

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Liburadone, 200 mg, film tablete

Liburadone, 400 mg, film tablete

INN: *pazopanib*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Liburadone, 200 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 200 mg pazopaniba (u obliku pazopanib hidrohlorida).

Liburadone, 400 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 400 mg pazopaniba (u obliku pazopanib hidrohlorida).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Liburadone, 200 mg, film tableta

Ružičasta duguljastog oblika, bikonveksna film tableta sa utisnutom oznakom „200 ” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

Liburadone, 400 mg, film tableta

Ružičasta, duguljastog oblika, bikonveksna film tableta sa utisnutom oznakom „400” na jednoj strani i bez oznaka na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Karcinom renalnih ćelija (engl. Renal Cell Carcinoma, RCC)

Lijek Liburadone je indikovano kao prva linija terapije u odraslih pacijenata sa uznapredovalim karcinomom renalnih ćelija (RCC), kao i kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju citokinima zbog uznapredovalog stadijuma bolesti.

Sarkom mekih tkiva (engl. Soft Tissue Sarcoma, STS)

Lijek Liburadone je indikovano u terapiji odraslih pacijenata koji boluju od selektivnih podtipova uznapredovalog stadijuma sarkoma mekih tkiva (STS), koji su prethodno primili hemoterapiju za metastatsku bolest ili kod kojih je došlo do progresije bolesti u periodu od 12 mjeseci nakon (neo)adjuvantne terapije.

Efikasnost i bezbjednost su ispitivani samo na pojedinim histološkim podtipovima sarkoma mekih tkiva (vidjeti odjeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Liburadone može započeti isključivo ljekar koji ima iskustvo u primjeni onkoloških lijekova.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza pazopaniba u terapiji karcinoma renalnih ćelija ili sarkoma mekih tkiva je 800 mg jednom dnevno.

Podešavanje doze

Podešavanje doze (povećanje ili smanjenje) treba raditi postepeno, povećanje ili smanjenje za po 200 mg, prema individualnoj podnošljivosti, kako bi se smanjile neželjene reakcije. Doze pazopaniba ne smiju biti veće od 800 mg dnevno.

Pedijatrijska populacija

Pazopanib se ne smije koristiti kod djece mlađe od 2 godine iz bezbjednosnih razloga, zbog mogućeg uticaja na rast i razvoj organa (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.3).

Bezbjednost i efikasnost primjene pazopaniba u djece uzrasta od 2 do 18 godina još uvijek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, ali nije moguće dati preporuku o doziranju.

Stariji pacijenti

Postoje ograničeni podaci o primjeni pazopaniba kod pacijenata starijih od 65 godina. U studijama RCC sa pazopanibom, cjelokupno kliničko ispitivanje nije pokazalo značajne razlike u bezbjednost primjene pazopaniba između pacijenata starosti najmanje 65 godina i mlađih pacijenata. Kliničko iskustvo ne pokazuje razliku u odgovoru na terapiju između starijih i mlađih pacijenata, međutim, veća osjetljivost pojedinih starijih pacijenata se ne može isključiti.

Oštećenje bubrega

Mala je vjerovatnoća da oštećenje bubrega ima klinički značajne efekte na farmakokinetiku pazopaniba, s obzirom na nisku renalnu ekskreciju pazopaniba i njegovih metabolita (vidjeti odjeljak 5.2). Stoga, nije potrebno podešavanje doze ukoliko su vrijednosti klirensa kreatinina iznad 30 ml/min. Oprez se savjetuje kod vrijednosti klirensa kreatinina ispod 30 ml/min, obzirom da ne postoji iskustvo o primjeni pazopaniba u ovoj populaciji pacijenata.

Oštećenje jetre

Preporuke u doziranju kod pacijenata sa oštećenjem jetre su zasnovane na farmakokinetičkim studijama u kojima se pazopanib koristio kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja jetre (vidjeti odjeljak 5.2). Prije započinjanja i tokom liječenja pazopanibom, u svih pacijenata treba sprovesti testove jetrene funkcije kako bi se utvrdilo imaju li oštećenje jetre (vidjeti odjeljak 4.4). Primjena pazopaniba kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre mora se sprovoditi s oprezom uz pomno praćenje podnošljivost. Doza od 800 mg jednom dnevno se preporučuje kod pacijenata sa blagim odstupanjima u serumskim testovima jetre (što se definiše ili kao normalan bilirubin i bilo koji stepen povišenja alanin aminotransferaze (ALT), ili povišenje bilirubina (> 35% direktni) do 1,5 x gornje granice normalnih vrijednosti (ULN) bez obzira na ALT vrijednosti). Smanjena doza pazopaniba na 200 mg jednom dnevno se preporučuje kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre (što se definiše kao povišenje bilirubina > 1,5 do 3 x u odnosu na gornju granicu normalnih vrijednosti bez obzira na ALT vrijednosti) (vidjeti odjeljak 5.2.).

Pazopanib se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjima jetre (definisano kao ukupni bilirubin > 3 x ULN nezavisno od ALT vrijednosti).

Vidjeti odjeljak 4.4 za praćenje funkcije jetre i prilagođavanje doze u pacijenata sa hepatotoksičnošću uzrokovanom primjenom lijeka.

Način primjene

Pazopanib je namijenjen za oralnu primjenu. Treba se uzimati bez hrane, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon jela (vidjeti odjeljak 5.2). Film tablete treba progutati sa vodom, cijele, a ne razlomljene ili smrvljene (vidjeti odjeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na pazopanib ili neku od pomoćnih supstanci lijeka navedenih u odjeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Uticaj na jetru

Tokom upotrebe pazopaniba prijavljeni su slučajevi zatajenja jetre (uključujući fatalan ishod). Primjena pazopaniba kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem jetre mora se sprovoditi s oprezom i uz pomno praćenje. Doza od 800 mg pazopaniba jednom dnevno je preporučena doza kod pacijenta sa blagim odstupanjima u serumskim testovima jetre (bilo kao normalan bilirubin i bilo koji stepen povišenja alanin aminotransferaze (ALT), ili kao povišenje bilirubina do 1,5 x gornje granice normalnih vrijednosti (ULN) bez obzira na ALT vrijednosti). Smanjena doza od 200 mg jednom dnevno se preporučuje kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre (povišenje bilirubina > 1,5 do 3 x ULN bez obzira na ALT vrijednost) (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2). Pazopanib se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjima jetre (ukupni bilirubin > 3 x ULN bez obzira na ALT vrijednost) (vidjeti odjeljke 4.2 i 5.2). Izloženost pri dozi od 200 mg je značajno smanjena, iako veoma promjenjiva, kod ovih pacijenata sa vrijednostima koje se smatraju nedovoljnima za postizanje klinički značajnog efekta.

U kliničkim studijama sa pazopanibom, zabilježeno je povećanje serumskih transaminaza (ALT, aspartat aminotransferaza [AST]) i bilirubina (vidjeti odjeljak 4.8). U većini slučajeva, prijavljeno je izolovano povećanje ALT i AST bez povećanja vrijednosti alkalne fosfataze i bilirubina. Pacijenti stariji od 60 godina mogu biti pod većim rizikom od blagog (> 3 x GGN) do teškog (> 8 x GGN) povećanja ALTa. Pacijenti koji nose alel HLA-B*57:01 imaju povećani rizik od porasta vrijednosti ALT-a povezanog s pazopanibom. Funkciji jetre treba pratiti u svih ispitanika koji uzimaju pazopanib, nezavisno od genotipa ili starosti (vidjeti odjeljka 5.1).

Potrebno je sprovođenje serumskih testova jetre prije uvođenja pazopaniba u 3., 5., 7. i 9. sedmici, te u 3. i 4. mjesecu, zajedno sa dodatnim testovima kako je klinički naznačeno. Periodično testiranje treba onda nastaviti poslije 4. mjeseca.

Vidjeti Tabelu 1, za smjernice za prilagođavanje doze u pacijenata sa početnim vrijednostima ukupnog bilirubina $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ te početnim vrijednostima AST-a i ALT-a $\leq 2 \times \text{ULN}$:

Tabela 1: Prilagođavanje doze u slučaju hepatotoksičnosti uzrokovane primjenom lijeka

| Vrijednosti testova jetre | Prilagođavanje doze |
|--|--|
| Porast vrijednosti transaminaza između 3-8 x ULN | Nastaviti liječenje pazopanibom uz sedmično praćenje funkcije jetre sve dok se vrijednosti transaminaza ne vrate na 1. stepen (Gradus 1.) ili na početnu vrijednost. |
| Porast vrijednosti transaminaza na > 8 x ULN | Privremeno prekinuti liječenje pazopanibom sve dok se vrijednosti transaminaza ne vrate na 1. stepen (Gradus 1.) ili na početnu vrijednost. Ako se smatra da je moguća korist od ponovnog uvođenja pazopaniba veća od rizika od hepatotoksičnosti, pazopanib treba ponovno uvesti u smanjenoj dozi od 400 mg na dan te |

| | |
|---|---|
| | mjeriti enzime jetre u serumu svake sedmice tokom 8 sedmica. Ako nakon ponovnog uvođenja pazopaniba ponovno dođe do porasta transaminaza na > 3 x ULN, treba trajno prekinuti liječenje pazopanibom. |
| Porast vrijednosti transaminaza na > 3 x ULN istovremeno s porastom vrijednosti bilirubina na > 2 x ULN | Trajno prekinuti liječenje pazopanibom. Pacijente treba nadzirati sve dok se vrijednosti ne vrate na 1. Step (Gradus 1.) ili na početnu vrijednost. Pazopanib je inhibitor UGT1A1. U pacijenata s Gilbertovim sindromom može doći do razvoja blage indirektno (nekonjugovane) hiperbilirubinemije. Pacijente koji imaju samo blagu indirektnu hiperbilirubinemiju, za koje se zna ili sumnja da imaju Gilbertov sindrom, i koji imaju povišene vrijednosti ALT-a > 3 x ULN treba liječiti u skladu sa preporukama navedenim za izolovana povećanja vrijednosti ALT-a. |

Istovremena upotreba pazopaniba i simvastatina povećava rizik od porasta vrijednosti ALT (vidjeti odjeljak 4.5) i zato je potreban oprez i pažljivo praćanje pacijenata.

Hipertenzija

U kliničkim studijama sa pazopanibom zabilježeni su slučajevi hipertenzije, uključujući novodijagnostikovane simptomatske epizode povećanja krvnog pritiska (hipertenzivne krize). Krvni pritisak treba biti dobro iskontrolisan prije uvođenja pazopaniba. Pacijente sa hipertenzijom treba pratiti ubrzo nakon samog uvođenja terapije (ne duže od jedne sedmice nakon uvođenja pazopaniba) i često nakon toga da bi se osigurala kontrola krvnog pritiska. Povišene vrijednosti krvnog pritiska (sistolčki krvni pritisak ≥ 150 mmHg ili dijastolički krvni pritisak ≥ 100 mm Hg) su se javljale rano u toku liječenja (oko 40% slučajeva se javilo do 9. dana i oko 90 % se javilo u prvih 18 nedjelja). Krvni pritisak treba pratiti i blagovremeno liječiti ga kombinovanom antihipertenzivnom terapijom i modifikacijom doze pazopaniba (prekid i ponovno uvođenje smanjene doze na osnovu kliničkih procjena) (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.8). Liječenje pazopanibom treba trajno prekinuti u slučaju dokazane hipertenzivne krize ili teške hipertenzije koja i dalje traje uprkos antihipertenzivnoj terapiji i smanjenju doze pazopaniba.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) / Sindrom posteriorne reverzibilne leukoencefalopatije (engl. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)

Zabilježena je pojava PRES/RPLS slučajeva koji su povezani sa terapijom pazopanibom. PRES/RPLS može se manifestovati glavoboljom, hipertenzijom, epileptičnim napadima, letargijom, konfuzijom, sljepilom i drugim vizuelnim i neurološkim poremećajima i može imati smrtni ishod. Pacijenti kod kojih se razvije PRES/RPLS trajno trebaju prekinuti liječenje pazopanibom.

Intersticijska bolest pluća (engl. Interstitial lung disease, IDL)/Pneumonitis

Intersticijska bolest pluća, koja može imati smrtni ishod, je prijavljena u vezi s terapijom pazopanibom (vidjeti odjeljak 4.8). Potrebno je pratiti pacijente na plućne simptome koji upućuju na intersticijsku bolest pluća/pneumonitis te prekinuti terapiju pazopanibom kod pacijenata kod kojih se razviju intersticijska bolest pluća ili pneumonitis.

Disfunkcija srca/Zatajenje srca

Prije početka terapije u pacijenata sa već postojećom disfunkcijom srca, potrebno je razmotriti rizike i korist primjene pazopaniba. Bezbjednost primjene i farmakokinetika pazopaniba u pacijenata sa

umjerenim do teškim zatajenjem srca ili u pacijenata sa vrijednošću ejeckione frakcije lijeve komore srca (LVEF) ispod normalne vrijednosti nije proučavana.

U kliničkim studijama sa pazopanibom, uočene su pojave disfunkcije srca, poput kongestivnog zatajenja srca i smanjene ejeckione frakcije lijeve komore srca (LVEF) (vidjeti odjeljak 4.8). U randomiziranom ispitivanju u kojem su se uspoređivali pazopanib i sunitinib u liječenju RCC-a (VEG108844), ispitanicima se mjerio LVEF na početku liječenja te u periodu praćenja. Disfunkcija miokarda se pojavila u 13% (47/362) ispitanika u grupi koja je primala pazopanib u poređenju s 11% (42/369) ispitanika u grupi koja je primala sunitinib. Kongestivno zatajenje srca zabilježeno je u 0,5% ispitanika u svakoj liječenoj grupi. Kongestivno zatajenje srca je prijavljeno u 3 od 240 pacijenta (1%) u ispitivanju STS-a, faze III VEG110727. Smanjenje funkcije LVEF u pacijenata kod kojih su mjerena LVEF nakon primjene terapije, te u periodu praćenja su detektovana u 11% (15/140) pacijenata koji su primili pazopanib u odnosu na 3% pacijenata (1/39) koji su primili placebo.

Faktori rizika

Kod 13 od 15 pacijenata u grupi sa pazopanibom u ispitivanju STS faze III je imalo istovremeno hipertenziju koja je možda dovela do pogoršanja već postojeće srčane disfunkcije u pacijenata pod rizikom od pogoršanja srčane funkcije nakon opterećenja. 99% ispitanika (243/246) koji su učestvovali ispitivanju STS faze III, u kojoj je učestvovalo 15 ispitanika, su primili antraciklin. Prethodno liječenje antraciklinima može biti faktor rizika za razvoj srčane disfunkcije.

Ishod

Kod 4 od ukupno 15 pacijenata došlo je do potpunog oporavka (unutar 5% od početne vrijednosti), 5 pacijenata se djelimično oporavilo (unutar normalnog raspona, ali > 5% ispod početne vrijednosti). Jedan od pacijenata se nije oporavio, a podaci o praćenju ostalih 5 pacijenata nisu dostupni.

Liječenje

Prekid uzimanja pazopaniba i/ili smanjenje doze se treba vršiti u kombinaciji sa terapijom za hipertenziju (ako je prisutna, pogledati upozorenja vezana za hipertenziju u tekstu iznad) kod pacijenata sa značajnim smanjenjem ejeckione frakcije lijeve komore srca (LVEF), prema kliničkoj indikaciji.

Potrebno je posebno nadzirati pacijente radi uočavanja simptoma i znakova kongestivnog zatajenja srca. Početni testovi, kao i periodično praćenje LVEF, se preporučuje u pacijenata sa rizikom od razvoja srčane disfunkcije.

Produženje QT intervala i *torsade de pointes*

U kliničkim studijama sa pazopanibom, zabilježena je pojava produženja QT intervala i *torsade de pointes* (vidjeti odjeljak 4.8). Ukoliko u anamnezi postoji produženje QT intervala, kod pacijenata koji koriste antiaritmike ili neku drugu terapiju koja može uzrokovati QT prolongaciju ili ukoliko imaju već postojeće srčane smetnje, pazopanib treba koristiti sa oprezom. Kod uzimanja pazopaniba preporučuje se početno mjerenje i povremeno praćenje elektrokardiograma kao i održavanje elektrolita (npr. kalcijum, magnezijum, kalijum) unutar raspona normalnih vrijednosti.

Slučajevi arterijske tromboze

U kliničkim studijama sa pazopanibom zabilježeni su infarkt miokarda, ishemija miokarda, ishemijski moždani udar i tranzitorni ishemijski atak (TIA) (vidjeti odjeljak 4.8). Zabilježeni su slučajevi sa smrtnim ishodom. Pazopanib treba koristiti sa posebnim oprezom kod pacijenata koji imaju povećani rizik od trombotičkih događaja ili onih koji imaju trombotičke događaje u anamnezi. Pazopanib nije ispitivan u pacijenata koji su imali događaj unutar predhodnih 6 mjeseci. Odluka o primjeni terapije pazopanibom bi se trebala zasnivati na individualnoj procjeni koristi/rizika za datog pacijenta.

Slučajevi venske tromboembolije

U kliničkim studijama sa pazopanibom zabilježeni su slučajevi venske tromboembolije, uključujući vensku trombozu i fatalnu plućnu emboliju. Iako zabilježeni i u ispitivanjima RCC-a i STS-a incidenca je bila viša u populaciji s STS-om (5%) nego u populaciji s RCC-om (2%).

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Trombotička mikroangiopatija (TMA) je zabilježena u kliničkim studijama sa pazopanibom kao monoterapijom, u kombinaciji sa bevacizumabom i u kombinaciji sa topotekanom (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijenti koji razviju TMA, moraju trajno prekinuti liječenje pazopanibom. Zabilježeno je povlačenje efekata TMA nakon što je liječenje bilo obustavljeno. Pazopanib nije indikovano za primjenu u kombinaciji sa drugim supstancama.

Hemoragije

U kliničkim studijama sa pazopanibom prijavljeni su slučajevi hemoragije (vidjeti odjeljak 4.8). Zabilježeni su slučajevi krvarenja sa smrtnim ishodom. Pazopanib nije ispitan u pacijenata koji su u anamnezi imali hemoptizu, cerebralnu hemoragiju ili klinički značajno gastrointestinalno krvarenje, u posljednjih 6 mjeseci. Primjena pazopaniba se treba sprovoditi sa oprezom kod pacijenata sa povećanim rizikom od hemoragije.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta može dovesti do stvaranja aneurizmi i/ili disekcija arterije kod pacijenata i sa i bez hipertenzije. Prije početka primjene terapije pazopanibom potrebno je razmotriti ovaj rizik kod pacijenata koji posjeduju visoke faktore rizika kao što je hipertenzija i aneurizme u anamnezi.

Gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule

U kliničkim studijama sa pazopanibom prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne perforacije i fistula (vidjeti odjeljak 4.8). Zabilježeni su slučajevi perforacije sa smrtnim ishodom. Pazopanib se treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak gastrointestinalnih perforacija ili fistula.

Zarastanje rana

Nisu sprovedene formalne studije o efektu pazopaniba na zarastanje rana. S obzirom da inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF) mogu uticati na zarastanje rana, terapiju pazopanibom treba prekinuti najmanje 7 dana prije zakazanog operativnog zahvata. Odluka o nastavku primjene pazopaniba nakon operativnog zahvata se treba bazirati na kliničkoj procjeni odgovarajućeg zarastanja rana. Pazopanib treba prekinuti kod pacijenata sa dehiscencijom rane.

Hipotireoidizam

U kliničkim studijama sa pazopanibom prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma (vidjeti odjeljak 4.8). Preporučuje se mjerenje početnih vrijednosti funkcije tiroidne žlijezde, a pacijenti sa hipotireoidizmom bi trebali biti pod adekvatnom terapijom za to stanje prije početka upotrebe pazopaniba. Svi pacijenti liječeni pazopanibom trebaju biti praćeni zbog pojave simptoma i znakova tiroidne disfunkcije. Laboratorijski nalazi tiroidne funkcije trebaju se sprovoditi periodično, kao i standardni medicinski pregledi.

Proteinurija

U kliničkim studijama sa pazopanibom prijavljena je pojava proteinurije. Preporučuje se polazna i periodična kontrola urina, radi eventualnog pogoršanja proteinurije. Ukoliko se razvije nefrotski sindrom, treba prekinuti uzimanje pazopaniba.

Sindrom lize tumora (engl. *Tumours lysis syndrome*, TLS)

Nastanak sindroma lize tumora, uključujući sindrom lize tumora sa smrtnim ishodom, povezan je s primjenom pazopaniba (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijenti sa povećanim rizikom od sindroma lize tumora su oni sa brzorastućim tumorima, visokim tumorskim opterećenjem, poremećajem funkcije bubrega ili

dehidracijom. Preventivne mjere, kao što su liječenje visokih nivoa mokraćne kiseline i intravenska hidracija, potrebno je razmotriti prije uvođenja liječenja lijekom Liburadone. Pacijente s rizikom potrebno je pažljivo nadzirati i liječiti ako je klinički indikivano.

Pneumotoraks

U kliničkim studijama sa pazopanibom u pacijenata sa uznapredovalim sarkomom mekih tkiva, zabilježeni su slučajevi pneumotoraksa (vidjeti odjeljak 4.8). Pacijente na terapiji pazopanibom treba pažljivo pratiti radi uočavanja simptoma i znakova pneumotoraksa.

Pedijatrijska populacija

Pazopanib se ne smije primjenjivati u djece mlađe od dvije godine zbog toga što mehanizam djelovanja pazopaniba može ozbiljno uticati na rast i razvoj organa tokom ranog poslijeporođajnog razvoja kod dojenčadi (vidjeti odjeljak 5.3).

Infekcije

Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih infekcija (sa ili bez neutropenije), u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom.

Kombinacije sa drugim sistemskim terapijama u liječenju karcinoma

Kliničke studije sa pazopanibom u kombinaciji sa nizom drugih antitumorskih terapija (uključujući na primjer pemetreksed, lapatinib ili pembrolizumab) su ranije prekinute uslijed zabrinutosti zbog povećane toksičnosti i/ili smrtnosti, te obzirom da sigurna i efektivna kombinacija doza nije utvrđena s tim režimima.

Trudnoća

Prekliničke studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Ukoliko se pazopanib koristi tokom trudnoće ili ukoliko je trudnoća započeta tokom primjene pazopaniba, potencijalno štetno dejstvo na fetus bi trebalo biti objašnjeno pacijentu. Ženama u reproduktivnoj dobi bi trebalo objasniti da izbjegavaju trudnoću tokom primjene pazopaniba (vidjeti odjeljak 4.6).

Interakcije

Kombinovano liječenje sa jakim inhibitorima CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) ili rezistentnim proteinom karcinoma dojke (BCRP) treba izbjegavati zbog povećanog rizika izloženosti pazopanibu (vidjeti odjeljak 4.5.) Trebalo bi razmotriti izbor alternativnog pratećeg lijeka bez ili sa minimalnim potencijalom za inhibiciju CYP3A4, P-gp ili BCRP.

Kombinovano liječenje sa induktorima CYP3A4 treba izbjegavati zbog rizika od smanjenja izlaganja pazopaniba (vidjeti odjeljak 4.5).

Zabilježeni su slučajevi hiperglikemije tokom kombinovanog liječenja sa ketokonazolom.

Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni pazopaniba sa supstratima uridin difosfat glikuronozil transferaze 1A1 (UGT1A1) (npr. irinotekan) s obzirom da je pazopanib inhibitor UGT1A1 (vidjeti odjeljak 4.5).

Tokom liječenja lijekom Liburadote treba izbjegavati sok od grejpa (vidjeti odjeljak 4.5).

Pomoćne supstance

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po film tableti tj. „suštinski je bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj drugih lijekova na pazopanib

In vitro studije sugerišu da se oksidativni metabolizam pazopaniba odvija u mikrozomima humane jetre posredovan primarno sa CYP3A4, uz minimalni doprinos od CYP1A2 i CYP2C8. Stoga, inhibitori i induktori CYP3A4 mogu uticati na metabolizam pazopaniba.

CYP3A4, P-gp, BCRP inhibitori

Pazopanib je supstrat za CYP3A4, P-gp i BCRP.

Istovremena primjena pazopaniba (400 mg jednom dnevno) sa jakim CYP3A4 i P-gp inhibitorom, ketokonazolom (400 mg jednom dnevno) tokom 5 dana uzastopno, rezultirala je povećanjem od 66% i 45% u srednjoj vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopaniba, respektivno, u odnosu na pojedinačnu primjenu pazopaniba (400 mg jednom dnevno tokom 7 dana). Farmakokinetički parametar poređenja C_{max} pazopaniba (raspon srednjih vrijednosti od 27,5 do 58, 1 $\mu\text{g/ml}$) i $AUC_{(0-24)}$ (raspon srednjih vrijednosti od 48,7 do 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) nakon primjene 800 mg pazopaniba pojedinačno i nakon primjene 400 mg pazopaniba zajedno sa 400 mg ketokonazolom (srednja vrijednost C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, srednja vrijednost $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) ukazuje da, u prisustvu jakog CYP3A4 i P-gp inhibitora smanjenje doze pazopaniba na 400 mg jednom dnevno će, kod većine pacijenata, rezultirati sličnom sistemskom raspoloživosti kao što je zabilježeno nakon pojedinačne primjene 800 mg pazopaniba jednom dnevno. Ipak, neki pacijenti mogu imati veću sistemsku izloženost pazopanibu nego nakon primjene samog pazopaniba u dozi od 800 mg.

Istovremena primjena pazopaniba sa drugim jakim inhibitorima CYP3A4 grupe (npr. itrakonazol, klaritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromcin, vorikonazol) može povećati koncentraciju pazopaniba. Sok od grejpa sadrži inhibitor CYP3A4 i može povećati plazmatsku koncentraciju pazopaniba.

Primjena 1500 mg lapatiniba (supstrat za i slabi inhibitor CYP3A4 i P-gp i potentni inhibitor BCRP) sa 800 mg pazopaniba rezultira povećanjem od približno 50 % do 60 % srednjih vrijednosti $AUC_{(0-24)}$ i C_{max} pazopaniba, u poređenju sa primjenom 800 mg samog pazopaniba. Inhibicija P-gp i/ili BCRP lapatiniba vjerovatno doprinosi povećanoj izloženosti pazopanibu. Istovremena primjena pazopaniba sa CYP3A4, P-gp, i BCRP inhibitorima, poput lapatiniba, će rezultirati povećanom koncentracijom plazmatskog pazopaniba.

Istovremena primjena sa potentnim P-gp ili BCRP inhibitorima takođe može uticati na izloženost i distribuciju pazopaniba, uključujući distribuciju lijeka u centralni nervni sistem (CNS). Treba izbjegavati istovremenu primjenu pazopaniba sa jakim inhibitorima CYP3A4 (vidjeti odjeljak 4.4). Ukoliko nije raspoloživa medicinski prihvatljiva zamjena jakih inhibitora CYP3A4, doza pazopaniba treba biti smanjena na 400 mg dnevno za vrijeme istovremene primjene. U takvim slučajevima je potrebno pomno praćenje neželjenih reakcija i može se uzeti u razmatranje dalje smanjenje doze ukoliko su zabilježene moguće neželjene reakcije koje su povezane sa upotrebom lijeka.

Kombinaciju sa potentnim, P-gp ili BCRP inhibitorima treba izbjegavati, ili se preporučuje izbor istovremene upotrebe sa alternativnim lijekovima koji su bez ili sa minimalnom mogućnosti da inhibiraju, P-gp ili BCRP.

CYP3A4, P-gp, BCRP induktori

CYP3A4 induktori kao što je rifampin mogu umanjiti plazmatsku koncentraciju pazopaniba. Istovremena primjena sa potentnim P-gp ili BCRP inhibitorima može uticati na izloženost i distribuciju pazopaniba, uključujući distribuciju lijeka u centralni nervni sistem (CNS). Preporučuje se izbor istovremene alternativne terapije lijekovima bez ili s minimalnim potencijalom stimuliranja enzima ili prenosa.

Uticaj pazopaniba na druge lijekove

In vitro studija na mikrozomima humane jetre je pokazala da pazopanib inhibira CYP enzime 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, i 2E1. Potencijalna indukcija humanog CYP3A4 je dokazana *in vitro* humanim PXR testom. Kliničke farmakološke studije u kojima se pazopanib 800 mg primjenjivao jednom dnevno su

pokazale da pazopanib nema klinički relevantan efekat na farmakokinetiku kofeina (CYP1A2 probni supstrat), varfarina (CYP2C9 probni supstrat), ili omeprazola (CYP2C19 probni supstrat) kod pacijenata sa karcinomom. Pazopanib je rezultirao povećanjem od približno 30 % srednje vrijednosti AUC i C_{max} za midazolam (CYP3A4 probni supstrat) i povećanjem od 33 % - 64 % u odnosu na dekstrometofan i dekstrofan koncentracije u urinu nakon oralne primjene dekstrometorfana (CYP2D6 probni supstrat). Istovremena primjena pazopaniba 800 mg jednom dnevno i paklitaksela 80 mg/m² (CYP3A4 i CYP2C8 supstrat) jednom sedmično, je rezultiralo povećanjem od 26 % i 31 % srednjih vrijednosti AUC i C_{max} , paklitaksela.

Na osnovu vrijednosti IC50 *in vitro* i C_{max} *in vivo* u plazmi, metaboliti pazopaniba GSK1268992 i GSK1268997 mogu doprinijeti neto inhibitornom efektu pazopaniba na BCRP. Pored toga, inhibicija BCRP i P-gp pazopanibom u gastrointestinalnom traktu ne može biti isključena. Potrebne su mjere opreza ukoliko se pazopanib istovremeno primjenjuje sa drugim oralnim BCRP i P-gp supstratima.

In vitro, pazopanib inhibira humani organski anion koji transportuje polipeptid (OATP1B1). Ne smije se isključiti dejstvo pazopaniba na farmakokinetiku supstrata OATP1B1 (npr. statina, vidi ispod "Efekti i istovremena upotreba pazopaniba i simvastatina").

Pazopanib je inhibitor enzima uridin difosfoglukuronozil-transferaze 1A1 (UGT1A1) *in vitro*. Aktivni metabolit irinotekana, SN-38, je supstrat za OATP1B1 i UGT1A1. Istovremena upotreba pazopaniba 400 mg jednom dnevno sa cetuksimabom 250 mg/m² i irinotekanom 150 mg/m² je rezultirala povećanjem sistemskom izlaganju SN-38 za oko 20%. Pazopanib može imati veći uticaj na raspored SN-38 kod ispitanika sa UGT1A1*28 polimorfizmom u odnosu na ispitanike sa divljim tipovima alela. Međutim, genotip UGT1A1 nije uvijek predvidiv što se tiče efekta pazopaniba na raspored SN-38. Treba obratiti pažnju kada se pazopanib uzima istovremeno sa supstratima UGT1A1.

Efekti istovremene upotrebe pazopaniba i simvastatina

Istovremena upotreba pazopaniba i simvastatina povećava učestalost porasta vrijednosti ALT. Rezultati meta-analiza koristeći udružene podatke iz kliničkih studija sa pazopanibom pokazuju da je ALT >3 x od gornje normalne vrijednosti kod 126/895 (14%) pacijenata koji nisu koristili statine u odnosu na 11/41 (27%) pacijenata koji su istovremeno koristili i simvastatin (p=0.038). Ukoliko se kod pacijenta koji uporedo uzimaju simvastatin razvija rast ALT, treba slijediti vodič za doziranje pazopaniba i isključiti uzimanje simvastatina (vidjeti odjeljak 4.4). Takođe, istovremenu upotrebu pazopaniba i drugih statina treba sprovoditi s oprezom, obzirom da nema dovoljno podataka za procjenu njihovog uticaja na nivo ALT. Ne može se isključiti mogućnost da pazopanib neće uticati na farmakokinetiku drugih statina (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Interakcije s hranom i pićem

Primjena pazopaniba sa visoko masnom ili nisko masnom hranom rezultira približno dvostrukim povećanjem AUC i C_{max} . Stoga, pazopanib treba uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon jela.

Lijekovi koji povećavaju pH želuca

Istovremena primjena pazopaniba sa esomeprazolom smanjuje bioraspoloživost pazopaniba za oko 40% (AUC i C_{max}), te treba izbjegavati istovremenu primjenu pazopaniba i lijekova koji povećavaju pH želuca. Ako je istovremena primjena inhibitora protonske pumpe medicinski neophodna, preporučuje se da se doza pazopaniba uzima bez hrane, jednom dnevno, uveče zajedno sa inhibitorom protonske pumpe. Ako je istovremena primjena antagonista H₂-receptora medicinski neophodna, preporučuje se da se pazopanib u tom slučaju uzima bez hrane najmanje 2 sata prije ili najmanje 10 sati poslije doze antagoniste H₂-receptora. Pazopanib bi se trebao uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata poslije primjene kratkodjelujućih antacida. Preporuke za istovremeno uzimanje inhibitora protonske pumpe i antagonista H₂-receptora su bazirane na fiziološkim karakteristikama.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Ne postoje dovoljna iskustva o primjeni pazopaniba u trudnoći. Pretkliničke studije sprovedene na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Potencijalni rizik kod ljudi je nepoznat.

Pazopanib ne treba koristiti tokom trudnoće, izuzev ukoliko kliničko stanje žene ne zahtjeva tretman pazopanibom. Ukoliko se pazopanib koristi tokom trudnoće, ili ukoliko je trudnoća započeta tokom primjene pazopaniba, potencijalni rizik na fetus treba biti objašnjen pacijentu.

Žene u reproduktivnoj dobi bi trebalo savjetovati da koriste pouzdanu kontracepciju i izbjegnu mogućnost trudnoće tokom i najmanje 2 sedmice nakon zadnje doze pazopaniba.

Muški pacijenti (uključujući one koji su imali vazektomiju) trebaju koristiti prezervative tokom polnog odnosa dok uzimaju pazopanib i najmanje 2 sedmice nakon posljednje doze pazopaniba kako bi se izbjegla potencijalna izloženost lijeku trudnih partnerica ili ženskih partnerica reproduktivnog potencijala.

Dojenje

Nije utvrđena sigurna primjena pazopaniba tokom dojenja. Nije poznato da li se pazopanib ili njegovi metaboliti izlučuju putem majčinog mlijeka. Ne postoje podaci o izlučivanju pazopaniba u životinjsko mlijeko. Rizik za dojenče se ne može isključiti. Dojenje treba prekinuti tokom primjene pazopaniba.

Plodnost

Studije sprovedene na životinjama ukazuju na mogućnost štetnog djelovanja pazopaniba na plodnost muškaraca i žena (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Liburadone ne utiče ili zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Štetan uticaj na ove aktivnosti nije predvidiv iz farmakologije pazopaniba. Kada se razmatra pacijentova sposobnost izvođenja zadataka koji zahtijevaju prosuđivanje, motoričke i kognitivne sposobnosti, potrebno je imati u vidu klinički status pacijenta i profil nuspojava pazopaniba.

Pacijenti trebaju izbjegavati vožnju ili korištenje mašina ukoliko osjećaju vrtoglavicu, mučninu ili umor.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupna procjena sigurnosti i podnošljivosti pazopaniba (total n=1149) kod pacijenata sa karcinomom renalnih ćelija je procijenjena na osnovu podataka iz ključne RCC studije (VEG105192, n=290), produžetka studije (VEG107769, n=71), podržavajuće studije Faze II (VEG102616, n=225) i randomizirane, otvorene, studije neinferiornosti Faze III, sa paralelnim grupama (VEG108844, n=557) (vidjeti odjeljak 5.1).

Objedinjeni podaci iz ključne studije na pacijentima koji boluju od sarkoma mekih tkiva (VEG110727, n=369) i faze II studije koja podupire ove podatke (VEG20002, n=142), su analizirani o ukupnoj procjeni sigurnosti i podnošljivosti pazopaniba (ukupan broj pacijenata na kojima je ispitivana sigurnost n=382) na ispitanicima koji boluju od sarkoma mekih tkiva (vidjeti odjeljak 5.1).

Najznačajnija zabilježena neželjena dejstva koja su se javila u studijama na pacijentima koji boluju od karcinoma renalnih ćelija i sarkoma mekih tkiva su bile prolazni ishemični napad, ishemični moždani udar, miokardijalna ishemija, infarkt miokarda i moždani infarkt, srčana disfunkcija, gastrointestinalna perforacija i fistula, produženje QT intervala, Torsade de Pointes i pulmonalna, gastrointestinalna i

cerebralna hemoragija. Sva zabilježena neželjena dejstva su bila prijavljena u < 1 % liječenih pacijenata. Ostala važna i ozbiljna neželjena dejstva koja su identifikovana u studijama na pacijentima koji boluju od sarkoma mekih tkiva uključuju stanja venske tromboembolije, disfunkciju lijevog ventrikula i pneumotoraks.

Fatalni ishodi koji su stavljeni u vezu sa primjenom pazopaniba, uključuju gastrointestinalnu hemoragiju, pulmonalnu hemoragiju/hemoptizu, poremećaj funkcije jetre, crijevnu perforaciju i ishemični moždani udar.

Najčešća neželjena dejstva (zabilježena kod najmanje 10% pacijenata) u svim skupinama studija na pacijentima koji boluju od karcinoma renalnih ćelija i sarkoma mekih tkiva uključuju: dijareju, promjenu boje kose, smanjenu pigmentaciju kože, ekfolijativni osip, hipertenziju, mučninu, glavobolju, umor, anoreksiju, povraćanje, poremećaj okusa (disgeuzija), stomatitis, smanjenje tjelesne težine, bol, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze.

Neželjena dejstva svih skupina, a koja su prijavljena u RCC ispitanika i STS ispitanika ili tokom postmarketinškog perioda su niže navedena prema MedDRA organskim sistemima, učestalosti i stepena ozbiljnosti. U klasifikaciji učestalosti korištena je sljedeća konvencija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Kategorije su dodijeljene na osnovu potpune učestalosti u podacima iz kliničkih studija. Postmarketinški podaci o sigurnosti i podnošljivosti preko svih kliničkih studija za pazopanib, te spontani izvještaji su takođe uključeni i evaluirani. Unutar grupe za svaki organski sistem, prikazana su neželjena dejstva sa istom učestalošću, prema opadajućoj učestalosti.

Tabelarna lista neželjenih dejstava

Tabela 2: Prijavljena neželjena dejstva u RCC studijama (n=1149) povezana sa liječenjem ili tokom postmarketinškog perioda.

| Klasa organa sistema | Učestalost (svi stepeni) | Neželjena dejstva | Svi stepeni n (%) | Stepen 3 n (%) | Stepen 4 n (%) |
|--|--------------------------|---|-------------------|----------------|----------------|
| Infekcije i infestacije | Često | Infekcije (sa ili bez neutropenije) † | Nije poznato | Nije poznato | Nije poznato |
| | Manje često | Gingivalna infekcija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Infektivni peritonitis | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Neoplazme, benigne, maligne i nespecificirane (uključujući ciste i polipe) | Povremeno | Tumorska bol | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Poremećaji krvnog i limfnog sistema | Često | Trombocitopenija | 80 (7 %) | 10 (< 1 %) | 5 (< 1 %) |
| | | Neutropenija | 79 (7 %) | 20 (2 %) | 4 (< 1 %) |
| | | Leukopenija | 63 (5 %) | 5 (< 1 %) | 0 |
| | Povremeno | Policitemija | 6 (0,03%) | 1 | 0 |
| | Rijetko | Trombotička mikroangiopatija (uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru i hemolitički | nepoznato | nepoznato | nepoznato |

| | | | | | |
|--|---------------------------------|--|------------|------------|-----------|
| | | uremični sindrom)† | | | |
| Endokrini poremećaji | Često | Hipotiroidizam | 83 (7 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Poremećaj metabolizma i ishrane | Veoma često | Smanjenje apetita ^e | 317 (28 %) | 14 (< 1 %) | 0 |
| | Često | Hipofosfatemija | 21 (2 %) | 7 (< 1 %) | 0 |
| | | Dehidracija | 16 (1 %) | 5 (< 1 %) | 0 |
| | Povremeno | Hipomagnezijemija | 10 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | Nepoznato | Sindrom lize tumora* | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Psihijatrijski poremećaji | Često | Insomnija | 30 (3 %) | 0 | 0 |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma često | Disgeuzija ^c | 254 (22 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Glavobolja | 122 (11 %) | 11 (< 1 %) | 0 |
| | Često | Vrtoglavica | 55 (5 %) | 3 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Letargija | 30 (3 %) | 3 (< 1 %) | 0 |
| | | Preastezija | 20 (2 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Periferalna senzorna neuropatija | 17 (1 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Hipoestezija | 8 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Tranzitorni shemični napada | 7 (< 1 %) | 4 (< 1 %) | 0 |
| | | Somnolencija | 3 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Cerebrovaskularni incident | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Ishemijski moždani udar | 2 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| | Rijetko | Posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom /sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije† | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Poremećaji oka | Često | Zamućenje vida | 19 (2 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | Povremeno | Ablacija mrežnjače† | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Razdor mrežnjače† | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| | | Diskoloracija trepavica | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| Srčani poremećaji | Povremeno | Bradikardija | 6 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Infarkt miokarda | 5 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 4 (< 1 %) |
| | | Srčana disfunkcija ^f | 4 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Ishemija miokarda | 3 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Vaskularni poremećaji | Veoma često | Hipertenzija | 473 (41 %) | 115 (10 %) | 1 (< 1 %) |
| | Često | Naleti vrućine | 16 (1 %) | 0 | 0 |
| | | Venski tromboembolijskih događaja ^g | 13 (1 %) | 6 (< 1 %) | 7 (< 1 %) |
| | | Crvenilo uz osjećaj vrućine | 12 (1 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Hipertenzivne krize | 6 (< 1 %) | 0 | 2 (< 1 %) |
| | | Hemoragija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Rijetko | Aneurizme i disekcije arterije† | nepoznato | nepoznato | nepoznato | |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Često | Epistaksa | 50 (4 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Disfonija | 48 (4 %) | 0 | 0 |
| | | Dispneja | 42 (4 %) | 8 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Hemoptizija | 15 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | Povremeno | Rinoreja | 8 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Plućna hemoragija | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |

| | | | | | |
|---|--------------------------------------|---|--------------|------------|-----------|
| | | Pneumotoraks | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | Rijetko | Intersticijska bolest pluća/pneumonitis † | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma često | Dijareja | 614 (53 %) | 65 (6 %) | 2 (< 1 %) |
| | | Mučnina | 386 (34 %) | 14 (1 %) | 0 |
| | | Povraćanje | 225 (20 %) | 18 (2 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Abdominalni bol ^a | 139 (12 %) | 15 (1 %) | 0 |
| | Često | Stomatitis | 96 (8 %) | 4 (< 1 %) | 0 |
| | | Dispepsija | 83 (7 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Flatulencija | 43 (4 %) | 0 | 0 |
| | | Distenzija abdomena | 36 (3 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Oralne ulceracije | 28 (2 %) | 3 (< 1 %) | 0 |
| | | Suvoća usta | 27 (2 %) | 0 | 0 |
| | | Povremeno | Pankreatitis | 8 (< 1 %) | 4 (< 1 %) |
| | Rektalna hemoragija | | 8 (< 1 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | Hematohezija | | 6 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | Gastrointestinalna hemiragija | | 4 (< 1 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | Melena | | 4 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | Pojačana peristaltika | | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | Analne hemoragije | | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | Perforacija debelog crijeva | | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | Hemoragija usta | | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | Gornja gastrointestinalna hemoragija | | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Enterokutana fistula | 1 (< 1 %) | | 0 | 0 | |
| Hematemiza | 1 (< 1 %) | | 0 | 0 | |
| Hemeroidalna hemoragija | 1 (< 1 %) | | 0 | 0 | |
| Perforacija ileuma | 1 (< 1 %) | | 0 | 1 (< 1 %) | |
| Ezofagealna hemoragija | 1 (< 1 %) | | 0 | 0 | |
| Retroperitonealna hemoragija | 1 (< 1 %) | | 0 | 0 | |
| Hepatobilijarni poremećaji | Često | Hiperbilirubinemija | 38 (3 %) | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Abnormalnosti funkcije jetre | 29 (3 %) | 13 (1 %) | 2 (< 1 %) |
| | | Hepatotoksičnost | 18 (2 %) | 11 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| | Povremeno | Žutica | 3 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Lijekom izazvana oštećenja jetre | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Insuficijencija jetre† | 1 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| Poremećaji kože i subkutanog tkiva | Veoma često | Promjena boje kose | 404 (35 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Sindrom palmarnoplantarne eritrodisezije | 206 (18 %) | 39 (3 %) | 0 |
| | | Alopecija | 130 (11 %) | 0 | 0 |
| | | Osip | 129 (11 %) | 7 (< 1 %) | 0 |
| | Često | Hiperpigmentacija kože | 52 (5 %) | 0 | 0 |
| | | Suvoća kože | 50 (4 %) | 0 | 0 |
| | | Pruritis | 29 (3 %) | 0 | 0 |

| | | | | | |
|--|-------------|---|------------|------------|------------|
| | Povremeno | Eritem | 25 (2 %) | 0 | 0 |
| | | Depigmentacija kože | 20 (2 %) | 0 | 0 |
| | | Hiperhidroza | 17 (1 %) | 0 | 0 |
| | | Oštećenje noktiju | 11 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Eksfolijacija kože | 10 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Fotosenzitivna reakcija | 7 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Eritematozni osip | 6 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Oštećenje kože | 5 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Makularni osip | 4 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Pruritični osip | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Vezikularni osip | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Generalizovani pruritis | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Generalizovani osip | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Papularni osip | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Planetarni eritem | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Kožni ulkus† | nepoznatno | nepoznatno | nepoznatno |
| | | Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Često | Artralgija | 48 (4 %) |
| Mialgija | 35 (3 %) | | | 2 (< 1 %) | 0 |
| Grčevi mišića | 25 (2 %) | | | 0 | 0 |
| | Povremeno | Mišićno-skeletni bol | 9 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Renalni i urinarni poremećaji | Veoma često | Proteinurija | 135 (12 %) | 32 (3 %) | 0 |
| | Povremeno | Hemoragija urinarnog trakta | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Povremeno | Menoragija | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Vaginalna hemoragija | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Metroragija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Veoma često | Umor | 415 (36 %) | 65 (6 %) | 1 (< 1 %) |
| | Često | Inflamacija mukoze | 86 (7 %) | 5 (< 1 %) | 0 |
| | | Astenija | 82 (7 %) | 20 (2 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Edem ^b | 72 (6 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Bol u grudima | 18 (2 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | Povremeno | Groznic | 4 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Poremećaj sluznice | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Pretrage | Veoma često | Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze | 246 (21 %) | 84 (7 %) | 14 (1 %) |
| | | Povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze | 211 (18 %) | 51 (4 %) | 10 (< 1 %) |
| | Često | Smanjenje tjelesne težine | 96 (8 %) | 7 (< 1 %) | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti bilirubina u krvi | 61 (5 %) | 6 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Povećanje vrijednosti kreatinina u krvi | 55 (5 %) | 6 (< 1 %) | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti lipaze | 51 (4 %) | 21 (2 %) | 7 (< 1 %) |
| | | Smanjenje broja leukocita ^d | 51 (4 %) | 3 (< 1 %) | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti tiroidnog stimulirajućeg hormona u krvi | 36 (3 %) | 0 | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti | 35 (3 %) | 7 (< 1 %) | 0 |

| | | | | | |
|--|-----------|---|------------|-----------|-----------|
| | | amilaze | | | |
| | | Povećanje vrijednosti gamaglutamiltransferaze | 31 (3 %) | 9 (< 1 %) | 4 (< 1 %) |
| | | Povećanje vrijednosti krvnog pritiska | 15 (1 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti uree u krvi | 12 (1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Poremećaji u testovima funkcije jetre | 12 (1 %) | 6 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | Povremeno | Povećanje vrijednosti enzima jetre | 11 (< 1 %) | 4 (< 1 %) | 3 (< 1 %) |
| | | Smanjenje vrijednosti glukoze u krvi | 7 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| | | EKG QT prolongacija | 7 (< 1 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti transaminaza | 7 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Poremećaji u testovima tiroidne funkcije | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti dijastolnog krvnog pritiska | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Povećanje vrijednosti sistolnog krvnog pritiska | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |

†Prijavljena neželjena dejstva povezana sa terapijom tokom post-marketingškog perioda (spontani prijavljeni slučajevi i ozbiljna neželjena dejstva za sve studije sa pazopanibom).

*Neželjene reakcije povezane s liječenjem prijavljene samo nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Sljedeći termini su udruženi:

^aAbdominalna bol, abdominalna bol u gornjim i donjim partijama abdomena

^bEdem, periferni edem, očni edem (edem kapaka), lokalizovani edem i edem lica

^cDisgeuzija, ageuzija i hipogeuzija

^dSmanjen broj bijelih krvnih ćelija, neutrofil i leukociti

^eSmanjen apetit i anoreksija

^fDisfunkcija srca, disfunkcija lijeve komore, srčano zatajenje i restriktivna kardiomiopatija

^gVenski tromboembolijski događaji, duboka venska tromboza, plućna embolija i tromboza

Neutropenija, trombocitopenija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze češće su primijećeni u pacijenata porijeklom iz Istočne Azije.

Tabela 3: Neželjena dejstva povezana sa liječenjem u STS studiji (n=382) ili tokom post-marketingškog perioda

| Klasa sistema organa | Učestalost (svi stepeni) | Neželjena dejstva | Svi stepeni n (%) | Stepen 3 n (%) | Stepen 4 n (%) |
|-------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Infekcije i infestacije | Često | Infekcije gingive | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| Benigne neoplazme, | Veoma često | Tumorska bol | 121 (32 %) | 32 (8 %) | 0 |

| | | | | | |
|--|----------------------|---|------------|-----------|-----------|
| maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe) | | | | | |
| Poremećaji krvnog i limfnog sistema^f | Veoma često | Leukopenija | 106 (44 %) | 3 (1 %) | 0 |
| | | Tombocitopenija | 86 (36 %) | 7 (3 %) | 2 (< 1 %) |
| | | Neutropenija | 79 (33 %) | 10 (4 %) | 0 |
| | Povremeno | Trombotička mikroangiopatija (uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru i hemolitički uremički sindrom) | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Poremećaji endokrinog sistema | Često | Hipotireoidizam | 18 (5 %) | 0 | 0 |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | Veoma često | Smanjen apetit | 108 (28 %) | 12 (3 %) | 0 |
| | | Hipoalbuminija ^f | 81 (34 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | Često | Dehidracija | 4 (1 %) | 2 (1 %) | 0 |
| | Povremeno | Hipomagnezijemija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Nepoznato | Sindrom lize tumora* | nepoznato | nepoznato | nepoznato | |
| Psijijatrijski poremećaji | Često | Insomnija | 5 (1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| Poremećaji nervnog sistema | Veoma često | Dizgeuzija ^c | 79 (21 %) | 0 | 0 |
| | | Glavobolja | 54 (14 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | Često | Periferna senzorna neuropatija | 30 (8 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Nesvjestica | 15 (4 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Somnolencija | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Parastezija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Moždani udar | 1 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| Poremećaji oka | Često | Zamagljen vid | 15 (4 %) | 0 | 0 |
| Srčani poremećaji | Povremeno | Disfunkcija srca ^g | 21 (5 %) | 3 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
| | | Disfunkcija lijevog ventrikula | 13 (3 %) | 3 (< 1 %) | 0 |
| | | Bradikardija | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | | Infarkt miokarda | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Vaskularni poremećaji | Veoma često | Hipertenzija | 152 (40 %) | 26 (7 %) | 0 |
| | Često | Stanja venske tromboembolije ^d | 13 (3 %) | 4 (1 %) | 5 (1 %) |
| | | Naleti vrućine | 12 (3 %) | 0 | 0 |
| | | Crvenilo uz osjećaj vrućine | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Hemoragija | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | Rijetko | Aneurizme i disekcije arterije | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | Često | Epistaksa | 22 (6 %) | 0 | 0 |
| | | Disfonija | 20 (5 %) | 0 | 0 |
| | | Dispneja | 14 (4 %) | 3 (< 1 %) | 0 |
| | | Kašalj | 12 (3 %) | 0 | 0 |
| | | Pneumotoraks | 7 (2 %) | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | Štucanje | 4 (1 %) | 0 | 0 | |
| | | Plućna hemoragija | 4 (1 %) | 1 (< 1 %) | 0 | |
| | Povremeno | Orofaringealni bol | 3 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Brohijalna hemoragija | 2 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Rinoreja | 1 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Hemoptiza | 1 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | Rijetko | Intersticijska bolest pluća/pneumonitis † | nepoznato | nepoznato | nepoznato | |
| Gastrointestinalni poremećaji | Veoma često | Dijareja | 174 (46 %) | 17 (4 %) | 0 | |
| | | Mučnina | 167 (44 %) | 8 (2 %) | 0 | |
| | | Povraćanje | 96 (25 %) | 7 (2 %) | 0 | |
| | | Bol u abdomenu ^a | 55 (14 %) | 4 (1 %) | 0 | |
| | | Stomatitis | 41 (11 %) | 1 (< 1 %) | 0 | |
| | Često | Abdominalna distenzija | 16 (4 %) | 4 (1 %) | 0 | |
| | | Suhoća usta | 14 (4 %) | 0 | 0 | |
| | | Dispepsija | 12 (3 %) | 0 | 0 | |
| | | Hemoragija u ustima | 5 (1 %) | 0 | 0 | |
| | | Nadutost | 5 (1 %) | 0 | 0 | |
| | | Analna hemoragija | 4 (1 %) | 0 | 0 | |
| | Povremeno | Gastrointestinalna hemoragija | 2 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Rektalna hemoragija | 2 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Enterokutana fistula | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 | |
| | | Želučana hemoragija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Melena | 2 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Ezofagealna hemoragija | 1 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) | |
| | | Peritonitis | 1 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Retroperitonealna hemoragija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| | | Gornja gastrointestinalna hemoragija | 1 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 | |
| | | Ilealna perforacija | 1 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) | |
| | Poremećaji hepatobilijarnog trakta | Povremeno | Abnormalna funkcija jetre | 2 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| | | Nepoznato | Zatajenje jetre* | nepoznato | nepoznato | nepoznato |
| | Poremećaji kože i potkožnog tkiva | Veoma često | Promjena boje kose | 93 (24 %) | 0 | 0 |
| | | | Hipopigmentacija kože | 80 (21 %) | 0 | 0 |
| | | | Eksfolijativni osip | 52 (14 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Često | Alopecija | 30 (8 %) | 0 | 0 |
| | | | Poremećaji na koži ^c | 26 (7 %) | 4 (1 %) | 0 |
| Suhoća kože | | | 21 (5 %) | 0 | 0 | |
| Hiperhidroza | | | 18 (5 %) | 0 | 0 | |

| | | | | | |
|---|------------------------------------|-----------------------------|--|-----------|-----------|
| | | Poremećaji na noktima | 13 (3 %) | 0 | 0 |
| | | Pruritus | 11 (3 %) | 0 | 0 |
| | | Eritem | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Ulcer na koži | 3 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | | Osip | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Papularni osip | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Fotosenzitivne reakcije | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Sindrom palmarnoplantarne eritrodistezije | 2 (< 1 %) | 0 | 0 | | |
| Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva | Često | Mišićno-skeletni bol | 35 (9 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Mialgija | 28 (7 %) | 2 (< 1 %) | 0 |
| | | Grčevi mišića | 8 (2 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Artralgija | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Poremećaji bubrega i urinarnog trakta | Povremeno | Proteinurija | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki | Povremeno | Vaginalna haemoragija | 3 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Menoragija | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | Veoma često | Umor | 178 (47 %) | 34 (9 %) | 0 |
| | | Edem ^b | 18 (5 %) | 1 (< 1 %) | 0 |
| | Često | Bol u grudima | 12 (3 %) | 4 (1 %) | 0 |
| | | Groznica | 10 (3 %) | 0 | 0 |
| | Povremeno | Upala sluznice ^e | 1 (< 1 %) | 0 | 0 |
| Astenija | | 1 (< 1 %) | 0 | 0 | |
| Pretrage ^h | Veoma često | Smanjena tjelesna težina | 86 (23 %) | 5 (1 %) | 0 |
| | | Često | Abnormalnosti nalaza uha, grla i nosa ^e | 29 (8 %) | 4 (1 %) |
| | Povišena alanin aminotransferaza | | 8 (2 %) | 4 (1 %) | 2 (< 1 %) |
| | Abnormalan nivo holesterola u krvi | | 6 (2 %) | 0 | 0 |
| | Povišena aspartat aminotransferaza | | 5 (1 %) | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
| | Povišena gama glutamiltransferaza | | 4 (1 %) | 0 | 3 (< 1 %) |
| | Povremeno | Povišen bilirubin u krvi | 2 (< 1 %) | 0 | 0 |
| | | Aspartat aminotransferaza | 2 (< 1 %) | 0 | 2 (< 1 %) |
| | | Alanin aminotransferaza | 1 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| | | Smanjen broj trombocita | 1 (< 1 %) | 0 | 1 (< 1 %) |
| | | EKG QT prolongacija | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0 |

†Prijavljena neželjena dejstva povezana sa terapijom tokom post-marketinškog perioda (spontani prijavljeni slučajevi i ozbiljna neželjena dejstva za sve studije sa pazopanibom).

*Neželjene reakcije povezane s liječenjem prijavljene samo nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Sljedeći termini su kombinovani:

^a Abdominalna bol, abdominalna bol u gornjim i donjim partijama abdomena

^b Edem, periferni edem i edem očnih kapaka

^c Većina ovih slučajeva su bili palmarno-plantarna eritrodisestezija

^d Stanja venske tromboembolije - uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i trombozu

^e Većina ovih stanja opisuje mukozitis

^f Učestalost je bazirana na laboratorijskim vrijednostima iz tabele VEG110727 (N=240). Prijavljeni su kao manje česti od strane istraživača u odnosu na pokazane vrijednosti iz tabele laboratorijskih vrijednosti.

^g Stanja srčane disfunkcije uključuju disfunkciju lijevog ventrikula, zatajenje srca i restriktivnu kardiomiopatiju.

^h Učestalost je bazirana na neželjenim efektima koje je prijavio istraživač. Laboratorijske abnormalnosti su prijavljene od strane istraživača kao manje učestali neželjeni efekti u odnosu na laboratorijske vrijednosti koje su predstavljene u tabeli.

Neutropenija, trombocitopenija i sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije češće su primijećeni u pacijenata porijeklom iz Istočne Azije.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil kod pedijatrijskih pacijenata bio je sličan onom prijavljenom s pazopanibom kod odraslih u odobrenim indikacijama na osnovu podataka 44 pedijatrijska pacijenta iz ispitivanja faze I ADVL0815 i 57 pedijatrijskih pacijenata iz ispitivanja faze II PZP034X2203 (vidjeti odjeljak 5.1).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima procijenjene su doze pazopaniba do 2000 mg jednom na dan. Zamor 3. stepena (toksičnost koja ograničava dozu) primijećen je u 1 od 3 pacijenta koji su primali dozu od 2000 mg na dan, a hipertenzija 3. stepena u 1 od 3 pacijenta koji su primali dozu od 1000 mg na dan. Ne postoji specifični antidot za inhibiciju u slučaju predoziranja pazopanibom i terapija predoziranja se sastoji od opštih suportivnih mjera.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastični agensi, inhibitori protein kinaze, ostali inhibitori protein kinaze

ATC: L01EX03

Mehanizam djelovanja

Pazopanib je oralni, potentni ciljani višestruki inhibitor tirozin-kinaze (TKI) receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGFR)-1, -2, i -3, receptora trombotičnog faktora rasta (PDGFR)- α i- β , i receptora faktora matičnih ćelija (c-KIT), sa IC50 vrijednosti od 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. U pretkliničkim eksperimentima, pazopanib je ovisno o dozi inhibirao ligandom posredovanu autofosforilaciju VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β receptora u stanici. In vivo, pazopanib je inhibirao VEGFindukovanu VEGFR-2 fosforilaciju u mišijim plućima, angiogenezu u različitim životinjskim modelima, i rast multiplog humanog ksenografta kod miša.

Farmakogenomika

U farmakogenetičkoj meta-analizi podataka iz 31 kliničkog ispitivanja pazopaniba primjenjenog ili u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima, ALT >5 x ULN (NCI CTC stepena 3) pojavio se u 19% ispitanika nositelja alela HLA-B*57:01 i 10% ispitanika koji nisu nosioci tog alela. U ovom skupu podataka, 133/2235 (6%) pacijenata nosilo je alel HLA-B*57:01 (vidjeti odjeljak 4.4).

Klinička ispitivanja

Karcinom renalnih ćelija (RCC)

Efikasnost i bezbednost pazopaniba kod RCC je ocjenjivana u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo-kontrolisanoj multicentričnoj studiji. Pacijenti (N=435) sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim RCC su nasumično dobivali 800 mg pazopaniba ili placebo, jednom dnevno. Primarni cilj studije je bio ocijeniti i uporediti, PFS (preživljavanje bez progresije bolesti), u obje posmatrane grupe, a glavni sekundarni cilj je bio ukupno preživljavanje (OS). Ostali ciljevi su bili ocijeniti ukupnu stopu odgovora i trajanje odgovora na terapiju.

Od ukupno 435 pacijenata u ovoj studiji, 233 pacijenta su bila bez prethodne terapije, 202 pacijenta su prethodno primili jednu terapiju zasnovanu na IL-2 ili INF α . Performans status (ECOG) je bio sličan između pacijenata pazopanib i placebo grupe (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Većina pacijenata je imala zadovoljavajući (39 %) ili umjereni (54 %), MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*)/Motzer prognostički faktor. Svi pacijenti su imali histološki karcinom svijetlih ćelija (*clear cell*) ili predominantno karcinom svijetlih ćelija. Skoro polovina pacijenata je imala 3 ili više organa zahvaćenih bolešću, a kod većine pacijenata su lokacije metastaza bile na plućima (74 %), i/ili limfnim čvorovima (54 %).

Pacijenti koji nisu prethodno primali terapiju citokinima, i oni koji jesu bili su u sličnom odnosu (53 % i 47 % u pazopanib grupi, 54 % i 46 % u placebo grupi). U citokin podgrupi (pacijenti koji su ranije primali terapiju citokinima), većina pacijenata (75 %) je primala terapiju baziranu na interferonu.

Gotovo jednak broj pacijenata u obje grupe je imao prethodno urađenu nefrektomiju (89 % i 88 % u pazopanib, odnosno placebo grupi) i/ili prethodnu radioterapiju (22 % i 15 % u pazopanib, odnosno placebo grupi).

Primarna analiza primarne mjere ishoda PFS je bazirana na procjeni stanja bolesti na osnovu neovisnih radioloških ponovnih pregleda kod svih pacijenata uključenih u studiju (prethodno netretirani i prethodno citokinima tretirani pacijenti).

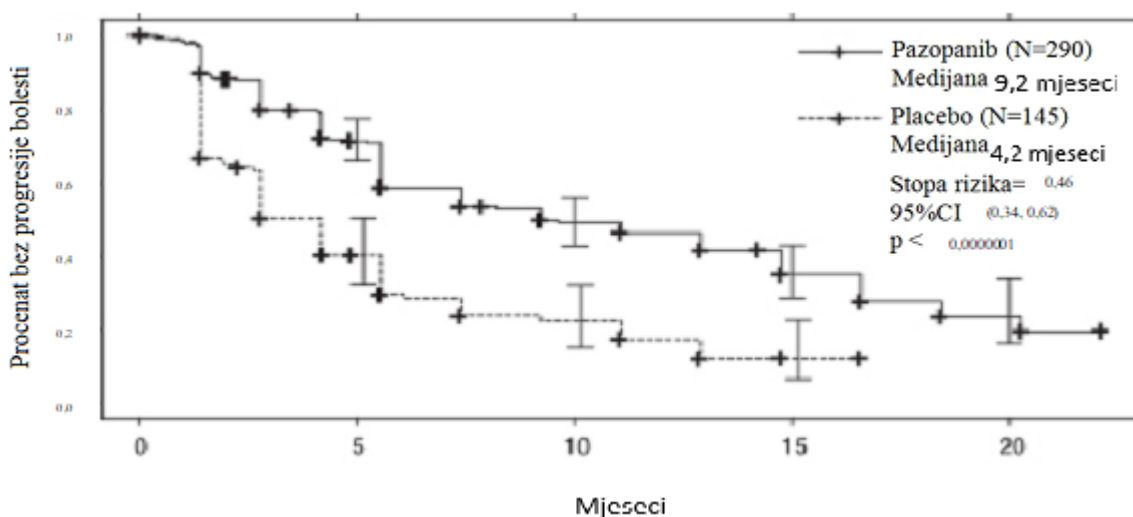
Tabela 4: Sveukupni rezultat djelotvornosti u RCC prema neovisnoj procjeni (VEG105192)

| Primarni cilj/Posmatrana grupacija | Pazopanib | Placebo | HR (95% CI) | P vrijednost (jednostrano) |
|------------------------------------|-----------|---------|-------------|----------------------------|
| PFS | | | | |

| | | | | |
|--|-------------------------|-----------------------|-------------------|------------|
| Ukupni* ITT Srednja vrijednost (mjeseci) | N = 290 9.2 | N = 145 4.2 | 0.46 (0.34, 0.62) | <0.0000001 |
| Stopa odgovora % (95% CI) | N=290 30 (25.1,35.6) | N=145 3 (0.5, 6.4) | - | <0.001 |

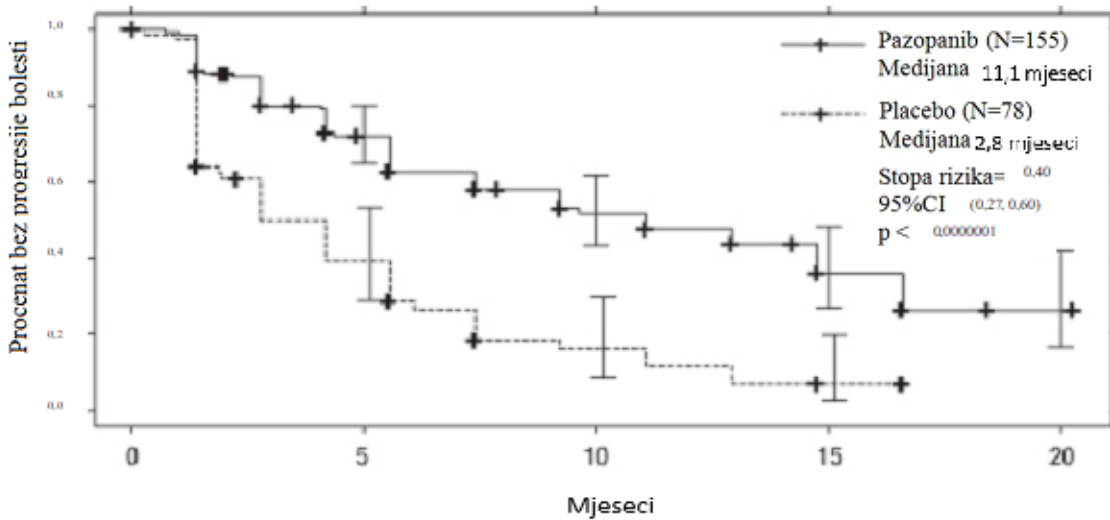
HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; PFS = progression-free survival. *prethodno netretirani i prethodno citokinima tretirani pacijenti.

Grafik 1: Kaplan-Meier kriva vremena bez progresije bolesti za nezavisnu procjenu efikasnosti kod ukupnog broja pacijenata (bez prethodneterapije citokinima, sa prethodnom terapijom citokinima) (VEG105192)



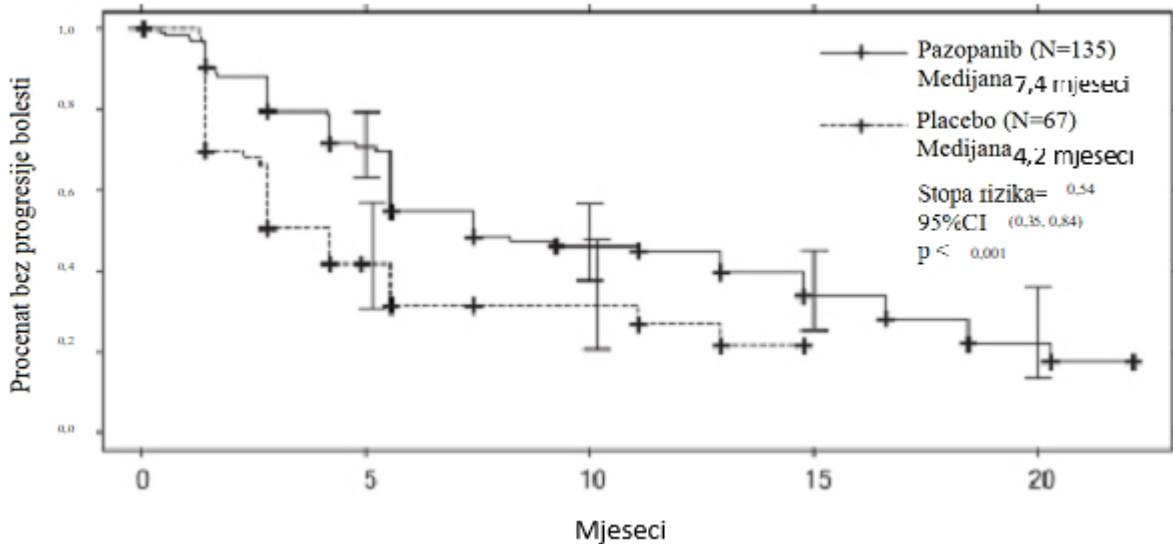
x osa; mjeseci, y osa; udio bez progresije, Pazopanib —+— (N = 290) Medijana 9.2 mjeseca; Placebo -+--- (N = 145) Medijana 4.2 mjeseca; odnos rizika = 0.46, 95 % CI (0.34, 0.62), P < 0.0000001

Grafik 2: Kaplan-Meier kriva vremena bez progresije bolesti za nezavisnu procjenu rezultata kod prethodno netretiranih pacijenata (VEG105192)



x osa; mjeseci, y osa; udio bez progresije, Pazopanib —+— (N = 155) Medijana 11.1 months; Placebo - - - - - (N = 78) Medijana 2.8 mjeseci; odnos rizika = 0.40, 95 % CI (0.27, 0.60), P < 0.0000001

Grafik 3: Kaplan-Meier kriva vremena bez progresije bolesti za nezavisnu procjenu rezultata kod pacijenata koji su prethodno primali terapiju citokinima (VEG105192)



x osa; mjeseci, y axis; udio bez progresije, Pazopanib —+— (N = 135) Medijana 7.4 mjeseca; Placebo - - - - - (N = 67) Medijana 4.2 mjeseca; odnos rizika = 0.54, 95 % CI (0.35, 0.84), P < 0.001

Za pacijente koji su imali odgovor na terapiju, srednje vrijeme do odgovora je iznosilo 11.9 sedmica, a srednje vrijeme trajanja odgovora na terapiju je iznosilo 58.7 sedmica, po neovisnom ponovnom pregledu (Ponovnom ispitivanju) (VEG105192).

Prema podacima na protokolu finalnih analiza preživljavanja, dobiveni su medijani ukupnog preživljavanja (OS) i iznosili su 22.9 mjeseci i 20.5 mjeseci [HR=0.91 (95% CI: 0.71, 1.16; p=0.224)] za pacijente randomizirane da primaju pazopanib naspram placeba. Rezultati OS-a su predmet potencijalne pristrasnosti jer je 54% pacijenata iz placebo grupe primilo i pazopanib u nastavku ove studije, nakon progresije bolesti. 66% pacijenata iz placebo grupe je nakon studije primilo terapiju, u odnosu na 30% pacijenata iz pazopanib grupe.

Nisu primjećene statistički značajne razlike između tretiranih grupa u kvalitetu života, koristeći EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

U fazi II studije od 225 pacijenta sa lokalnim rekurentnim ili metastatskim karcinomom svijetlih bubrežnih ćelija, objektivna stopa odgovora je iznosila 35 %. Srednje vrijeme trajanja odgovora (stopa odgovora) na terapiju je iznosilo 68 sedmica u neovisnom ponovnom ispitivanju. Srednja vrijednost PFS je iznosila 11.9 mjeseci.

Bezbednost, efikasnost i kvalitet života pazopaniba naspram sunitiniba je procijenjena u randomiziranoj, otvorenoj studiji neinferiornosti Faze III, s paralelnim grupama (VEG108844).

U studiji VEG108844, pacijenti (N=1110) sa lokalizovanim uznapredovalim i/ili metastatskim RCC koji nisu prethodno primali sistemsku terapiju su bili randomizirani da primaju ili pazopanib 800 mg jednom dnevno kontinuirano ili sunitinib 50 mg jednom dnevno u 6-nedeljnom ciklusu doziranja u 4 sedmice liječenja nakon čega su slijedile 2 sedmice bez liječenja.

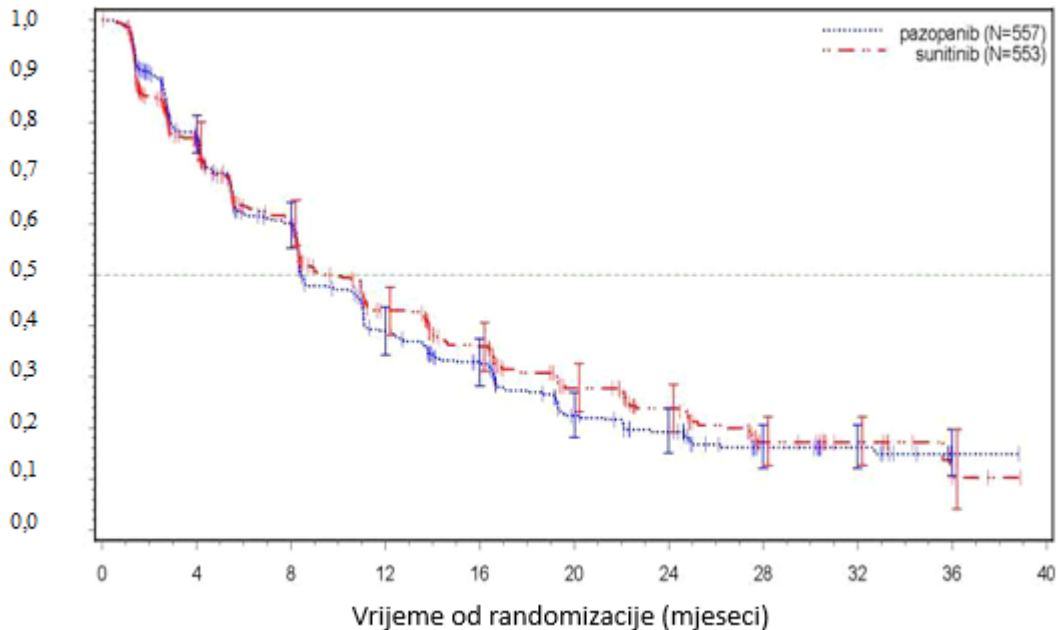
Primarni cilj ove studije je bila procjena i poređenje PFS u pacijenata liječenih sa pazopanibom u odnosu na one koji su liječeni sunitinibom. Demografske karakteristike su bile slične između terapijskih grupa. Karakteristike bolesti na inicijalne dijagnoze i na skriningu su bili u ravnoteži između terapijskih grupa sa većinom pacijenata koji su imali čistu ćelijsku histologiju i Fazu IV bolesti.

Studija VEG108844 je postigla svoj primarni cilj PFS-a i pokazala da pazopanib nije zaostajao za sunitinibom, uz gornju granicu intervala pouzdanosti od 95% CI za omjer rizika (hazard ratio) koji je bio manji nego protokolom određena granica neinferiornosti od 1,25. Rezultati cjelokupne efikasnosti su prikazani u Tabeli 5.

Tabela 5: Rezultati cjelokupne efikasnosti (VEG108844)

| Ishod | Pazopanib N=557 | Sunitinib N = 553 | HR (95% CI) |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------|
| PFS Cjelokupni Medijana (mjeseci) (95 % CI) | 8.4 (8.3, 10.9) | 9.5 (8.3, 11.0) | 1.047 (0.898, 1.220) |
| Cjelokupno preživljavanje Medijana (mjeseci) (95 % CI) | 28.3 (26.0, 35.5) | 29.1 (25.4, 33.1) | 0.915a (0.786, 1.065) |
| HR = hazard ratio (odnos rizika); PFS = progression-free survival; ^a P value = 0.245 (dvostrano) | | | |

Slika 4: Kaplan-Meier kriva za preživljavanje bez progresije (PFS) (na osnovu nezavisne procjene za cjelokupnu populaciju (VEG108844))



Bile su sprovede ne analize PFS podgrupa za 20 demografskih i prognostičkih faktora. Interval pouzdanosti 95% za sve podgrupe uključuje odnos rizika 1. U tri najmanje od ovih 20 subgrupa, tačka procjene odnosa rizika je premašila 1.25, tj. u ispitanika bez prethodne nefrektomije (n=186, HR=1,403, 95% CI (0.955, 2.061)), baseline (osnovica) LDH >1.5 x ULN (n=68, HR=1.72, 95% CI (0.943, 3.139)) i MSKCC: slab rizik (n=119, HR=1.472, 95% CI (0.937, 2.313)).

Sarkom mekih tkiva (STS)

Efikasnost i bezbednost pazopaniba u pacijenata koji boluju od sarkoma mekih tkiva su evaluirane u fazi III pivotalne randomizirane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane multicentrične studije (VEG110727). Ukupno 369 pacijenata sa uznapredovanim sarkomom mekih tkiva je randomizirano kako bi primili pazopanib 800 mg dnevno ili placebo. Važno je napomenuti da su samo pacijenti sa selektivnim histološkim podtipom sarkoma mekih tkiva mogli učestvovati u studiji. Usljed toga, efikasnost i bezbednost primjene pazopaniba može se smatrati utvrđenom samo kod pacijenata sa ovim podtipom sarkoma mekih tkiva, pa bi se i sama upotreba pazopaniba trebala ograničiti na ove podtipove STS-a.

Sljedeće vrste tumora su bile pogodne:

Fibroblastni (fibrosarkom kod odraslih, miksofibrosarkom, sklerozni epiteloidni fibrosarkom, maligni solitarni fibrozni tumori), tzv. fibrohistiocitični (pleomorfni maligni fibrozni histiocitom [MFH], MFH sa gigantskim ćelijama, upalni MFH), leiomiosarkom, maligni glomus tumori, skeletnih mišića (pleomorfni i alveolarni rabdiosarkom), vaskularni (epiteloidni hemangioendoteliom, angiosarkom), neodređena diferencijacija (sinovijalna, epiteloidna, alveolarni meki dio, čiste ćelije, male okrugle dezmodoplastične ćelije, ekstra-renalni rabdoidi, maligni mezenhimom, PECOM, sarkomi intime), maligni tumori ovojnice perifernih živaca, nediferencirani sarkomi mekih tkiva koji nisu ni na koji način specifični i drugi tipovi sarkoma (koji nisu nabrojani kao neprihvatljivi).

Sljedeće vrste tumora nisu bile pogodne:

Adipocitični sarkom (svi podtipovi), svi rabdomiosarkomi koji nisu alveolarni ili pleomorfni, hondrosarkom, osteosarkom, Ewing tumori/Primitivni neuroektodermalni tumori PNET, GIST, dermofibromatozis sarkom protuberans, upalni miofibroblastni sarkom, maligni mezoteliom i mješoviti mezodermalni tumori materice.

Napomena: pacijenti sa adipocitičnim sarkomom su isključeni iz faze III pivotalne studije obzirom da na početku faze II studije (VEG20002) aktivnost (PFS u 12 sedmici) pazopaniba na adipocitične sarkome nije dostigla zadovoljavajuću stopu za dalja klinička testiranja.

Drugi ključni kriteriji VEG110727 su bili: histološki nalaz visokog ili srednjeg stepena malignosti sarkoma mekih tkiva i progresija bolesti unutar 6 mjeseci od terapije za metastaske bolesti, ili pojava recidiva unutar 12 mjeseci od (neo)-/adjuvantne terapije.

98% ispitanika je prethodno primilo doksorubicin, 70% je primilo prethodno ifosfamid, i 65% ispitanika je primilo najmanje tri ili više hemoterapijskih agenasa prije nego su postali deo studije i njenog istaživanja.

Pacijenti su bili podijeljeni po 'performance status' SZO kriterijima (WHO PS) (0 ili 1) na početku ispitivanja i po broju linija prije sistemske terapije za uznapredovane bolesti (0 ili 1 naspram 2+). U svakoj terapijskoj grupi, bio je nešto veći procenat ispitanika u 2+ linijama prije sistemske terapije za uznapredovale bolesti (58% za placebo tretirane i 55% za pazopanib tretirane) u poređenju sa 0 ili 1 linijama prije sistemske terapije (42% za placebo tretirane i 45% za pazopanib tretirane pacijente). Srednje trajanje praćenja pacijenata (definisano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma posljednjeg kontakta ili smrti pacijenta) je bilo slično za obje terapijske grupe (9,36 mjeseci za placebo [raspon 0,69-23,0 mjeseci] i 10,04 mjeseci za pazopanib [raspon 0,2 do 24,3 mjeseci]).

Primarni cilj studije je vrijeme bez progresije bolesti (*Progression-free survival* (PFS) procijenjen nezavisnim radiološkim pregledom); sekundarni ciljevi su se odnosili na sveukupno preživljavanje (OS), ukupni stepen odgovora i trajanje odgovora.

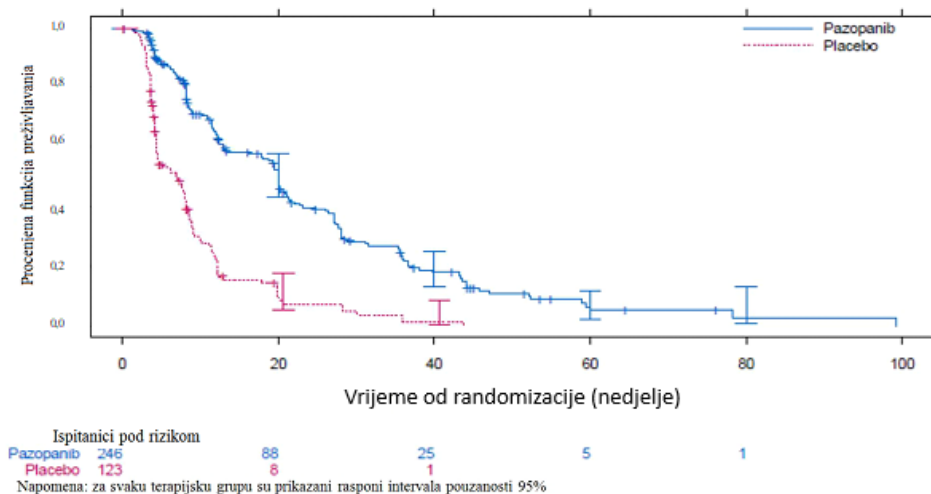
Tabela 6: Sveukupni rezultati djelotvornosti za STS na osnovu nezavisne procjene (VEG110727)

| Ciljevi /Posmatrana grupacija | Pazopanib | Placebo | HR (95 % CI) | P vrijednost (dvostrano) |
|-------------------------------|-----------|---------|-------------------|--------------------------|
| PFS | | | | |
| Ukupni ITT | N = 246 | N = 123 | | |
| Srednja vrijednost (sedmice) | 20.0 | 7.0 | 0.35 (0.26, 0.48) | < 0.001 |
| Leiomyosarkom | N = 109 | N = 49 | | |
| Srednja vrijednost (sedmice) | 20.1 | 8.1 | 0.37 (0.23, 0.60) | < 0.001 |
| Sinovijalni sarkom podgrupe | N = 25 | N = 13 | | |
| Srednja vrijednost (sedmice) | 17.9 | 4.1 | 0.43 (0.19, 0.98) | 0.005 |
| 'Ostali STS' podgrupe | N = 112 | N = 61 | | |
| Srednja vrijednost (sedmice) | 20.1 | 4.3 | 0.39 (0.25, 0.60) | < 0.001 |
| OS | | | | |
| Ukupni ITT | N = 246 | N = 123 | | |
| Srednja vrijednost (mjeseci) | 12.6 | 10.7 | 0.87 (0.67, 1.12) | 0.256 |

| | | | | |
|--|-----------------------------------|----------------|-------------------|-------|
| Leiomyosarkom* Srednja vrijednost (mjeseci) | N = 109 16.7 | N = 49 14.1 | 0.84 (0.56, 1.26) | 0.363 |
| Sinovijalni sarkom podtipovi* Srednja vrijednost (mjeseci) | N = 25 8.7 | N = 13 21.6 | 1.62 (0.79, 3.33) | 0.115 |
| 'Ostale STS' podgrupe * Srednja vrijednost (mjeseci) | N = 112 10.3 | N = 61 9.5 | 0.84 (0.59, 1.21) | 0.325 |
| Stepen odgovora (CR+PR) % (95 % CI) Trajanje odgovora Srednja vrijednost (sedmice) (95 % CI) | 4 (2.3, 7.9) 38.9 (16.7, 40.0) | 0 (0.0, 3.0) | | |
| HR = hazard ratio - odnos rizika ITT = intent to treat - namjera liječenja; PFS = progression free survival - preživljavanje bez progresije; CR = complete response - kompletan odgovor; PR = partial response - djelimičan odgovor. OS = overall survival - sveukupno preživljavanje * Ukupno preživljavanje za navedene STS histološke podtipove (leiomyosarkom, sinovijalni sarkom i "ostale" STS) bi se trebalo interpretirati sa oprezom zbog malog broja ispitanika i širokih intervala povjerljivosti (Confidence Interval). | | | | |

Sličan napredak u PFS baziran na procjeni istraživača je zabilježen u pazopanib grupi u poređenju sa placebo grupom (u cjelokupnoj ITT populaciji HR: 0.39; 95 % CI, 0.30 to 0.52, p < 0.001).

Grafik 5: Kaplan-Meier kriva za preživljavanje bez progresije (*Progression-Free Survival*) u STS na osnovu nezavisne procjene za cjelokupnu populaciju (VEG110727)



Nije bilo značajne razlike u OS između dvije tretirane grupe na završnim OS analizama izvođene nakon 76% (280/369) događaja koji su zabilježeni (HR 0.87, 95% CI 0.67, 1.12 p=0.256).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje faze I (ADVL0815) pazopaniba provedeno je kod 44 pedijatrijska pacijenta s raznim recidivirajućim ili refraktornim solidnim tumorima. Primarna mjera ishoda bila je ispitati najveću podnošljivu dozu, bezbednosni profil i farmakokinetičke karakteristike pazopaniba kod djece. Medijan trajanja izloženosti u ovom ispitivanju bio je 3 mjeseca (1-23 mjeseca).

Ispitivanje faze II (PZP034X2203) pazopaniba provedeno je kod 57 pedijatrijskih pacijenata s refraktornim solidnim tumorima uključujući rabdomiosarkom (n=12), sarkome mekih tkiva koji nisu rabdomiosarkom (n=11), Ewingov sarkom/pPNET (n=10), osteosarkom (n=10), neuroblastom (n=8) i hepatoblastom (n=6). Ispitivanje je bilo monoterapijsko, nekontrolirano, otvoreno ispitivanje utvrđivanja terapijske aktivnosti pazopaniba kod djece i adolescenata u dobi od 1 do <18 godina. Pazopanib je primijenjen dnevno u obliku tablete pri dozi od 450 mg/m²/doza ili u obliku oralne suspenzije pri 225 mg/m²/doza. Najveća dozvoljena dnevna doza bila je 800 mg za tablete i 400 mg za oralnu suspenziju. Medijan trajanja izloženosti bio je 1,8 mjeseci (1 dan-29 mjeseci).

Rezultati ovog ispitivanja nisu pokazali nikakvu značajnu antitumorsku aktivnost u navedenoj pedijatrijskoj populaciji. Pazopanib se stoga ne preporučuje za liječenje ovih tumora u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Evropska agencija za lijekove (EMA) je izuzela obavezu da se dostave rezultati studije sa lijekom Libradone u svim podgrupama pedijatrijske populacije u liječenju karcinoma bubrega i karcinoma renalne zdjelice (isključujući nefroblastom, nefroblastomatosi, sarkom svijetlih ćelija, mezoblastični nefrom, renalni medularni karcinom i rabdoidni tumor bubrega) (vidjeti odjeljak 4.2. za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Nakon oralne primjene pojedinačne doze pazopaniba od 800 mg za pacijente sa solidnim tumorima, maksimalna plazmatska koncentracija (C_{max}) od približno 19 ± 13 µg/ml je postignuta nakon medijana od 3,5 sata (raspon 1.0-11.9sati), a postignut je AUC od približno 650 ± 500 µgh/ml. Dnevno doziranje rezultira povećanjem AUC_{0-T}. Od 1.23 do 4-puta.

Nije bilo konzistentnih povećanja AUC ili C_{max} u dozama pazopaniba iznad 800 mg.

Sistemska izloženost pazopanibu se povećava ukoliko se lijek uzima sa hranom. Upotreba pazopaniba uz visoko masni ili nisko masni obrok rezultira približno dvostrukim povećanjem AUC i C_{max}. Zbog toga, pazopanib se treba uzimati najmanje 2 sata nakon jela ili jedan sat prije jela (vidjeti odjeljak 4.2).

Upotreba pazopaniba od 400 mg u obliku izmrvljene tablete je povećala AUC(0-72) za 46 % i C_{max} za približno 2 puta i smanjila t_{max} za približno 2 sata u poređenju sa primjenom cijele tablete. Ovi rezultati ukazuju da upotreba izmrvljenih tableta pazopaniba povećava bioraspoloživost i oralnu apsorpciju u odnosu na primjenu cijele tablete (vidjeti odjeljak 4.2).

Distribucija

Vezivanje pazopaniba za humani plazma protein *in vivo* je bilo veći od 99 % bez ovisnosti o koncentraciji u rasponu od 10-100 µg/ml. *In vitro* studije navode da je pazopanib supstrat za P-gp i BCRP.

Biotransformacija

Rezultati *in vitro* studije dokazuju da je metabolizam pazopaniba posredovan primarno sa CYP3A4, sa manjim doprinosom CYP1A2 i CYP2C8. Postoje četiri osnovna metabolita pazopaniba sa samo 6 % izloženosti u plazmi. Ostatak čini nepromijenjen pazopanib. Jedan od ovih metabolita inhibira proliferaciju VEGF-stimulisane humane pupčane ćelije venskog endotela sa sličnom potentnosti kao i pazopanib, dok

su drugi 10 - 20 puta manje aktivni. Zbog toga se aktivnost pazopaniba uglavnom zasniva na djelovanju nemetabolizirane forme lijeka.

Eliminacija

Pazopanib se sporo eliminiše sa poluživotom od 30.9 sati nakon primjene preporučene doze od 800 mg. Primarna eliminacija je putem fecesa. Na renalnu eliminaciju otpada < 4 % od primjenjene doze.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Rezultati pokazuju da se manje od 4% doze oralno primjenjenog pazopaniba izlučuje putem urina u obliku pazopaniba i njegovih metabolita. Rezultati populacijskog farmakokinetičkog modelovanja (podaci od subjekata sa početnim CLCR vrijednostima u rasponu od 30.8 ml/min do 150 ml/min) ukazuju da je slaba vjerovatnoća da oštećenje bubrega ima klinički značajne efekte na farmakokinetiku pazopaniba, s obzirom na nisku renalnu ekskreciju pazopaniba i metabolita. Nije potrebno smanjivati dozu ukoliko su vrijednosti klirensa kreatinina iznad 30 ml/min. Oprez se savjetuje pri padu klirensa kreatinina na vrijednosti ispod 30 ml/min, budući da nema dovoljno podataka o liječenju ovakvih pacijenata pazopanibom (vidjeti odjeljak 4.2).

Oštećenje jetre

Blago

Srednje vrijednosti u stanju ravnoteže C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ kod pacijenata sa blagim oštećenjem parametara jetre (definisano kao ili normalan bilirubin i bilo koji stepen povećanja ALT vrijednosti ili povećanje bilirubina do 1.5 x ULN bez obzira na ALT vrijednosti) nakon primjene 800 mg pazopaniba, jednom dnevno su slične srednjim vrijednostima navedenih parametara kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre (vidjeti Tabelu 7). Doza od 800 mg jednom dnevno je preporučena doza za pacijente sa blagim odstupanjima serumskih testova jetre (vidjeti odjeljak 4.2).

Umjereno

Maksimalna podnošljiva doza pazopaniba kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre (definisano kao povišenje bilirubina >1,5 x do 3 x ULN bez obzira na vrijednost ALT) je bila 200 mg jednom dnevno. Srednje vrijednosti u stanju ravnoteže C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ nakon primjene 200 mg pazopaniba jednom dnevno kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem jetre su bile približno 44% i 39% od odgovarajućih srednjih vrijednosti nakon primjene 800 mg jednom dnevno kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, respektivno (vidjeti Tabelu 7).

Na osnovu podataka o sigurnosti i podnošljivosti kod pacijenata sa umjerenim jetrenim oštećenjem, dozu pazopaniba treba smanjiti na 200 mg jednom dnevno (vidjeti odjeljak 4.2).

Teško

Srednje vrijednosti u stanju ravnoteže C_{max} i $AUC_{(0-24)}$ nakon primjene 200 mg pazopaniba jednom dnevno kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem jetre su bile približno 18% i 15% od odgovarajućih srednjih vrijednosti nakon primjene 800 mg jednom dnevno kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre. Na osnovu smanjene izloženosti i ograničenoj rezervi jetre, pazopanib se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (definisano kao ukupni bilirubin >3 x ULN bez obzira na ALT vrijednosti) (vidjeti odjeljak 4.2).

Tabela 7: Srednje vrijednosti u stanju ravnoteže farmakokinetike pazopaniba mjerene u pacijenata sa oštećenjem jetre

| Grupa | Ispitivana doza | C_{max} (µg/ml) | AUC (0-24) (µg x hr/ml) | Preporučena doza |
|-------------------------|-----------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| Normalna funkcija jetre | 800 mg jednom | 52.0 (17.1-85.7) | 888.2 (345.5-1482) | 800 mg jednom dnevno |

| | | | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| | dnevno | | | |
| Blago oštećenje jetre | 800 mg jednom dnevno | 33.5 (11.3-104.2) | 774.2 (214.7-2034.4) | 800 mg jednom dnevno |
| Umjereno oštećenje jetre | 200 mg jednom dnevno | 22.2 (4.2-32.9) | 256.8 (65.7-487.7) | 200 mg jednom dnevno |
| Teško oštećenje jetre | 200 mg jednom dnevno | 9.4 (2.4-24.3) | 130.6 (46.9-473.2) | Ne preporučuje se |

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene pazopaniba u dozi od 225 mg/m² (u obliku oralne suspenzije) kod pedijatrijskih pacijenata, farmakokinetički parametri (C_{max}, T_{max} i AUC) bili su slični onim prethodno prijavljenim kod odraslih pacijenata liječenih s 800 mg pazopaniba. Rezultati ne ukazuju na značajnu razliku u klirensu pazopaniba, normalizirano tjelesnom površinom, između djece i odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Preklinički podaci o bezbednosti primjene su ispitivani na miševima, štakorima, zečevima i majmunima. U studijama sa ponavljanim dozama kod glodavaca, efekti na različita tkiva (kosti, zubi, nokti, reproduktivni organi, hematopoetsko tkivo, bubrezi i pankreas) su bili povezani sa farmakologijom VEGFR inhibicije i/ili prekid VEGF signalnih puteva sa pojavom najvećeg efekta sa plazmatskom izloženosti nižom od onih posmatranih u kliničkim studijama. Od ostalih zapaženi su efekti, gubitka tjelesne težine, dijareja, te smrtnost koja je uzrokovana lokalnim gastrointestinalnim efektima, kao posljedica visoke lokalne mukozne izloženosti lijeku (majmuni) ili farmakološkim efektima lijeka (glodavci). Proliferativne hepatičke lezije (eozinofilna žarišta ili adenom) su primjećeni kod ženke miša pri izloženosti 2.5 puta humane izloženosti baziranoj na AUC.

U juvenilnim toksikološkim studijama, prilikom kojih se mladuncima pacova u periodu dojenja daje terapija od 9. dana poslije porođaja do 14. dana nakon porođaja, pazopanib uzrokuje smrtnosti i abnormalan rast/sazrijevanje organa bubrega, pluća, jetre i srca, pri dozi od otprilike 0,1 puta kliničkog izlaganja odraslih ljudi zasnovano na podacima dobivenim iz AUC. Kada se pacovima nakon završetka perioda dojenja davao lijek od 21. dana nakon rođenja do 62. dana nakon rođenja, toksikološki nalazi su bili slični onima kod odraslih štakora pri uporedivim izlaganjima. Ljudska pedijatrijska populacija ima povećan rizik za nastanak efekata na kostima i zubima u odnosu na odrasle, obzirom da ove promjene uključujući inhibiciju rasta (smanjeni udovi), lomljive kosti i preoblikovanje zuba, bili prisutni kod maldih pacova pri dozi ≥10 mg/kg/danu (što je otprilike jednako 0,1-0,2 puta kliničkom izlaganju bazirano na AUC odraslih ljudi) (vidjeti odjeljak 4.4).

Plodnost, reproduktivni i teratogeni efekti

Pazopanib je pokazao embriotoksičnost i teratogenost kod primjene na štakorima i zečevima pri izloženosti od 300-struko nižoj od humane izloženosti lijeku (bazirano na AUC). Prpratni efekti su uključili smanjenu plodnost kod ženki, povećali pre- i post-implantacijski gubitak, ranu resorpciju, letalitet embrija, smanjenu težinu fetusa, i kardiovaskularne malformacije. Smanjenje žutog tijela i povećanje pojave cista i atrofija ovarija je takođe primijećeno kod glodavaca. U posmatranju muške fertilitnosti kod štakora, nije bilo uticaja na parenje i fertilitnost, ali smanjena težina testisa i epididimisa je primijećena sa popratnom redukcijom u produkciji spermija, motilitetu sperme i epididimalna i testikularna koncentracija sperme je posmatrana pri izloženosti 0.3 puta u odnosu na humanu izloženost prema AUC.

Genotoksičnost

Pazopanib nije uzrokovao oštećenje gena pri testiranju genotoksičnim testovima (Amesov test, test hromosomskih aberacija u humanim perifernim limfocitima i *in vivo* mikronukleusima štakora). Sintetski intermedijarni proizvod u proizvodnji pazopaniba, koji je takođe sadržan u finalnoj supstanci u malim količinama, nije pokazao mutagenost u Amesovom testu, ali je genotoksičnost pokazana testovima na mišjim limfocitima i *in vivo* mikronuklearnim testovima na miševima.

Kancerogenost

U dvogodišnjim ispitivanjima kancerogenosti pazopaniba zabilježen je povećan broj adenoma jetre u miševa i adenokarcinoma duodenuma u štakora. Na osnovu specifične patogeneze u glodavaca i mehanizma ovih nalaza, ne smatra se da predstavljaju povećani rizik kancerogenosti za pacijente koji uzimaju pazopanib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Liburadone 200 mg

Jezgro tablete:

Magnezijum stearat;

Celuloza, mikrokristalna;

Povidon (K30);

Natrijum skrobglikolat (tip A).

Film obloga:

Hipromeloza;

Makrogol 400;

Polisorbat 80;

Titan dioksid (E171);

Gvožđe(III) oksid, crveni (E172).

Liburadone 400 mg

Jezgro tablete:

Magnezijum stearat;

Celuloza, mikrokristalna;

Povidon (K30);

Natrijum skrobglikolat (tip A).

Film obloga:

Hipromeloza;
Makrogol 400;
Polisorbat 80;
Titan dioksid (E171).
Gvožđe(III) oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Neprijemljivo.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanje

Liburadone, 200 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je neprovidna, bijela HDPE bočica sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu sa 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za pacijenta.

Liburadone, 400 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je neprovidna, bijela HDPE bočica sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu sa 60 film tableta.

Spoljašnje pakovanje lijeka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za odlaganje neiskorištenog lijeka

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU/Rp- Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

PROIZVOĐAČ (Administrativno sjedište):

Pharmacare Premium Ltd.

HHF003 Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia, BBG 3000, Malta

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Pharmacare Premium Ltd.

HHF003 Hal Far Industrial Estate, Birzebbugia, BBG 3000, Malta

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rhei Life d.o.o. Bijeljina

Karađorđeva 24, lokal 2,

76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Liburadone, 200 mg/1 film tableta, film tableta, 30 film tableta (HPDE bočica sa polipropilenskim bijelim sigurnosnim zatvaračem): 04-07.3-1-6484/23 od 16.10.2024. godine.

Liburadone, 400 mg/1 film tableta, film tableta, 60 film tableta (HPDE bočica sa polipropilenskim bijelim sigurnosnim zatvaračem): 04-07.3-1-6485/23 od 16.10.2024. godine.