвани от 2 седмици без лечение.

Основната цел на това проучване е да се оцени и сравни PFS при пациенти, лекувани с пазопаниб, с тези, лекувани със сунитиниб. Демографските характеристики са сходни между рамената на лечение. Характеристиките на заболяването при първоначалната диагноза и при скрининга са балансирани между рамената на лечение, като повечето пациенти имат светлоклетъчен хистологичен тип и заболяване в стадий IV.

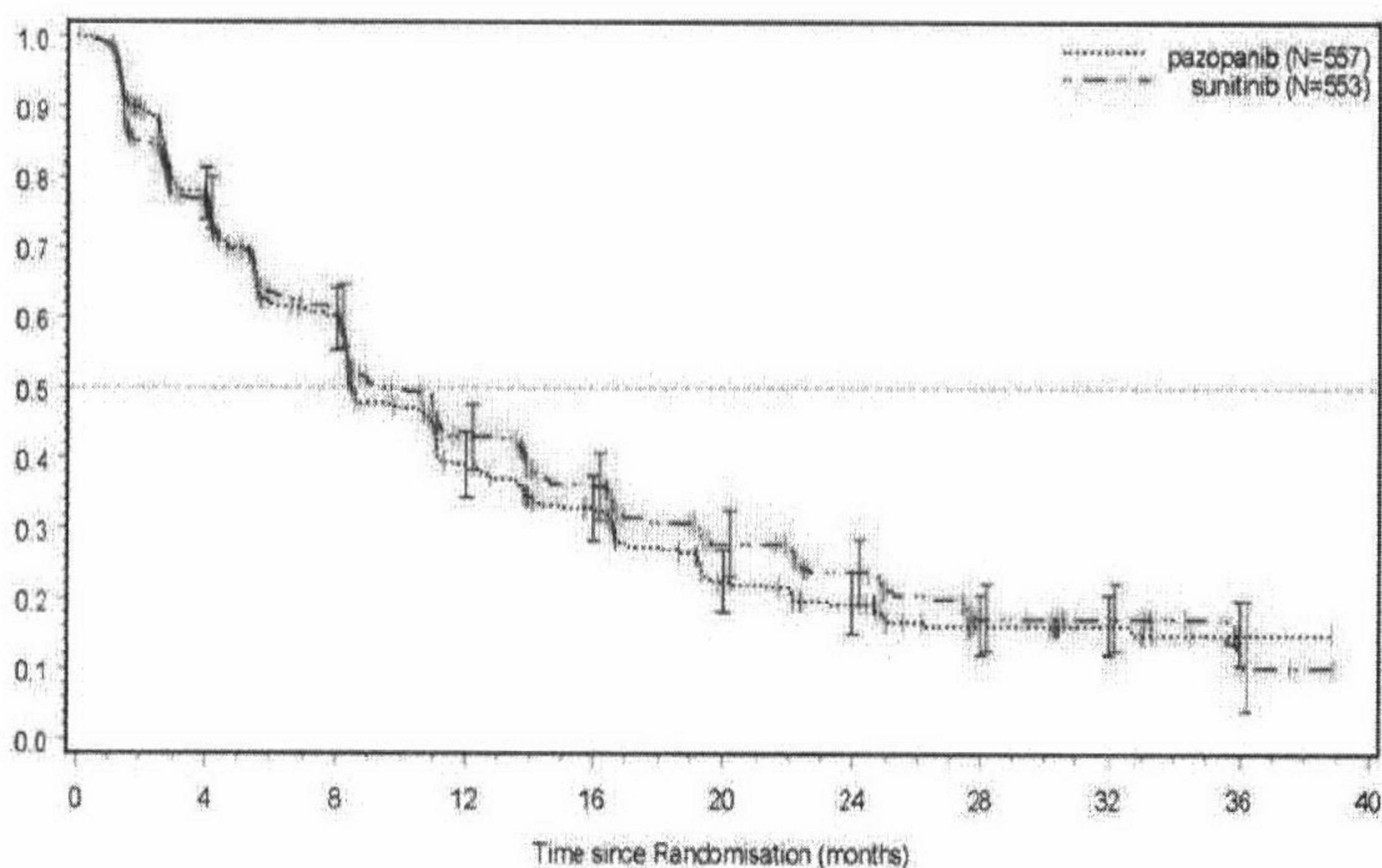
VEG108844 постига основната си крайна точка за PFS и демонстрира, че пазопаниб не е по-слабо ефективен от сунитиниб, тъй като горната граница на 95% CI за коефициента на риск е по-малка от определената в протокола граница неинфериорна разлика от 1,25. Общите резултати за ефикасност са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5 Общи резултати за ефикасност (VEG108844)

Крайна точка	Пазопаниб N = 557	Сунитиниб N = 553	Коефициент на риска (95% CI)
PFS			
Общо			
Медиана (месеци) (95% CI)	8,4 (8,3, 10,9)	9,5 (8,3, 11,0)	1,047 (0,898, 1,220)
Обща преживяемост			
Медиана (месеци) (95% CI)	28,3 (26,0, 35,5)	29,1 (25,4, 33,1)	0,915 ^a (0,786, 1,065)
HR = Коефициент на риска; PFS = Преживяемост без прогресиране на заболяването; ^a P стойност = 0,245 (2-странна)			



Фигура 4 Крива на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия чрез независима оценка за общата популация (VEG108844)



Извършени са подгрупови анализи на PFS за 20 демографски и прогностични фактора. 95%-ият доверителни интервали за всички подгрупи включват коефициент на риск 1. В трите най-малки от тези 20 подгрупи точковата оценка на коефициента на риск надвишава 1,25; т.е. при пациенти без предишна нефректомия ($n=186$, $HR=1,403$, 95% CI (0,955, 2,061)), LDH при изходното ниво $>1,5 \times ULN$ ($n=68$, $HR=1,72$, 95% CI (0,943, 3,139)) и MSKCC: нисък риск ($n=119$, $HR=1,472$, 95% CI (0,937, 2,313)).

Сарком на меките тъкани (STS)

Ефикасността и безопасността на пазопаниб при STS са оценени в основно рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово проучване във фаза III (VEG110727). Общо 369 пациенти с авансирал STS са рандомизирани да получават пазопаниб 800 mg веднъж дневно или плацебо. Важно е, че само пациенти със селективни хистологични подтипове на STS са били допуснати да участват в проучването, поради което ефикасността и безопасността на пазопаниб могат да се считат за установени само за тези подгрупи на STS и лечението с пазопаниб трябва да бъде ограничено до такива подтипове на STS.

Следните типове тумори са допустими:

Фибробластни (фибросарком при възрастни, миксофибросарком, склерозиращ епителоиден фибросарком, злокачествени солитарни фиброзни тумори), т.нар. фиброхистиоцитни (плеоморфен злокачествен фиброзен хистиоцитом [MFH], гигантоклетъчен MFH, възпалителен MFH), лейомиосарком, злокачествени гломусни тумори, на скелетните мускули (плеоморфен и алвеоларен рабдомиосарком), васкуларни (епителоиден хемангиоендотелиом, ангиосарком), неопределени недиференцирани (синовиален, епителоиден, алвеоларен мекотъканен, светлоклетъчен, дезмопластичен дребнокръглоклетъчен, екстраренален рабдоиден тумор, злокачествен мезенхимом, периваскуларни епителоидноклетъчни тумори, сарком на интимата), злокачествени тумори на обвивката на периферните нерви, недиференцирани саркоми на меките тъкани, неуточнени по друг начин (NOS) и други видове саркоми (не са посочени като неподходящи).

Следните типове тумори не са допустими:

Адипоцитен сарком (всички подвидове), всички рабдомиосаркоми, които не са алвеоларни или плеоморфни, хондросарком, остеосарком, саркоми на Юинг/примитивни невроектодермални



тумори (PNET), гастроинтестинални стромални тумори (GIST), дерматофибросарком протуберанс, възпалителен миофибробластен сарком, злокачествен мезотелиом и смесени мезодермални тумори на матката.

Трябва да се отбележи, че пациентите с адипоцитен сарком бяха изключени от основното проучване във фаза III, тъй като в предварителното проучване във фаза II (VEG20002) активността (PFS на седмица 12), наблюдавана с пазопаниб при адипоцит, не отговаря на предварителното условие за степен, за да позволи по-нататъшни клинични тестове.

Други ключови критерии за допустимост на проучването VEG110727 бяха: хистологични доказателства за злокачествен STS с висок или среден клас и прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца от терапията за метастатично заболяване или рецидив в рамките на 12 месеца от (нео)адювантна терапия.

Деветдесет и осем процента (98%) от пациентите са получавали преди това доксорубицин, 70% ифосфамид, а 65% от пациентите са получавали най-малко три или повече химиотерапевтични средства, преди да се включат в проучването.

Пациентите са стратифицирани по факторите за общо състояние по СЗО (WHO PS) (0 или 1) при изходното ниво и броя на линиите на предходна системна терапия за авансирало заболяване (0 или 1 спрямо 2+). Във всяка терапевтична група е имало малко по-голям процент на пациенти с 2+ линии на предшестваща системна терапия за авансирало заболяване (58% и 55%, съответно за рамената на лечение с плацебо и пазопаниб) в сравнение с 0 или 1 линии от предшестваща системна терапия (съответно 42% и 45% за рамената на лечение с плацебо и пазопаниб). Средната продължителност на проследяване на пациентите (дефинирана от датата на рандомизация до датата на последния контакт или смърт) е била сходна и за двете рамена на лечение (9,36 месеца за плацебо [диапазон 0,69 до 23,0 месеца] и 10,04 месеца за пазопаниб [диапазон от 0,2 до 24,3 месеца]).

Основната цел на проучването е преживяемост без прогресия (PFS, оценена чрез независим рентгенологичен преглед); вторичните крайни точки включват обща преживяемост (OS), общ процент на отговор и продължителност на отговора.

Таблица 6 Общи резултати за ефикасност при STS от независима оценка (VEG110727)

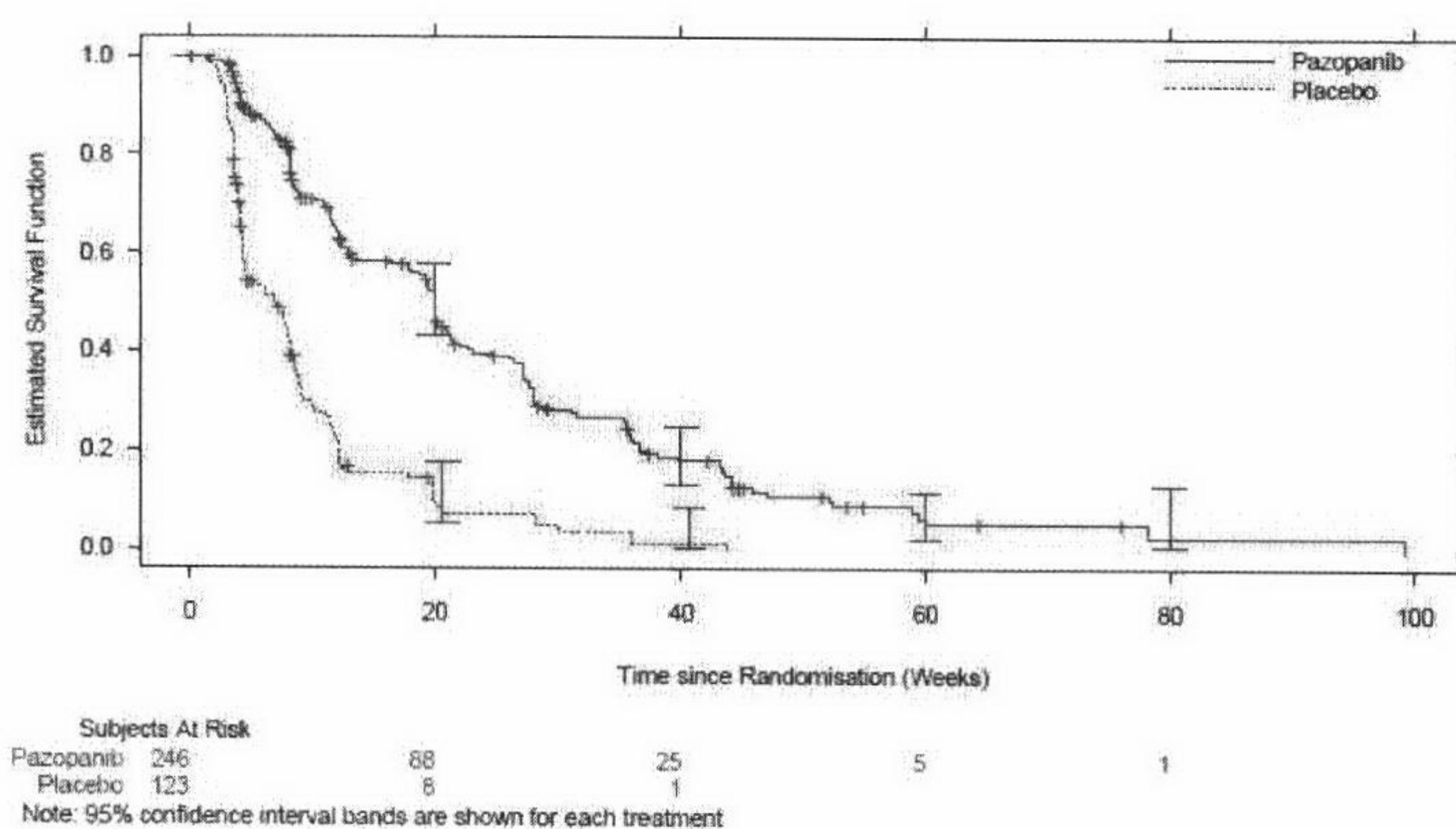
Крайни точки/популация на проучването	Пазопаниб	Плацебо	HR (95% CI)	p-стойност (двустранна)
PFS				
Общо ITT	N = 246	N = 123		
Медиана (седмици)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Лейомиосарком	N = 109	N = 49		
Медиана (седмици)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	<0,001
Подгрупи на синовиалния сарком	N = 25	N = 13		
Медиана (седмици)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
Подгрупи „Други STS“	N = 112	N = 61		
Медиана (седмици)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	<0,001
OS				
Общо ITT	N = 246	N = 123		
Медиана (месеци)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	
Лейомиосарком*	N = 109	N = 49		
Медиана (месеци)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	
Подгрупи на синовиалния	N = 25	N = 13		



сарком*	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
Медиана (месеци)				
Подгрупи „Други STS“*	N = 112	N = 61		
Медиана (месеци)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Степен на отговор (CR+PR)				
% (95% CI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Продължителност на отговор	38,9 (16,7, 40,0)			
Медиана (седмици) (95% CI)				
HR = коефициент на риска; ITT = планирани за лечение; PFS = преживяемост без прогресия на заболяването; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор. OS = обща преживяемост * Общата преживяемост за съответните хистологични подгрупи на STS (лейомиосарком, синовиален сарком и „Други“ STS) трябва да се тълкува с повишено внимание поради малкия брой пациенти и широките доверителни интервали				

Подобно подобрене на PFS въз основа на оценките на изследователите е наблюдавано в рамото на пазопаниб в сравнение с рамото на плацебо (HR в общата популация, планирана за лечение: 0,39; 95% CI, 0,30 до 0,52, $p < 0,001$).

Фигура 5 Крива на Каплан-Майер за преживяемост без прогресия при STS чрез независима оценка за общата популация (VEG110727)



Не се наблюдава значителна разлика в OS между двете рамена на лечение при окончателния анализ на OS, извършен след настъпването на 76% (280/369) от събитията (HR 0,87, 95% CI 0,67, 1,12 $p=0,256$).

Педиатрична популация

Проведено е проучване във фаза I (ADVL0815) на пазопаниб при 44 педиатрични пациенти с различни рецидивиращи или рефрактерни солидни тумори. Основната цел е да се изследва максималната поносима доза (MTD), профила на безопасност и фармакокинетичните свойства на пазопаниб при деца. Средната продължителност на експозицията в това проучване е 3 месеца (1-23 месеца).



Проведено е проучване във фаза II (PZP034X2203) на пазопаниб при 57 педиатрични пациенти с рефрактерни солидни тумори, включително рабдомиосарком (N=12), сарком на меките тъкани, различен от рабдомиосарком (N=11), сарком на Юинг/рPNET (N=10), (N=10), невробластом (N=8) и хепатобластом (N=6). Проучването е с монотерапия, неконтролирано, открито проучване за определяне на терапевтичната активност на пазопаниб при деца и юноши на възраст от 1 до <18 години. Пазопаниб се прилага ежедневно като таблетка в доза от 450 mg/m²/доза или като перорална суспензия при 225 mg/m²/доза. Максималната разрешена дневна доза е 800 mg за таблетката и 400 mg за пероралната суспензия. Средната продължителност на експозицията е 1,8 месеца (1 ден – 29 месеца).

Резултатите от това проучване не показват никаква значима противотуморна активност при съответната педиатрична популация. Поради това пазопаниб не се препоръчва за лечение на тези тумори при педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ пазопаниб, във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на карцином на бъбреците и бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезоренбластен нефром, ренален медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение на единична доза от 800 mg пазопаниб при пациенти със солидни тумори, максимална плазмена концентрация (C_{max}) от приблизително $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ е получена след средно 3,5 часа (диапазон 1,0-11,9 часа) и е получена $AUC_{0-\infty}$ от приблизително $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Ежедневен прием на дозата води до 1,23- до 4-кратно увеличение на AUC_{0-T} .

Липсва постоянно повишаване на AUC или C_{max} при дози пазопаниб над 800 mg.

Системната експозиция на пазопаниб се увеличава, когато се приема с храна. Приложението на пазопаниб с храна с високо или ниско съдържание на мазнини води до приблизително 2-кратно увеличение на AUC и C_{max} . Следователно пазопаниб трябва да се прилага най-малко два часа след хранене или поне един час преди хранене (вж. точка 4.2).

Прилагането на натрошена таблетка пазопаниб 400 mg повишава $AUC_{(0-72)}$ с 46% и C_{max} приблизително 2 пъти и намалява t_{max} с приблизително 2 часа в сравнение с приложението на цялата таблетка. Тези резултати показват, че бионаличността и скоростта на абсорбция на перорално приложен пазопаниб се повишават след приложение на натрошена таблетка в сравнение с приложение на цяла таблетка (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на пазопаниб с човешкия плазмен протеин *in vivo* е по-голямо от 99% без зависимост от концентрацията в диапазона от 10-100 $\mu\text{g/ml}$. *In vitro* проучвания показват, че пазопаниб е субстрат за P-gp и BCRP.

Биотрансформация

Резултатите от *in vitro* проучвания показват, че метаболизмът на пазопаниб се медиира предимно от CYP3A4, с незначителен принос от CYP1A2 и CYP2C8. Четирите основни метаболита на



пазопаниб представляват само 6% от експозицията в плазмата. Един от тези метаболити инхибира пролиферацията на VEGF-стимулирани ендотелни клетки на човешка умбиликална вена с ефикасност, подобна на тази на пазопаниб, останалите са 10 до 20 пъти по-малко активни. Следователно активността на пазопаниб зависи главно от експозицията на пазопаниб.

Елиминиране

Пазопаниб се елиминира бавно със среден полуживот от 30,9 часа след прилагане на препоръчителната доза от 800 mg. Елиминирането става основно чрез фекалиите, като елиминирането чрез бъбреците представлява <4% от приложената доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Резултатите показват, че по-малко от 4% от перорално приложената доза пазопаниб се екскретира в урината като пазопаниб и метаболити. Резултатите от популационно фармакокинетично моделиране (данни от пациенти с изходни стойности на CLCR, вариращи от 30,8 ml/min до 150 ml/min) показват, че е малко вероятно бъбречно увреждане да има клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пазопаниб. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min, тъй като липсва опит с лечението с пазопаниб при тази популация пациенти (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Леко

Средната стационарна C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ на пазопаниб при пациенти с леки аномалии в чернодробните параметри (дефинирани като нормален билирубин и всяка степен на повишение на ALT или като повишаване на билирубина до 1,5 x ULN независимо от стойността на ALT) след приложение на 800 mg веднъж дневно са подобни на медианата при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. Таблица 7). 800 mg пазопаниб веднъж дневно е препоръчителната доза при пациенти с леки патологии в серумните чернодробни тестове (вж. точка 4.2).

Умерено

Максимално поносимата доза пазопаниб (MTD) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (дефинирано като повишаване на билирубина >1,5 x до 3 x ULN независимо от стойностите на ALT) е 200 mg веднъж дневно. Средните стационарни стойности на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ след приложение на 200 mg пазопаниб веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане са приблизително 44% и 39% от съответните средни стойности след прилагане на 800 mg веднъж дневно при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. Таблица 7).

Въз основа на данните за безопасност и поносимост, дозата на пазопаниб трябва да бъде намалена до 200 mg веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Тежко

Средните стационарни стойности на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ след приложение на 200 mg пазопаниб веднъж дневно при пациенти с тежко чернодробно увреждане са приблизително 18% и 15% от съответните средни стойности след прилагане на 800 mg веднъж дневно при пациенти с нормална чернодробна функция. Въз основа на намалената експозиция и ограничения чернодробен резерв пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (дефинирано като общ билирубин >3 X ULN независимо от нивото на ALT) (вж. точка 4.2).

Таблица 7 Средни фармакокинетични параметри на пазопаниб в стационарни състояния измерени при лица с чернодробно увреждане.



Група	Изследвана доза	C _{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hr/ml)	Препоръчителна доза
Нормална чернодробна	800 mg OD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OD
Средно чернодробно	800 mg OD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OD
Умерено чернодробно	200 mg OD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OD
Тежко чернодробно	200 mg OD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Не се препоръчва
OD – веднъж дневно				

Педиатрична популация

При прилагане на пазопаниб 225 mg/m² (като перорална суспензия) при педиатрични пациенти, фармакокинетичните параметри (C_{max}, T_{max} и AUC) са подобни на тези, съобщени преди това при възрастни пациенти, лекувани с 800 mg пазопаниб. Резултатите не показват значителна разлика в клирънса на пазопаниб, нормализиран по телесна повърхност, между деца и възрастни.

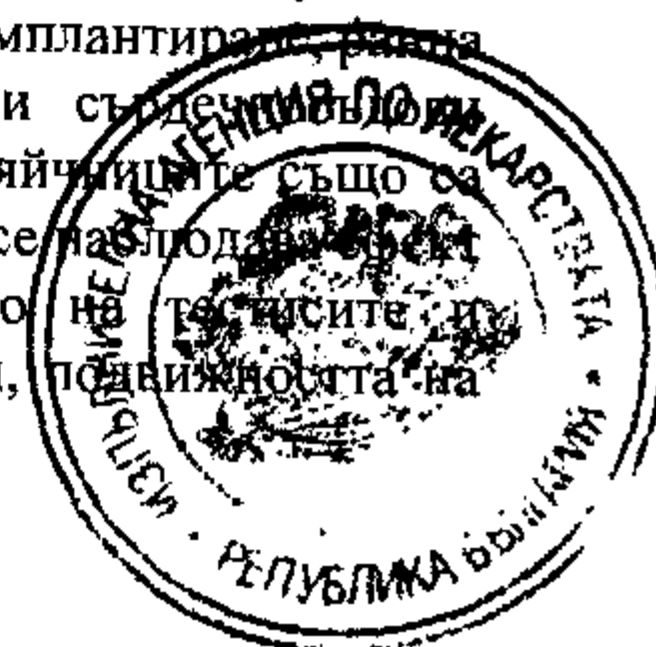
5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на пазопаниб е оценен при мишки, плъхове, зайци и маймуни. При проучвания с повтарящи се дози при гризачи се появяват ефекти в различни тъкани (кости, зъби, нокътни легла, репродуктивни органи, хематологични тъкани, бъбреци и панкреас), свързани с фармакологията на инхибирането на VEGFR и/или нарушаването на сигналните пътища на VEGF, като повечето ефекти, възникващи при нива на плазмена експозиция, са под тези, наблюдавани в клиниката. Други наблюдавани ефекти включват загуба на телесно тегло, диария и/или заболявания, които са били или вторични по отношение на локалните стомашно-чревни ефекти, причинени от висока локална експозиция на лекарствен продукт на лигавицата (маймуни), или фармакологични ефекти (гризачи). Пролиферативни чернодробни лезии (еозинофилни огнища и аденом) са наблюдавани при женски мишки при експозиции 2,5 пъти по-високи от експозицията при хора въз основа на AUC.

В проучвания за токсичност при млади екземпляри, в които плъхове преди отбиване са били дозирани от 9-ия ден след раждането до 14-ия ден след раждането, пазопаниб причинява смъртност и анормален растеж/узряване на органи в бъбреците, белите дробове, черния дроб и сърцето, в доза приблизително 0,1 пъти по-висока от клиничната експозиция въз основа на AUC при възрастни хора. Когато плъхове след отбиване са били дозирани от 21-вия ден след раждането до 62-ия ден след раждането, токсикологичните находки са подобни на тези при възрастни плъхове при сравними експозиции. При хора, педиатричните пациенти са изложени на повишен риск от ефекти върху костите и зъбите в сравнение с възрастните, тъй като тези промени, включително инхибиране на растежа (къси крайници), крехки кости и ремоделиране на зъбите, са присъствали при млади плъхове при ≥ 10 mg/kg/ден (равно на приблизително 0,1-0,2 пъти клиничната експозиция въз основа на AUC при възрастни хора) (вж. точка 4.4).

Репродуктивни, фертилни и тератогенни ефекти

Доказано е, че пазопаниб е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага при плъхове и зайци при експозиции над 300 пъти по-ниски от експозицията при хора (въз основа на AUC). Ефектите включват намален фертилитет при женските, повишена загуба преди и след имплантиране, ранна резорбция, смъртност на фетуса, намалено телесно тегло на плода и сърдечни дефекти, малформации. Намален брой corpora lutea, увеличени кисти и атрофия на яйчиците също са отбелязани при гризачи. В проучване на фертилитета при мъжки плъхове не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета, но е отбелязано намалено тегло на тестисите и епидидимиса с намаление на скоростта на производство на сперматозоиди, повишеността на



сперматозоидите и концентрациите на сперматозоиди в епидидимиса и тестисите, наблюдавани при експозиции 0,3 пъти експозицията при хора въз основа на AUC.

Генотоксичност

Пазопаниб не причинява генетични увреждания, когато е тестван в тестове за генотоксичност (тест на Еймс, анализ на хромозомната аберация в лимфоцити от периферна кръв при хора и микроядрен анализ при плъхове *in vivo*). Синтетичен междинен продукт при производството на пазопаниб, който също присъства в крайното лекарствено вещество в ниски количества, не е мутагенен в анализа на Еймс, но генотоксичен в анализа за лимфом при мишки и *in vivo* микроядрен анализ при мишки.

Канцерогенност

При двугодишни проучвания за канцерогенност с пазопаниб е наблюдаван увеличен брой чернодробни аденоми, отбелязани при мишки, и дуоденални аденокарциноми, отбелязани при плъхове. Въз основа на специфичните за гризачите патогенеза и механизъм за тези находки, не се счита, че представляват повишен канцерогенен риск за пациенти, приемащи пазопаниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Пазопаниб G.L. Pharma 200 mg филмирани таблетки:

Сърцевина на таблетката:

Целулоза, микрокристална (E460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Повидон К30 (E1201)
Магнезиев стеарат (E470b)

Покритие на таблетката:

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400 (E1521)
Железен оксид, червен (E172)
Полисорбат 80 (E433)

Пазопаниб G.L. Pharma 400 mg филмирани таблетки

Сърцевина на таблетката:

Целулоза, микрокристална (E460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Повидон К30 (E1201)
Магнезиев стеарат (E470b)

Покритие на таблетката:

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400 (E1521)
Полисорбат 80 (E433)

6.2 Несъвместимости



Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Пазопаниб G.L. Pharma 200 mg филмирани таблетки:

30, 60, съставна опаковка от 60 (2 опаковки по 30), 90, съставна опаковка от 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки в прозрачни алуминий-PVC/PE/PVDC блистери.

Пазопаниб G.L. Pharma 400 mg филмирани таблетки:

30, 60, съставна опаковка от 60 (2 опаковки по 30), 90, съставна опаковка от 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки в прозрачни алуминий-PVC/PE/PVDC блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пазопаниб G.L. Pharma 200 mg филмирани таблетки

Регистрационен № 20220090

Пазопаниб G.L. Pharma 400 mg филмирани таблетки

Регистрационен № 20220091

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15.03.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2023

