

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алуниб 200 mg филмирани таблетки
Алуниб 400 mg филмирани таблетки

Alunib 200 mg film-coated tablets
Alunib 400 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20220080/81
Разрешение № B61/M7/M6-6114-6
08-12-2022
Издание № _____

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Алуниб 200 mg филмирани таблетки

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

Алуниб 400 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа пазопаниб хидрохлорид (pazopanib hydrochloride), еквивалентен на 400 mg (pazopanib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Алуниб 200 mg филмирани таблетки

Розова, продълговата филмирана таблетка с вдлъбнато означение „200“ от едната страна и размери 14,3 mm x 5,7 mm.

Алуниб 400 mg филмирани таблетки

Бяла, продълговата филмирана таблетка с вдлъбнато означение „400“ от едната страна и размери 18,0 mm x 7,1 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Алуниб е показан при възрастни за лечение от първа линия на напреднал бъбречноклетъчен карцином (RCC) и при пациенти, които са получили предшествващо лечение с цитокини за напреднало заболяване.

Сарком на меките тъкани (STS)

Алуниб е показан за лечение на възрастни пациенти с определени подвидове на напреднал сарком на меките тъкани (STS), които са получили предшествваща химиотерапия за метастатично заболяване или при които е настъпила прогресия до 12 месеца след (нео) адювантна терапия.

Ефикасността и безопасността са установени само при определени хистологични туморни подвидове на STS (вж. точка 5.1).



4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение с Алуниб трябва да се започва само от лекар с опит в приложението на противотуморни лекарствени продукти.

Дозировка

Възрастни

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

Корекция на дозата

За да се овладеят нежеланите реакции, корекцията на дозата (понижаване или повишаване) трябва да се прави стъпаловидно с по 200 mg низходящо или възходящо въз основа на индивидуалната поносимост. 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 безопасност относно 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 е установена. Липсват данни (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Данните за приложение на пазопаниб при пациенти на възраст на и над 65 години са ограничени. В проучвания с пазопаниб при бъбречноклетъчен карцином като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността на пазопаниб между хора на възраст над 65 години и по-млади пациенти. Клиничният опит не показва разлики в повлияването между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, но не може да се изключи повишена чувствителност при някои пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Малко вероятно е бъбречното увреждане да оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пазопаниб, като се има предвид ниската бъбречна екскреция на пазопаниб и неговите метаболити (вж. точка 5.2). Поради тази причина не се налага корекция на дозата при пациенти с креатининов клирънс над 30 ml/min. При пациенти с креатининов клирънс под 30 ml/min се препоръчва повишено внимание, тъй като няма опит с пазопаниб при тази популация пациенти.

Чернодробно увреждане

Препоръките за дозиране при пациенти с чернодробно увреждане са основани на фармакокинетичните проучвания на пазопаниб при пациенти с различна степен на чернодробна дисфункция. (вж. точка 5.2). Преди започване и по време на лечение с пазопаниб на всички пациенти трябва да се правят изследвания на чернодробната функция, за да се определи дали имат чернодробно увреждане (вж. точка 4.4). Приложението на пазопаниб при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание и при внимателно проследяване на поносимостта. Препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни показатели (дефинирани или като нормални стойности на билирубина и повишение на аланин-аминотрансфераза (АЛАТ) от всяка степен, или като повишение на билирубина (>35% директен) до 1,5 пъти горната граница на нормата (ГН), независимо от стойността на АЛАТ) е 800 mg пазопаниб веднъж дневно. При пациенти с умерено чернодробно увреждане (дефинирано като повишение на билирубин >1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойностите на АЛАТ) се препоръчва намалена доза пазопаниб 200 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (дефинирано като общ билирубин >3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ).

Вижте точка 4.4 за проследяване на чернодробната функция и за промяна на дозата при пациенти.



с лекарствено индуцирана хепатотоксичност.

Начин на приложение

Пазопаниб е за перорално приложение. Той трябва да се приема без храна, поне 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

Свръхчувствителност 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

По време на приложение на пазопаниб са съобщавани случаи на чернодробна недостатъчност (включително фатални случаи). Приложението на пазопаниб при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание и при внимателно проследяване. Препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни показатели (дефинирани или като нормални стойности на билирубина и повишение на АЛАТ от всяка степен, или като повишение на билирубина до 1,5 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) е 800 mg пазопаниб веднъж дневно. При пациенти с умерено чернодробно увреждане се препоръчва намалена доза пазопаниб 200 mg веднъж дневно (повишение на билирубина >1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойностите на АЛАТ) (вж. точка 4.2 и 5.2). Пазопаниб не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (общ билирубин >3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) (вж. точка 4.2 и 5.2). При тези пациенти експозицията при доза 200 mg е значително намалена, въпреки че е много вариабилна, със стойности, считани за недостатъчни да осигурят клинично значим ефект.

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани повишени нива на серумните трансаминази (АЛАТ, аспартат аминотрансфераза [АСАТ]) и билирубин (вж. точка 4.8). В по-голяма част от случаите е съобщавано за изолирано повишаване на АЛАТ и АСАТ, без съпътстващо повишаване на алкалната фосфатаза или билирубина. Пациенти на възраст над 60 години може да са с повишен риск за лека (> 3 x ГГН) до тежка (> 8 x ГГН) степен на повишаване на АЛАТ. Пациентите, носители на алел HLA-B*57:01 също са изложени на повишен риск от повишаване на АЛАТ, свързано с приема на пазопаниб. Чернодробната функция трябва да се проследява при всички, получаващи пазопаниб, независимо от генотипа и възрастта (вж. точка 5.1).

Серумните чернодробни показатели трябва да се изследват преди започване на лечението с пазопаниб, на 3-та, 5-та, 7-ма и 9-та седмица, след което на 3-ти и на 4-ти месец, с допълнителни изследвания при клинични показания. Периодичното им изследване трябва да продължи и след 4-ти месец.

Вижте Таблица 1 за указания за промяна на дозата при пациенти с изходни стойности на общ билирубин $\leq 1,5$ x ГГН и АСАТ и АЛАТ ≤ 2 x ГГН:

Таблица 1 Промени на дозата при лекарствено индуцирана хепатотоксичност

Стойности на чернодробните показатели	Промяна на дозата
Повишаване на трансаминазите между 3 и 8 x ГГН	Да се продължи лечението с пазопаниб, като всяка седмица се проследява чернодробната функция, докато нивата на трансаминазите се върнат до Степен 1 или до изходно ниво.



Повишаване на трансаминазите >8 x ГГН	Да се прекъсне лечението с пазопаниб, докато нивата на трансаминазите се върнат до Степен 1 или до изходно ниво. Ако се прецени, че потенциалните ползи от повторно започване на лечение с пазопаниб надвишават риска от хепатотоксичност, тогава да се започне отново лечение с пазопаниб в намалена доза от 400 mg дневно и да се изследват серумните чернодробни показатели всяка седмица в продължение на 8 седмици. Ако след повторно започване на лечението с пазопаниб, повишаването на трансаминазите достигне отново >3 x ГГН, приемът на пазопаниб трябва да се преустанови окончателно.
Повишаване на трансаминазите >3 x ГГН заедно с повишаване на билирубина >2 x ГГН	Да се преустанови окончателно приемът на пазопаниб. Пациентите трябва да се проследяват, докато нивата на трансаминазите се върнат до Степен 1 или до изходно ниво. Пазопаниб е UGT1A1 инхибитор. Лека, индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия може да се наблюдава при пациенти със синдром на Gilbert. Пациенти само с лека индиректна хипербилирубинемия, известен или предполагаем синдром на Gilbert, и повишаване на АЛАТ >3 x ГГН трябва да се лекуват според препоръките, дадени за изолирани повишавания на АЛАТ.

Едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин увеличава риска от повишаване на АЛАТ (вж. точка 4.5) и трябва да се осъществява с повишено внимание и стриктно наблюдение.

Хипертония

При клинични проучвания с пазопаниб са настъпвали събития на хипертония, включително новодиагностицирани симптоматични епизоди на повишено кръвно налягане (хипертонична криза). Кръвното налягане трябва да е добре контролирано преди да се започне прием на пазопаниб. Пациентите трябва да се проследяват за хипертония скоро след започване на лечение (не по-късно от една седмица след започване на пазопаниб) и на чести интервали след това, за да се осигури контрол на кръвното налягане. Повишените нива на кръвното налягане (сistolно кръвно налягане ≥ 150 mm Hg или диastolно кръвно налягане ≥ 100 mm Hg) се проявяват рано в хода на лечението (при приблизително 40% от случаите са се проявили до 9^{та} ден, а при приблизително 90% от случаите са се проявили през първите 18 седмици). Кръвното налягане трябва да се проследява и да се овладява незабавно с комбинация от антихипертензивно лечение и промяна на дозата на пазопаниб (спиране и повторно започване с намалена доза според клиничната преценка) (вж. точки 4.2 и 4.8). Лечението с пазопаниб трябва да се прекрати, ако има доказателства за хипертонична криза или ако хипертонията е тежка и персистира въпреки антихипертензивно лечение и намаляване на дозата на пазопаниб.

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

PRES/RPLS е съобщаван във връзка с пазопаниб. PRES/RPLS може да се прояви с главоболие, хипертония, гърчове, летаргия, обърканост, слепота и други зрителни и неврологични нарушения, и може да бъде с фатален изход. Пациентите, развиващи PRES/RPLS, трябва завинаги да прекратят лечението с пазопаниб.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

Интерстициална белодробна болест, която може да е с фатален изход, е съобщавана във връзка с пазопаниб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за белодробни симптоми, насочващи към интерстициална белодробна болест/пневмонит. Лечението с пазопаниб трябва да се прекрати при пациенти, развиващи интерстициална белодробна болест или пневмонит.

Сърдечна дисфункция/Сърдечна недостатъчност



Рисковете и ползите от лечението с пазопаниб трябва да се преценят преди започване на лечение при пациенти с предшестваща сърдечна дисфункция. Безопасността и фармакокинетиката на пазопаниб при пациенти с умерена до тежка сърдечна недостатъчност или при пациенти с нива на левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) под нормалните не са проучени.

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на сърдечна дисфункция като конгестивна сърдечна недостатъчност и намалена LVEF (вж. точка 4.8). В рандомизирано проучване, сравняващо пазопаниб и сунитиниб при бъбречноклетъчен карцином (RCC) (VEG108844), на участниците са правени измервания на LVEF на изходно ниво и последващи измервания на LVEF. Наблюдавана е миокардна дисфункция при 13% (47/362) от лицата в рамото на пазопаниб в сравнение с 11% (42/369) от лицата в рамото на сунитиниб. Наблюдавана е конгестивна сърдечна недостатъчност при 0,5% от лицата във всяко от рамената на лечение. Конгестивна сърдечна недостатъчност е докладвана при 3 от 240 лица (1%) във фаза III STS проучването VEG110727. Намаляване на LVEF при лица с измервания след започване на лечението и при последващи измервания на LVEF, е установено при 11% (15/140) в групата на пазопаниб в сравнение с 3% (1/39) в групата на плацебо.

Рискови фактори

Тринадесет от 15 участници в групата на пазопаниб в STS проучването фаза III са имали едновременно и хипертония, която може да е влошила сърдечната дисфункция при рискови пациенти чрез повишаване на след натоварването на сърцето. 99% от пациентите (243/246), включени в STS проучването фаза III, включително тези 15 участници, са приемали антрациклин. Предшестващо лечение с антрациклин може да е рисков фактор за сърдечна дисфункция.

Резултат

Четири от 15-те участници са се възстановили напълно (в рамките на 5% от изходното ниво) и при 5 е имало частично възстановяване (в рамките на нормалните граници, но >5% под изходното ниво). Един участник не се е възстановил, а за останалите 5 участници няма налични данни от проследяване.

Овладяване

Спиране на лечението с пазопаниб и/или намаляване на дозата трябва да се комбинират с лечение на хипертонията (ако има хипертония, вижте предупредителния раздел по-горе) при пациенти със значително намаляване на LVEF, според клиничните показания.

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци или симптоми на конгестивна сърдечна недостатъчност. При пациенти с риск от сърдечна дисфункция се препоръчва изследване на изходно ниво и периодична оценка на LVEF.

Удължаване на QT интервала и torsade de pointes

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на удължаване на QT интервала и torsade de pointes (вж. точка 4.8). Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала, при пациенти, които приемат антиаритмични лекарства или други лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала, както и при пациенти със съответно предшестващо сърдечно заболяване. При приложение на пазопаниб се препоръчва проследяване на електрокардиограмите при започване на лечението и периодично след това, както и поддържане на нивата на електролитите (напр. калций, магнезий, калий) в границите на нормата.

Артериални тромботични събития

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани случаи на миокарден инфаркт, миокардна исхемия, исхемичен инсулт и транзиторни исхемични атаки (вж. точка 4.8). Наблюдавани са събития с летален изход. Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с повишен риск за тромботични събития или които имат анамнеза за тромботични събития. Пазопаниб не е проучван при пациенти, които са имали епизод в рамките на предходните



6 месеца. Решението дали да се приложи лечение трябва да се направи въз основа на оценка на индивидуалното съотношение полза/риск за пациента.

Венозни тромбоемболични събития

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани венозни тромбоемболични събития, включително венозна тромбоза и белодробна емболия с летален изход. Въпреки че са наблюдавани и в двете проучвания - RCC и STS, честотата им е била по-висока в STS популацията (5%), в сравнение с RCC популацията (2%).

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

ТМА е съобщавана в клиничните проучвания с пазопаниб като монотерапия, в комбинация с бевацизумаб и в комбинация с топотекан (вж. точка 4.8). Пациентите, развиващи ТМА, трябва окончателно да прекратят лечението с пазопаниб. След спиране на лечението е наблюдавана обратимост на ефектите на ТМА. Пазопаниб не е показан за комбинирано приложение с други средства.

Хеморагични събития

В клинични проучвания с пазопаниб са съобщавани събития, свързани с хеморагия (вж. точка 4.8). Настъпвали са хеморагични събития с фатален изход. Пазопаниб не е проучван при пациенти с анамнеза за хемоптиза, мозъчен кръвоизлив или клинично значим гастроинтестинален (ГИ) кръвоизлив през последните 6 месеца. Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със значителен риск от кървене.

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 започването на лечение с пазопаниб трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Гастроинтестинални (ГИ) перфорации и фистула

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на гастроинтестинална перфорация или фистула (вж. точка 4.8). Настъпвали са събития на перфорация с летален изход. Пазопаниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск от развитие на гастроинтестинална перфорация или фистула.

Зарастване на рани

Не са провеждани официални проучвания за ефекта на пазопаниб върху зарастването на рани. Тъй като инхибиторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) могат да влошат процеса на зарастване на рани, лечението с пазопаниб трябва да се спре най-малко 7 дни преди планова операция. Решението за повторно започване на лечение с пазопаниб след операция трябва да се основава на клинична оценка за адекватното зарастване на раната. Приемът на пазопаниб трябва да се преустанови при пациенти с дехисценция на раната.

Хипотиреоидизъм

В клинични проучвания с пазопаниб са наблюдавани събития на хипотиреоидизъм (вж. точка 4.8). Препоръчва се изходно лабораторно изследване на тиреоидната функция и пациентите с хипотиреоидизъм трябва да се лекуват според стандартната медицинска практика преди започване на лечение с пазопаниб. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на тиреоидна дисфункция при лечение с пазопаниб. Лабораторно проследяване на тиреоидната функция трябва да се провежда периодически и да се лекува според стандартната медицинска практика.



Протеинурия

В клинични проучвания с пазопаниб са съобщавани случаи на протеинурия. Препоръчва се изследване на урината в началото и периодично по време на лечението, и пациентите трябва да се проследяват за влошаване на протеинурията. Приемът на пазопаниб трябва да се преустанови, ако пациентът развие нефротичен синдром.

Тумор-лизис синдром (ТЛС)

Възникването на ТЛС, включително ТЛС с летален изход, се свързва с употребата на пазопаниб (вж. точка 4.8). Пациенти с повишен риск от възникване на ТЛС са тези с бързо нарастващи тумори, голям туморен товар, бъбречна дисфункция или дехидратация. Преди започване на лечението с Votrient трябва да се обмислят превантивни мерки, като лечение на високи нива на пикочна киселина и интравенозна хидратация. Пациентите, изложени на риск, трябва да се проследяват внимателно и да се лекуват според клиничните показания.

Пневмоторакс

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

Педиатрична популация

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

Инфекции

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

Комбинация с други системни противоракови терапии

Клиничните проучвания на пазопаниб в комбинация с пеметрексед (недребноклетъчен рак на белия дроб [NSCLC]) и лапатиниб (цервикален карцином) са прекратени в ранен етап поради опасения за повишена токсичност и/или смъртност, и не е установена безопасна и ефективна доза при комбинация на тези лечения.

Бременност

Предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пазопаниб се прилага по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечението с пазопаниб, потенциалният риск за фетуса трябва да бъде обяснен на пациентката. Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато са на лечение с пазопаниб (вж. точка 4.6).

Взаимодействия

Едновременното лечение с мощни инхибитори на CYP3A4, Р-гликопротеина (Р-гр) или протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) трябва да се избягва поради риска от повишена експозиция на пазопаниб (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли избор на алтернативни съпътстващи лекарствени средства, без или с минимален потенциал за инхибиране на CYP3A4, Р-гр или BCRP.

Едновременното лечение с индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва поради риска 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 уридиндифосфатглюкуронил трансфераза 1A1 (UGT1A1) (напр. иринотекан) трябва да става с повишено внимание, тъй като пазопаниб е инхибитор на UGT1A1 (вж. точка 4.5).

По време на лечение с пазопаниб трябва да се избягва приема на сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически 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 показват, че оксидативният метаболизъм на пазопаниб в човешките чернодробни микrozоми се медира главно от CYP3A4, с незначително участие на CYP1A2 и CYP2C8. Поради тази причина, инхибиторите и индукторите на CYP3A4 могат да променят метаболизма на пазопаниб.

Инхибитори на CYP3A4, P-гр. BCRP

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

Едновременното приложение на пазопаниб (400 mg веднъж дневно) с мощния инхибитор на CYP3A4 и P-гр, кетоконазол (400 mg веднъж дневно) за 5 последователни дни, е довело до повишаване с 66% и 45% на средните стойности съответно на $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на пазопаниб, в сравнение с приложение на пазопаниб самостоятелно (400 mg веднъж дневно за 7 дни). Сравнения на фармакокинетичните показатели на пазопаниб C_{max} (диапазон на средни стойности 27,5 до 58,1 $\mu g/ml$) и $AUC_{(0-24)}$ (диапазон на средни стойности 48,7 до 1040 $\mu g \cdot h/ml$) след приложение на пазопаниб 800 mg самостоятелно и след приложение на пазопаниб 400 mg плюс кетоконазол 400 mg (средна стойност на C_{max} 59,2 $\mu g/ml$, средна стойност на $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu g \cdot h/ml$), показват че в присъствието на мощен инхибитор на CYP3A4 и P-гр, намаляването на дозата на пазопаниб на 400 mg веднъж дневно при повечето пациенти ще доведе до системна експозиция, подобна на тази, наблюдавана след приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно самостоятелно. Някои пациенти обаче могат да имат по-висока системна експозиция на пазопаниб от тази, наблюдавана след приложение на 800 mg пазопаниб самостоятелно.

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

Приложението на 1 500 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% повишаване на средната $AUC_{(0-24)}$ и C_{max} на пазопаниб, в сравнение с приложение само на 800 mg пазопаниб. Инхибирането на P-гр и/или BCRP от лапатиниб, вероятно допринася 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 също може да промени експозицията и разпределението на пазопаниб, включително и разпределението в централната нервна система (ЦНС).



Едновременното приложение на пазопаниб с мощен инхибитор на CYP3A4 трябва да се избягва (вж. точка 4.4). Ако няма налична медицински приемлива алтернатива на мощен инхибитор на CYP3A4, при едновременно приложение, дозата на пазопаниб трябва да се намали на 400 mg дневно. В такива случаи трябва внимателно да се наблюдава за нежелани реакции и може да се обмисли допълнително намаляване на дозата, ако са наблюдавани нежелани реакции, възможно свързани с лекарството.

Комбинацията с мощни 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 понижат 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 и разпределението в ЦНС. Препоръчва се избор на алтернативно съпътстващо лечение без или с минимален потенциал за индукция на ензим или транспортер.

Ефекти на пазопаниб върху други лекарствени продукти

In vitro проучвания с човешки чернодробни микrozоми са показали, че пазопаниб инхибира CYP ензимите 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1. *In vitro* PXR тест при хора е показал потенциална индукция на човешки CYP3A4. Клинични фармакологични проучвания с приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно са показали, че пазопаниб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на кофеин (тестов субстрат на CYP1A2), варфарин (тестов субстрат на CYP2C9), или омепразол (тестов субстрат на CYP2C19) при пациенти с карцином. Пазопаниб е довел до повишаване с приблизително 30% на средните AUC и C_{max} на мидазолам (тестов субстрат на CYP3A4) и повишаване с 33% до 64% на отношението на концентрациите на декстрометрофан към декстрофан в урината след перорално приложение на декстрометрофан (тестов субстрат на CYP2D6). Едновременното приложение на пазопаниб 800 mg веднъж дневно и паклитаксел 80 mg/m² (субстрат на CYP3A4 и CYP2C8) веднъж седмично е довело до средно повишаване с 26% и 31%, съответно на AUC и C_{max} на паклитаксел.

Въз основа на *in vitro* IC₅₀ и *in vivo* стойностите на плазмената C_{max} , метаболитите на пазопаниб GSK1268992 и GSK1268997 могат да допринесат за нетния инхибиторен ефект на пазопаниб върху BCRP. В допълнение на това, не може да се изключи инхибиране на BCRP и P-гр от пазопаниб в гастроинтестиналния тракт. Едновременното приложение на пазопаниб с други перорални субстрати на BCRP и P-гр трябва да става с повишено внимание.

In vitro, пазопаниб е инхибирал човешкия транспортиращ органични аниони полипептид (OATP1B1). Не може да се изключи, че пазопаниб ще повлияе фармакокинетиката на субстратите на OATP1B1 (напр. статини, вижте „Ефект на едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин“ по-долу).

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

Ефект на едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин

Едновременната употреба на пазопаниб и симвастатин увеличава случаите на повишаване на АЛАТ. Резултатите от мета-анализ, използващ сборни данни от клинични проучвания



пазопаниб, показват, че АЛАТ > 3 пъти ГГН се докладва при 126/895 (14%) от пациентите, които не са употребявали статини, в сравнение с 11/41 (27%) от пациентите, които са употребявали едновременно симвастатин ($p=0,038$). Ако пациент, приемащ едновременно симвастатин, развие повишаване на АЛАТ, 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 осъществява с повишено внимание, тъй като понастоящем няма налични достатъчно данни, за да се оцени влиянието им върху нивата на АЛАТ. Не е изключено пазопаниб да повлияе фармакокинетиката на други статини (напр. аторвастатин, флувастатин, правастатин, росувастатин).

Ефект на храната върху пазопаниб

Приложението на пазопаниб с храна богата или бедна на мазнини води до приблизително 2 пъти повишаване на АUC и C_{max} . Поради тази причина, пазопаниб трябва да се приема най- малко 1 час преди или 2 часа след хранене.

Лекарствени продукти, повишаващи рН в стомаха

Едновременното приложение на пазопаниб с езомепразол намалява бионаличността на пазопаниб с приблизително 40% (АUC и C_{max}) и едновременното приложение на пазопаниб с лекарства, които повишават рН в стомаха, трябва да се избягва. Ако едновременната употреба на инхибитор на протонната помпа (PPI) е необходимо по медицински показания, се препоръчва дозата на пазопаниб да се приема без храна веднъж дневно вечер, едновременно с инхибитора на протонната помпа (PPI). Ако едновременното приложение на H₂-рецепторен антагонист е необходимо по медицински показания, пазопаниб трябва да се приема без храна поне 2 часа преди или поне 10 часа след дозата на H₂-рецепторния антагонист. Пазопаниб трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след приложение на краткодействащи антиациди. Препоръките за начина на едновременно приложение на инхибитори на протонната помпа (PPIs) и H₂-рецепторни антагонисти се основават на физиологични съображения.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност/Контрацепция при мъже и жени

Няма достатъчно данни за приложението на пазопаниб при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

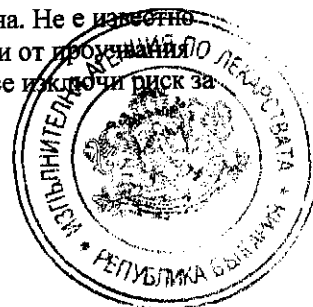
Пазопаниб не трябва да се приема по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение с пазопаниб. Ако пазопаниб се прилага по време на бременност, или ако пациентката забременее по време на лечение с пазопаниб, потенциалният риск за плода трябва да бъде обяснен на пациентката.

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват подходяща контрацепция по време на лечението и в продължение на поне 2 седмици след приема на последната доза пазопаниб, и да избягват забременяване по време на лечението с пазопаниб.

Пациентите от мъжки пол (включително тези с вазектомия) трябва да използват презервативи по време на полов акт, докато приемат пазопаниб, и в продължение на поне 2 седмици след приема на последната доза пазопаниб, за да се избегне потенциална експозиция на лекарствения продукт на бременна партньорка и на партньорка с репродуктивен потенциал.

Кърмене

Безопасността при приложение на пазопаниб по време на кърмене не е проучена. Не е известно дали пазопаниб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Няма данни от проучвания при животни за екскрецията на пазопаниб в животинското мляко. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърменето трябва да се прекъсне по време на лечение с пазопаниб.



Фертилитет

Проучвания при животни показват, че мъжкият и женският фертилитет могат да се повлияят от лечение с пазопаниб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Алуниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Фармакологичните свойства на пазопаниб не предполагат вредно влияние върху тези дейности. При оценка на способността на пациента за извършване на дейности, които изискват преценка, двигателни или когнитивни способности, трябва да се имат предвид клиничния статус на пациента и профила на нежелани реакции на пазопаниб. Пациентите трябва да избягват шофиране или работа с машини, ако се чувстват замаяни, уморени или слаби.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сборните данни от основното проучване при бъбречноклетъчен карцином (RCC) (VEG105192, n=290), разширеното проучване (VEG107769, n=71), подкрепящото проучване фаза II (VEG102616, n=225) и рандомизираното, открито, паралелногрупово фаза III неинфериорно проучване (VEG108844, n=557), са оценени в цялостната оценка на безопасността и поносимостта на пазопаниб (общо n=1 149) при участници с бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 5.1).

Сборните данни от основното проучване при сарком на меките тъкани (STS) (VEG110727, n=369) и подкрепящото проучване фаза II (VEG20002, n=142) са оценени в цялостната оценка на безопасността и поносимостта на пазопаниб (обща популация за безопасност n=382) при участници със STS (вж. точка 5.1).

Най-важните сериозни нежелани реакции, установени в проучванията при RCC и STS са били преходен исхемичен пристъп, исхемичен инсулт, исхемия на миокарда, миокарден и мозъчен инфаркт, сърдечна дисфункция, гастроинтестинална перфорация и фистула, удължаване на QT интервала, Torsade de Pointes и белодробен, гастроинтестинален и мозъчен кръвоизлив. Всички нежелани реакции са съобщавани при <1% от лекуваните пациенти. Други важни сериозни нежелани лекарствени реакции, установени в проучванията при STS, включват венозни тромбоемболични събития, лявокамерна дисфункция и пневмоторакс.

Леталните събития, приети като възможно свързани с пазопаниб, са включвали гастроинтестинален кръвоизлив, белодробен кръвоизлив/хемоптиза, отклонения в чернодробната функция, интестинална перфорация и исхемичен инсулт.

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

Нежеланите лекарствени реакции от всички степени, съобщавани при лицата с RCC и STS или по време на постмаркетинговия период, са изброени по-долу по системно-органични класове, по честота и степен на тежест съгласно MedDRA. За класификацията по честота е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Категориите са определени по абсолютната честота в данните от клинични изпитвания. Оценени са също и постмаркетинговите данни за безопасността и поносимостта от всички клинични



проучвания с пазопаниб и от спонтанни съобщения. Във всяка група по системено-органични класове, нежеланите реакции с еднаква честота са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 2 Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщени в проучванията при бъбречноклетъчен карцином (n=1149) или по време на постмаркетинговия период

Системо-органични класове	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 хемолитичен уремичен синдром) †	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Нарушения на ендокринната система	Чести	Хипотиреоидизъм	83 (7%)	1 (<1%)	0
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит ^e	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	Тумор-лизис синдром*	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
		Транзиторна ишемична атака	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Сънливост	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Цереброваскуларен инцидент	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ишемичен инсулт	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Редки	Синдром на постериорна обратима 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
		Миокарден инфаркт	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Сърдечна дисфункция [†]	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ишемия на миокарда	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония	473 (41%)	115 (10%)	1 (<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%)
		Кръвоизлив	1 (<1%)	0	0
	С неизвестна честота	Аневризми и артериални дисекции	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Епистаксис	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Дисфония	48 (4%)	0	0
		Диспнея	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Хемоптиза	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Нечести	Ринорея	8 (<1%)	0	0
		Белодробен кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
		Пневмоторакс	1 (<1%)	0	0
Стомашно-чревни нарушения	Редки	Интерстициална белодробна болест/пневмонит†	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
	Много чести	Диария	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Гадене	386 (34%)	14 (1%)	0
		Повръщане	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Коремна болка ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Чести	Стоматит	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Диспепсия	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Флатуленция	43 (4%)	0	0
		Абдоминална дистензия	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Улцерация в устата	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Сухота в устата	27 (2%)	0	0
		Панкреатит	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Ректален кръвоизлив	8 (<1%)	2 (<1%)	0
	Нечести	Хематохезия	6 (<1%)	0	0
		Гастроинтестинален кръвоизлив	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Мелена	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Повишена перисталтика	3 (<1%)	0	0
		Анален кръвоизлив	2 (<1%)	0	0
		Перфорация на дебелото черво	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Кръвоизлив от устата	2 (<1%)	0	0
		Кръвоизлив от горната част на гастроинтестиналния 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%)
		Кръвоизлив от хранопровода	1 (<1%)	0	0
		Ретроперитонеален кръвоизлив	1 (<1%)	0	0



Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Абнормна чернодробна функция	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Хепатотоксичност	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Нечести	Жълтеница	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Чернодробна недостатъчност	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Промяна в цвета на косата	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия	206 (18%)	39 (3%)	0
		Алопеция	130 (11%)	0	0
		Обрив	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Чести	Кожна хипопигментация	52 (5%)	0	0
		Суха кожа	50 (4%)	0	0
		Сърбеж	29 (3%)	0	0
		Еритем	25 (2%)	0	0
		Кожна депигментация	20 (2%)	0	0
		Хиперхидроза	17 (1%)	0	0
	Нечести	Нарушения на ноктите	11 (<1%)	0	0
		Кожна екسفолация	10 (<1%)	0	0
		Реакция на фоточувствителност	7 (<1%)	0	0
		Еритемен обрив	6 (<1%)	0	0
		Нарушение на кожата	5 (<1%)	0	0
		Макулозен обрив	4 (<1%)	0	0
		Сърбящ обрив	3 (<1%)	0	0
		Везикулозен 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
		Кожен улкус	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота



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 от пикочните пътища	1 (<1%)	0	0
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Менорагия	3 (<1%)	0	0
		Влагалищен кръвоизлив	3 (<1%)	0	0
		Метрорагия	1 (<1%)	0	0
	Много чести	Умора	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Възпаление на лигавиците	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Астения	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Едем ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Болка в гърдите	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Нечести	Втрисане	4 (<1%)	0	0
		Нарушения на лигавиците	1 (<1%)	0	0
Изследвания	Много чести	Повишаване на аланин-аминотрансферазата	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Повишаване на аспартат-аминотрансферазата	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)



Изследвания	Чести	Понижаване на теглото	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Повишаване на билирубина в кръвта	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Повишаване на креатинина в кръвта	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Повишаване на липазата	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Понижаване на броя на белите кръвни клетки ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Повишаване на тироид-стимулиращия хормон в кръвта	36 (3%)	0	0
		Повишаване на амилазата	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Повишаване на гама-глутамил трансферазата	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Повишаване на кръвното налягане	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Повишаване на уреята в кръвта	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Отклонения в чернодробните функционални тестове	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Нечести	Повишаване на чернодробните ензими	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Понижаване на кръвната захар	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Удължаване на QT интервала на електрокардиограма	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Повишаване на трансаминазите	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Отклонения в тиреоидните функционални тестове	3 (<1%)	0	0
		Повишаване на диастолното кръвно налягане	2 (<1%)	0	0
		Повишаване на систолното кръвно налягане	1 (<1%)	0	0



† Нежелана реакция, свързана с лечението, съобщена по време на постмаркетинговия период (спонтанни съобщения и сериозни нежелани реакции от всички клинични проучвания с пазопаниб). Комбинирани са следните термини:

* Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщавани само по време на постмаркетинговия период. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

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

^b Едем, периферен едем, едем на очите, локализиран едем и едем на лицето

^c Дисгеузия, агеузия и хипогеузия

^d Понижаване на броя на белите кръвни клетки, понижаване на броя на неутрофилите и понижаване на броя на левкоцитите

^e Понижен апетит и анорексия

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

^g Венозно тромбоемболично събитие, дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм и тромбоза

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

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщени в проучванията при сарком на меките тъкани (n=382) или по време на постмаркетинговия период

Системо-органични класове	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 хемолитичен уремичен синдром)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Нарушения на ендокринната система	Чести	Хипотиреоидизъм	18 (5%)	0	0
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит	108 (28%)	12 (3%)	0
		Хипоалбуминемия ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Чести	Дехидратация	4 (1%)	2 (1%)	0
	Нечести	Хипомагниемия	1 (<1%)	0	0
	С неизвестна честота	Тумор-лизис синдром [*]	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	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 ^в	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Левакамерна дисфункция	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Брадикардия	4 (1%)	0	0
	Нечести	Миокарден инфаркт	1 (<1%)	0	0
Съдови нарушения	Много чести	Хипертония	152 (40%)	26 (7%)	0
	Чести	Венозно тромбоемболично събитие ^д	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Горещи вълни	12 (3%)	0	0
		Зачервяване	4 (1%)	0	0
	Нечести	Кръвоизлив	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	С неизвестна честота	Аневризми и артериални дисекции	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни 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 [†]	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
		Коремна болка ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Стоматит	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Чести	Абдоминална дистензия	16 (4%)	2 (1%)	0
		Сухота в устата	14 (4%)	0	0
		Диспепсия	12 (3%)	0	0
		Кървоизлив в устата	5 (1%)	0	0
		Флатуленция	5 (1%)	0	0
		Анален кървоизлив	4 (1%)	0	0
	Нечести	Гастроинтестинален кървоизлив	2 (<1%)	0	0
		Ректален кървоизлив	2 (<1%)	0	0
		Ентерокутанна фистула	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Стомашен кървоизлив	1 (<1%)	0	0
		Мелена	2 (<1%)	0	0
		Кървоизлив от хранопровода	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Перитонит	1 (<1%)	0	0
		Ретроперитонеален кървоизлив	1 (<1%)	0	0
		Кървоизлив от горната част на гастроинтестиналния тракт	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Перфорация на илеум	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Абнормна чернодробна функция	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Хепатобилиарни нарушения	Нечести				



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
		Нарушение на кожата ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Суха кожа	21 (5%)	0	0
		Хиперхидроза	18 (5%)	0	0
		Нарушение на ноктите	13 (3%)	0	0
		Сърбеж	11 (3%)	0	0
		Еритем	4 (1%)	0	0
		Кожен улкус	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Нечести	Обрив	1 (<1%)	0	0
		Папулозен обрив	1 (<1%)	0	0
		Реакция на фоточувствителност	1 (<1%)	0	0
		Синдром на палмарно-плантарна еритроидизестезия	2 (<1%)	0	0
		Мускулно-скелетна болка	35 (9%)	2 (<1%)	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Мигалгия	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Мускулни спазми	8 (2%)	0	0
		Артралгия	2 (<1%)	0	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Протеинурия	2 (<1%)	0	0
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Влагалищен 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	Едем ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Болка в гърдите	12 (3%)	4 (1%)	0
		Втрисане	10 (3%)	0	0
	Нечести	Възпаление на лигавиците ^c	1 (<1%)	0	0
		Астения	1 (<1%)	0	0



Изследвания ^h	Много чести	Понижаване на теглото	86 (23%)	5 (1%)	0
	Чести	Отклонения при изследвания на ушите, носа и гърлото ^c	29 (8%)	4 (1%)	0
		Повишаване на аланин аминотрансферазата	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Отклонения в нивата на холестерола	6 (2%)	0	0
		Повишаване на аспартат аминотрансферазата	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Повишаване на гама-глутамил трансферазата	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Нечести	Повишаване на билирубина в кръвта	2 (<1%)	0	0
		Аспартат аминотрансфераза	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Аланин аминотрансфераза	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Понижаване на броя на тромбоцитите	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Удължаване на QT интервала на електрокардиограма	2 (<1%)	1 (<1%)	0

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

* Нежелани реакции, свързани с лечението, съобщавани само по време на постмаркетинговия период. От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Комбинираните са следните термини:

^a Коремна болка, коремна болка в горната част на корема и гастроинтестинална болка

^b Едем, периферен едем и едем на клепачите

^c По-голяма част от тези случаи са били синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия

^d Венозни тромбоемболични събития – включва термините венозна тромбоза, белодробен емболизъм 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

докладвани като нежелани реакции от изследователите по-рядко с сравнение с установеното в таблиците с лабораторни стойности.

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

^h Честотата се основава на нежеланите реакции, докладвани от изследователите. Лабораторни отклонения са докладвани като нежелани реакции по-рядко от изследователите в сравнение с установеното в таблиците с лабораторни стойности.

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

Педиатрична популация

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти е подобен на този, описан за пазопаниб при възрастни за одобрените индикации въз основа на данните от 44 педиатрични пациенти в проучване фаза I ADVL0815, и 57 педиатрични пациенти в проучване фаза II PZP0342203 (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

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Пазопаниб в дози до 2 000 mg е оценен в клинични проучвания. Умора Степен 3 (дозозависима токсичност) и хипертония Степен 3 са наблюдавани при 1 от 3 пациенти, които са приемали дози, съответно 2 000 mg и 1 000 mg дневно.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX03

Механизъм на действие

Пазопаниб е перорален, мощен, мултитаргетен тирозинкиназен инхибитор (TK1) на рецептори-1, -2 и -3 на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR), тромбоцитните растежни фактори (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 е инхибирал по дозозависим начин лиганд-индуцираното автофосфорилиране на VEGFR-2, c-Kit и PDGFR- β рецепторите в клетките. *In vivo* пазопаниб инхибира VEGF-индуцираното VEGFR-2 фосфорилиране в бели дробове на мишки, ангиогенезата при различни животински модели, както и растежа на множество човешки туморни ксенотрансплантати при мишки.

Фармакогеномика

Във фармакогенетичен мета-анализ на данни от 31 клинични проучвания на пазопаниб, приложен или като монотерапия или в комбинация с други средства, повишаване на АЛАТ >5 x ГГН (NCI CTC Степен 3) възниква при 19% от носителите на HLA-B*57:01 и при 10% от не-носителите. В тази база данни 133/2 235 (6%) от пациентите са носители на алел HLA-B*57:01 (вж. точка 4.4).

Клинични проучвания

Бъбречноклетъчен карцином (RCC)

Безопасността и ефикасността на пазопаниб при RCC са оценени в рандомизирано, двойнослепо, плацебо контролирано, многоцентрово проучване. Пациенти (N=435) с локално напреднал 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 групи на лечение за преживяемост без прогресия (PFS), а основната вторична крайна точка е общата



преживяемост (OS). Другите цели са били да се оценят нивото на общата степен на повлияване и продължителността на повлияването.

От общо 435 пациенти в това проучване, 233 пациенти са били без предшестващо лечение, а 202 пациенти са били на втора линия, като са получили едно предшестващо лечение на базата на IL-2 или INF α . Функционалното състояние (ECOG) е било сходно 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 средни (54%) прогностични фактори по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer. Всички пациенти са били със светлоклетъчен хистологичен тип или предимно светлоклетъчен хистологичен тип. Приблизително половината от всички пациенти са били с 3 или повече засегнати от заболяването органа и при повечето пациенти е имало метастази в белите дробове (74%) и/или лимфните възли (54%) на изходно ниво.

Сходен процент от пациентите във всяка група са били без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини (53% и 47% в групата на пазопаниб, 54% и 46% в групата на плацебо). В групата с предшестващо лечение с цитокини, повечето пациенти (75%) са получили терапия на базата на интерферон.

Сходен процент от пациентите във всяка група са били с предшестваща нефректомия (съответно 89% и 88% в групата на пазопаниб и в групата на плацебо) и/или предшестващо лечение (съответно 22% и 15% в групата на пазопаниб и в групата на плацебо).

Първичният анализ на първичната крайна точка PFS се основава на оценка на заболяването чрез независим преглед на рентгенографиите на цялата популация на проучването (без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини).

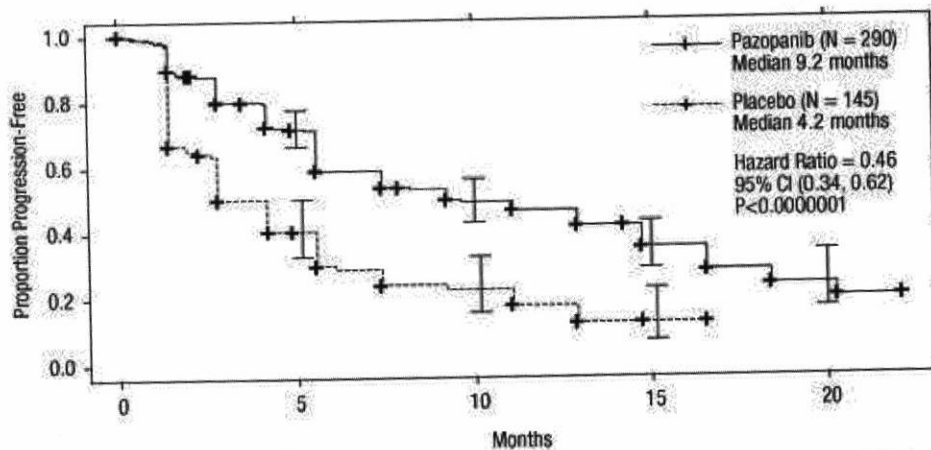
Таблица 4 Общи резултати за ефикасност при RCC по независима оценка (VEG105192)

Крайни точки/Популация на проучването	Пазопаниб	Плацебо	HR (95% CI)	P стойност (едностранно)
PFS				
Обща* ITT	N=290 9,2	N=145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Медиана (месеци)				
Степен на повлияване % (95%CI)	N=290 30 (25,1; 35,6)	N=145 3 (0,5; 6,4)	—	<0,001

HR = Коефициент на риск; ITT = "Intent to treat"; PFS = Преживяемост без прогресия. *-Популации без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини.

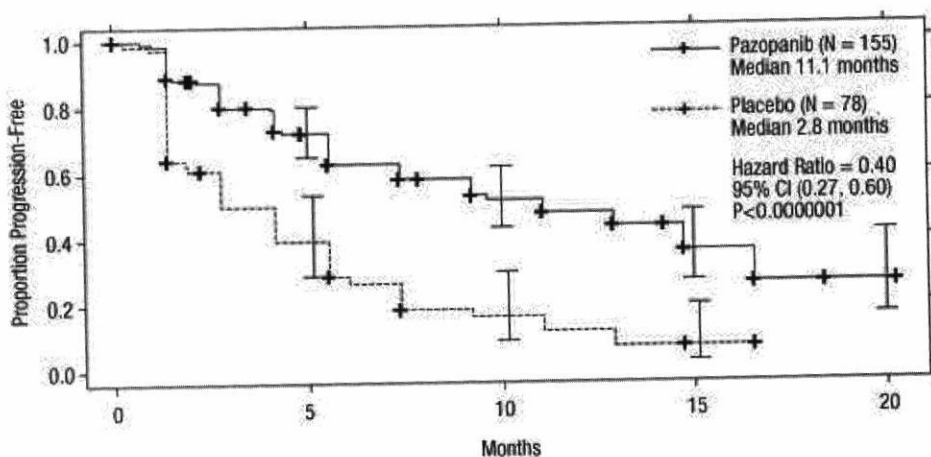
Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за общата популация (популации без предшестващо лечение и с предшестващо лечение с цитокини) (VEG105192)





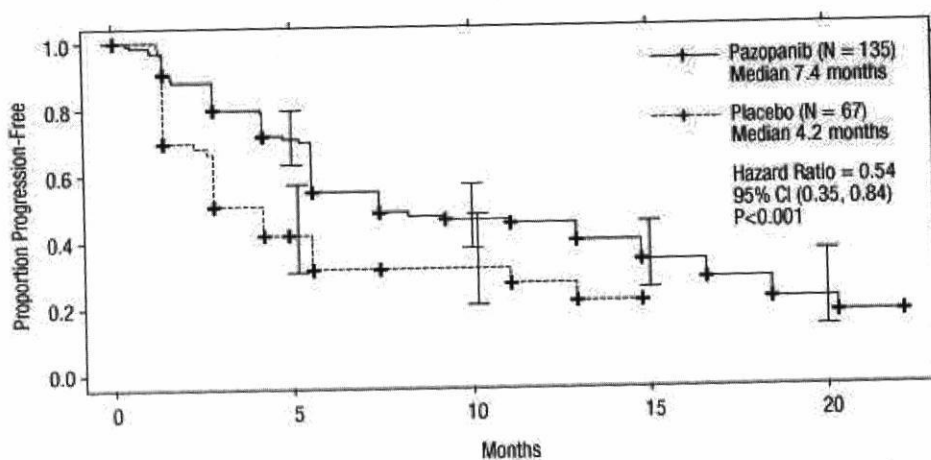
х ос; Месеци, у ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N=290) Медиана 9,2 месеца; Плацебо ---- (N=145) Медиана 4,2 месеца; Коефициент на риск = 0,46; 95% CI (0,34; 0,62), P<0,0000001

Фигура 2 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за популацията без предшестващо лечение (VEG105192)



х ос; Месеци, у ос; Процент без прогресия, Пазопаниб — (N=155) Медиана 11,1 месеца; Плацебо ---- (N=78) Медиана 2,8 месеца; Коефициент на риск = 0,40; 95% CI (0,27; 0,60), P<0,0000001

Фигура 3 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за популацията с предшестващо лечение с цитокини (VEG105192)



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



-- (N=67) Медиана 4,2 месеца; Коефициент на риск = 0,54; 95% CI (0,35; 0,84), P<0,001

При пациентите, които са се повлияли от лечението, медианата на времето до повлияване е била 11,9 седмици, а медианата на продължителността на повлияване е била 58,7 седмици според независимата оценка (VEG105192).

Данните за медианата на общата преживяемост (OS) в крайния анализ на преживяемостта, определен в протокола, са били 22,9 месеца и 20,5 месеца [HR=0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p=0,224)] за пациентите, рандомизирани съответно в рамото с пазопаниб и рамото с плацебо. Възможни са отклонения в резултатите за общата преживяемост (OS), тъй като 54% от пациентите в рамото с плацебо са приемали също и пазопаниб в продължението на това проучване след прогресия на заболяването. Шестдесет и шест процента от пациентите, приемали плацебо, са получили лечение след проучването в сравнение с 30% от пациентите, приемали пазопаниб.

Не са наблюдавани статистически значими разлики между групите на лечение по отношение на глобалното качество на живот (Global Quality of Life), оценено по EORTC QLQ-C30 и EuroQoL EQ-5D.

В проучване фаза II при 225 пациенти с локално рецидивирал или метастатичен светлоклетъчен бъбречноклетъчен карцином, обективната степен на повлияване е била 35%, а медианата на продължителност на повлияването е била 68 седмици според независимата оценка. Медианата на PFS е била 11,9 месеца.

Безопасността, ефикасността и качеството на живот при пазопаниб спрямо сунитиниб, са оценени в едно рандомизирано, открито, паралелногрупово фаза III неинфериорно проучване (VEG108844).

В проучването VEG108844, пациенти (N=1 110) с локално напреднал и/или метастатичен RCC, които преди това не са били на системна терапия, са рандомизирани да приемат или пазопаниб 800 mg веднъж дневно без прекъсване, или сунитиниб 50 mg веднъж дневно в 6-седмични цикли с 4 седмици на лечение, последвани от 2 седмици без лечение.

Основната цел на това проучване е да се оцени и сравни преживяемостта без прогресия (PFS) при пациентите на лечение с пазопаниб в сравнение с пациентите на лечение със сунитиниб. Демографските характеристики са били сходни между рамената на лечение. Характеристиките на заболяването при първоначалната диагноза и при скрининга са балансирани между рамената на лечение, като повечето пациенти са били със заболяване от светлоклетъчен хистологичен тип и степен IV.

VEG108844 достига първичната си крайна точка PFS и показва, че пазопаниб е с не по-малка ефикасност от сунитиниб, тъй като горната граница на 95% CI за коефициента на риск е по-ниска от определената в протокола допустима граница за неинфериорност от 1,25. Общите резултати за ефикасност са обобщени в таблица 5.

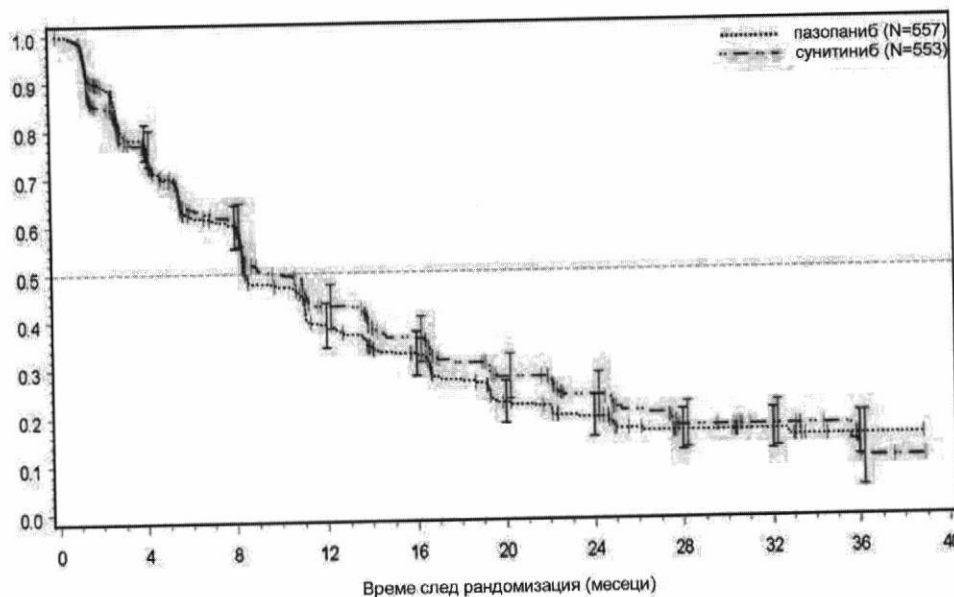
Таблица 5 Общи резултати за ефикасност (VEG108844)

Крайна точка	Пазопаниб N=557	Сунитиниб N=553	HR (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)	28,3	29,1	



(95% CI)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR = Коефициент на риск; PFS = Преживяемост без прогресия, ^a P стойност = 0,245 (2-странно)			

Фигура 4 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия според независима оценка за общата популация (VEG108844)



Анализ на подгрупите на PFS е направен за 20 демографски и прогностични фактора. 95% доверителни интервали за всички подгрупи включват коефициент на риск 1. В трите най-малки от тези 20 подгрупи, точковата оценка на коефициента на риск е надвишила 1,25; т.е. при участници без предшестваща нефректомия ($n=186$, HR=1,403; 95% CI (0,955; 2,061)), изходни стойности на LDH > 1,5 x ГГН ($n=68$, 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 фаза III рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано многоцентрово проучване (VEG110727). Общо 369 пациенти с напреднал STS са били рандомизирани да получават пазопаниб 800 mg веднъж дневно или плацебо. Важно е, че само пациенти с определени хистологични подвидове на STS са допуснати да участват в изпитването, и следователно ефикасността и безопасността на пазопаниб могат да се считат за установени само при тези подгрупи на STS и лечението с пазопаниб трябва да се ограничи до такива STS подвидове.

Следните видове тумори са били подходящи:

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), недиференцирани (синовиален, епителоиден, алвеоларен мекотъканен сарком, светлоклетъчен, дезмопластичен дребнокръглоклетъчен, екстраренален рабдоиден тумор, злокачествен мезенхимом, периваскуларни епителоидноклетъчни тумори, сарком на интимата), злокачествени тумори на обвивките на периферните нерви, недиференцирани саркоми на меките тъкани, които не са определени по друг начин (NOS) и други видове саркоми (които не са изброени като неподходящи).

Следните видове тумори не са били подходящи:



Адипоцитен сарком (всички подвидове), всички рабдомиосаркоми, които не са алвеоларни или плеоморфни, хондросарком, остеосарком, тумори на Ewing/примитивни невроектодермални тумори (PNET), гастро-интестинален стромален тумор (GIST), дерматофибросаркома протуберанс, възпалителен миофибробластен сарком, злокачествен мезотелиом и смесени мезодермални тумори на матката.

Трябва да се отбележи, че пациентите с адипоцитен сарком са били изключени от основното фаза III проучване, тъй като в предварителното фаза II проучване (VEG20002), активността (PFS на седмица 12), наблюдавана с пазопаниб при адипоцитен сарком, не е достигнала необходимата степен, която да позволи по-нататъшно клинично изследване.

Друг ключов включващ критерий на проучването VEG110727 е бил: хистологични данни за висока или средна степен злокачествен STS и прогресия на заболяването в рамките на 6 месеца от лечение за метастатично заболяване, или рецидив в рамките на 12 месеца от (нео)-адювантна терапия.

Преди да се включат в проучването деветдесет и осем процента (98%) от участниците са приемали доксорубицин, 70% са приемали ифосфамид и 65% от участниците са приемали поне три или повече химиотерапевтични продукта.

Пациентите са били стратифицирани по факторите на функционалния статус по СЗО (WHO PS) (0 или 1) на изходно ниво и броя на линиите на предшестващо системно лечение на напреднало заболяване (0 или 1 спрямо 2+). Във всяка от групите на лечение е имало малко по-висок процент на участниците с 2+ линии на предшестващо системно лечение на напреднало заболяване (съответно 58% и 55% за рамото на лечение с плацебо и рамото на лечение с пазопаниб) в сравнение с 0 или 1 линии на предшестващо системно лечение (съответно 42% и 45% за рамото на лечение с плацебо и рамото на лечение с пазопаниб). Медианата на продължителност на проследяване на участниците (определена от датата на рандомизация до датата на последен контакт или смърт) е била подобна за двете рамена на лечение (9,36 месеца за плацебо [в диапазон от 0,69 до 23,0 месеца] и 10,04 месеца за пазопаниб [в диапазон 0,2 до 24,3 месеца].)

Основната цел на проучването е била преживяемостта без прогресия (PFS), оценена чрез независим радиологичен преглед; вторичните крайни точки са включвали обща преживяемост (OS), обща степен на повлияване и продължителност на повлияване.

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

Крайни точки / Популация на проучването	Пазопаниб	Плацебо	HR (95% CI)	P стойност (дву- странно)
PFS				
Обща 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 синовиален сарком	N=25	N=13		
Медиана (седмици)	17,9	4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Подгрупи на „други STS“	N=112	N=61		
Медиана (седмици)	20,1	4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
Обща ITT	N=246	N=123		
Медиана (месеци)	12,6	10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,236

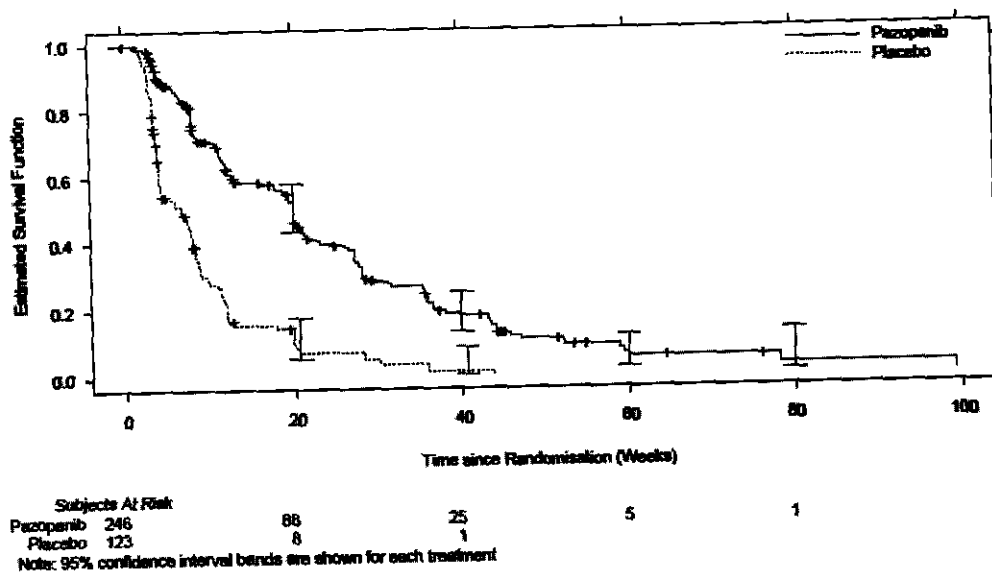


Лейомиосарком*	N=109	N=49		
Медиана (месеци)	16,7	14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Подгрупи на синовиален сарком*	N=25	N=13		
Медиана (месеци)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Подгрупи на „други STS“*	N=112	N=61		
Медиана (месеци)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Степен на повлияване (CR+PR)				
% (95% CI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Продължителност на повлияване				
Медиана (седмици) (95% CI)	38,9 (16,7; 40,0)			

HR = Коефициент на риск; ITT = „Intent to treat“; PFS = Преживяемост без прогресия; CR = Пълно повлияване; PR = Частично повлияване; OS = Обща преживяемост
* Общата преживяемост за съответните хистологични подгрупи на STS (лейомиосарком, синовиален сарком и „други “ STS) трябва да се интерпретира с повишено внимание поради малкия брой на лицата и широките доверителни интервали.

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

Фигура 5 Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия при STS според независима оценка за общата популация (VEG110727)



Не е наблюдавана значителна разлика в OS между двете рамена на лечение при крайния анализ на OS, направен след като 76% (280/369) от събитията са се случили (HR 0,87; 95% CI 0,67; 1,12 $p=0,256$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votrient във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на карцином на бъбрека и бъбречното легенче (с изключение на нефробластом).



нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, бъбречен медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Votrient в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на рабдомиосарком, не-рабдомиосаркомен мекотъканен сарком и тумор от групата саркоми на Ewing (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение на еднократна доза пазопаниб 800 mg на пациенти със солидни тумори, максималната плазмена концентрация (C_{max}) приблизително $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ е била достигната след медиана 3,5 часа (граница 1,0-11,9 часа) и е постигната $AUC_{0-\infty}$ приблизително $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Ежедневен прием на дозата води до повишаване на AUC_{0-T} с 1,23 до 4 пъти.

Не е наблюдавано съответстващо повишаване на AUC или C_{max} при пазопаниб с дози над 800 mg.

Системната експозиция на пазопаниб се повишава при приложение с храна. Приложението на пазопаниб с храна с високо или с ниско съдържание на мазнини води до приблизително 2-кратно повишаване на AUC и C_{max} . Поради това, пазопаниб трябва да се прилага най-малко два часа след или най-малко един час преди хранене (вж. точка 4.2).

Приложението на пазопаниб 400 mg натрошена таблетка е повишило $AUC_{(0-72)}$ с 46% и C_{max} приблизително 2 пъти и е намалило t_{max} с приблизително 2 часа, в сравнение с приложение на цяла таблетка. Тези резултати показват, че бионаличността и степента на перорална абсорбция на пазопаниб са повишени след приложение на натрошената таблетка, в сравнение с приложение на цяла таблетка (вж. точка 4.2).

Разпределение

Свързването на пазопаниб с човешките плазмени протеини *in vivo* е било по-високо от 99% без зависимост от концентрацията над стойности от 10-100 $\mu\text{g/ml}$. *In vitro* проучвания предполагат, че пазопаниб е субстрат на P-gp и BCRP.

Биотрансформация

Резултати от *in vitro* проучвания показват, че метаболизма на пазопаниб е медиран главно от CYP3A4, с незначително участие на CYP1A2 и CYP2C8. Четирите основни метаболита на пазопаниб отговарят само за 6% от експозицията в плазмата. Един от тези метаболити инхибира пролиферацията на VEGF-стимулирани човешки ендотелни клетки от умбиликална вена със сходна сила с тази на пазопаниб, другите са 10 до 20 пъти по-слабо активни. Поради това, действието на пазопаниб зависи главно от експозицията на пазопаниб.

Елиминиране

Пазопаниб се елиминира бавно със средно време на полуживот 30,9 часа след приложение на препоръчителната доза от 800 mg. Елиминирането е главно чрез фецеса, като бъбречното елиминиране отговаря за <4% от приложената доза.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Резултатите показват, че по-малко от 4% от дозата на перорално приложен пазопаниб се екскретират в урината под формата на пазопаниб и метаболити. Резултатите от популационно



фармакокинетично моделиране (данни от лица с изходни стойности на CLCR в рамките на 30,8 ml/min до 150 ml/min) показват, че е малко вероятно бъбречното увреждане да има клинично значим ефект върху фармакокинетиката на пазопаниб. Не се изисква 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 няма опит от приложение на пазопаниб при тази популация пациенти (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Леко

Медианите на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ на пазопаниб в стационарно състояние при пациенти с леки отклонения в чернодробните параметри (дефинирани или като нормални стойности на билирубин и всяка степен повишение на аланин-аминотрансфераза (АЛАТ), или като повишение на билирубин (>35% директен) до 1,5 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) след приложение на 800 mg веднъж дневно са сходни с медианите при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. Таблица 7). Препоръчителната доза при пациенти с леки отклонения в серумните чернодробни показатели е 800 mg пазопаниб веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Умерено

Максималната поносима доза пазопаниб (MTD) при пациенти с умерено чернодробно увреждане (дефинирано като повишение на билирубина >1,5 до 3 пъти горната граница на нормата, независимо от стойностите на АЛАТ) е 200 mg веднъж дневно. Стойностите на медианите на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ в стационарно състояние след приложение на 200 mg пазопаниб веднъж дневно при пациенти с умерено чернодробно увреждане, са приблизително 44% и 39% от съответните стойности на медианите след приложение на 800 mg веднъж дневно при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. Таблица 7). Според данните за безопасност и поносимост, дозата на пазопаниб трябва да се редуцира до 200 mg веднъж дневно при хора с умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Тежко

Стойностите на медианите на C_{max} и $AUC_{(0-24)}$ в стационарно състояние след приложение на 200 mg пазопаниб веднъж дневно при пациенти с тежко чернодробно увреждане, са приблизително 18% и 15% от съответните стойности на медианите след приложение 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 пъти горната граница на нормата, независимо от стойността на АЛАТ) (вж. точка 4.2).

Таблица 7 Медиани на фармакокинетичните параметри на пазопаниб в стационарно състояние, измерени при лица с чернодробно увреждане

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

ВД – Веднъж дневно

Педиатрична популация

След приложението на пазопаниб 225 mg/m² (като перорална суспензия) при педиатрици



пациенти, фармакокинетичните параметри (C_{max} , T_{max} и AUC) са подобни на тези, съобщени по-рано при възрастни пациенти, лекувани с 800 mg пазопаниб. Резултатите показват, че между деца и възрастни няма значителна разлика в клирънса на пазопаниб, нормализиран спрямо телесната повърхност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на пазопаниб е оценен при мишки, плъхове, зайци и маймуни. В проучвания с многократно прилагане при гризачи, ефектите върху множество тъкани (кости, зъби, нокътно легло, репродуктивни органи, кръвна тъкан, бъбреци и панкреас) изглеждат свързани с фармакологията на инхибиране на VEGFR и/или нарушаване на сигналните пътища на VEGF, като повечето ефекти са наблюдавани при нива на плазмена експозиция под тези, наблюдавани в клиниката. Други наблюдавани ефекти включват загуба на телло, диария и/или заболявания, които са били или вторични на локални гастроинтестинални ефекти, причинени от висока лигавична експозиция на лекарствения продукт (маймуни), или фармакологични ефекти (гризачи). Пролиферативни чернодробни лезии (еозинофилни огнища и аденом) са наблюдавани при женски мишки при експозиция 2,5 пъти по-висока от тази при хора въз основа на AUC.

В проучвания за ювенилна токсичност, когато на плъхове в периода преди отбиване са приложени дози приблизително 0,1 пъти клиничната експозиция, базирана на AUC при възрастни хора, от ден 9 след раждането до ден 14 след раждането, пазопаниб причинява смърт и абнормен органен растеж/развитие на бъбреците, белите дробове, черния дроб и сърцето. Когато на плъхове в периода след отбиване са прилагани дози от ден 21 след раждането до ден 62 след раждането, токсикологичните данни са сходни с тези при възрастни плъхове при подобни експозиции. Педиатричните пациенти са с повишен риск за костни и зъбни ефекти в сравнение с възрастните, тъй като тези промени, включващи инхибиране на растежа (скъсени крайници), чупливи кости и ремоделиране на зъби, са наблюдавани при млади плъхове при ≥ 10 mg/kg/дневно (равно на приблизително 0,1-0,2 пъти клиничната експозиция, базирана на AUC при възрастни хора) (вж. точка 4.4).

Ефекти върху репродукцията, фертилитета и тератогенни ефекти

Пазопаниб е показал ембриотоксичност и тератогенност при приложение при плъхове и зайци при експозиции повече от 300 пъти по-ниски от експозицията при хора (въз основа на AUC). Ефектите са включвали намален фертилитет при женските, повишена пре- и постимплантационна загуба, ранна резорбция, ембрионален леталитет, намалено телесно телло на фетуса и сърдечносъдови малформации. При гризачи са наблюдавани и намален брой жълти тела, повишен брой кисти и атрофия на яйчниците. В проучване на фертилитета при мъжки плъхове не са наблюдавани ефекти върху чифтосването или фертилитета, но са наблюдавани намалено телло на тестисите и епидидимиса с намаляване на произвежданото количество сперма, на подвижността на сперматозоидите и на концентрацията на сперматозоиди в епидидимиса и тестисите при експозиции 0,3 пъти експозицията при хора въз основа на AUC.

Генотоксичност

Пазопаниб не е причинил генетични увреждания при провеждане на тестове за генотоксичност (тест на Ames, тест за хромозомни аберации в човешки периферни лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове). Синтетичен междинен продукт, използван при производството на пазопаниб, който се открива също в малки количества и в крайното лекарствено вещество, не е бил мутагенен при теста на Ames, но е бил генотоксичен при теста с миши лимфом и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Канцерогенност

В двугодишни проучвания за канцерогенност с пазопаниб, се наблюдава повишена честота на чернодробни аденоми при мишки и дуоденални аденокарциноми при плъхове. Въз основа на



специфичната патогенеза при гризачи и механизма на възникване на тези находки, не се счита, че те отразяват наличието на повишен канцерогенен риск при пациенти, приемащи пазопаниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Алуниб 200 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Повидон К30 (E1201)
Магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400 (E1521)
Червен железен оксид (E172)
Полисорбат 80 (E433)

Алуниб 400 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Повидон К30 (E1201)
Магнезиев стеарат (E470b)

Обвивка на таблетката

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуниб 200 mg филмирани таблетки са опаковани в алуминий-PVC/PE/PVCD блистери или HDPE бутилки с капачки от полипропилен, защитени от отваряне от деца, съдържащи 30 или 90 таблетки.

Алуниб 400 mg филмирани таблетки са опаковани в алуминий-PVC/PE/PVCD блистери или HDPE бутилки с капачки от полипропилен, защитени от отваряне от деца, съдържащи 30 или 60



таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алуфарма България ООД
ул. Оборище 1, ет.7, ап. 13
София 1504
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алуниб 200 mg филмирани таблетки Рег. № 20220080

Алуниб 400 mg филмирани таблетки Рег. № 20220081

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

Дата на първо разрешаване: 08.03.2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

