REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pazopanib Teva 200 mg comprimate filmate
Pazopanib Teva 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Pazopanib Teva 200 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine clorhidrat de pazopanib echivalent la pazopanib 200 mg.

Pazopanib Teva 400 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine clorhidrat de pazopanib echivalent la pazopanib 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Pazopanib Teva 200 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat de forma unei capsule, de culoare roz, marcat cu „200” pe o faţă, cu dimensiunile 14,3 mm x 5,7 mm.

Pazopanib Teva 400 mg comprimate filmate:
Comprimat filmat de forma unei capsule, de culoare albă, marcat cu „400” pe o faţă, cu dimensiuni de aproximativ 18,0 mm x 7,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Carcinom cu celule renale (CCR)
Pazopanib Teva este indicat la adulţi ca primă linie de tratament în carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat şi la pacienţii la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.

Sarcom de ţesuturi moi (SŢM)
Pazopanib Teva este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu subtipuri selectate de sarcom de ţesuturi moi (SŢM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Eficacitatea şi siguranţa au fost stabilite doar pentru anumite subtipuri histologice tumorale de SŢM (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze şi mod de administrare

Tratamentul cu Pazopanib Teva trebuie iniţiat doar de către medici cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Adulţi
Doza recomandată de pazopanib pentru tratamentul CCR şi SŢM este de 800 mg o dată pe zi.

Modificări ale dozei
Modificarea dozei (scădere sau creștere) se face progresiv, cu reduceri sau creşteri de câte 200 mg în funcţie de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacţiile adverse. Doza de pazopanib nu trebuie să depăşească 800 mg.

Copii şi adolescenţi
Pazopanib nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, din cauza preocupărilor referitoare la siguranţa legată de dezvoltarea şi maturarea organelor (vezi pct. 4.4 şi 5.3).

Siguranţa şi eficacitatea pazopanib la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 2 şi 18 ani nu au fost încă stabilite.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Vârstnici
Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste. În general, în studiile cu pazopanib efectuate la pacienţi cu CCR nu au fost observate diferenţe semnificative clinic privind siguranţa administrării pazopanib la pacienţii cu vârsta de cel puţin 65 de ani comparativ cu pacienţii mai tineri. Din experienţa clinică nu s-au identificat diferenţe între răspunsurile pacienţilor vârstnici şi ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienţi mai vârstnici.

Insuficienţă renală
Este puţin probabil ca insuficienţa renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib, dată fiind excreţia renală redusă a pazopanib şi a metaboliţilor acestuia (vezi pct. 5.2). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu clearance al creatininei peste 30 ml/minut. Se recomandă precauţie la pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/minut, întrucât nu există experienţă privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienţi.

Insuficienţă hepatică
Recomandările de dozaj la pacienţii cu insuficienţă hepatică se bazează pe studiile de farmacocinetică pentru pazopanib la pacienţii cu diferite grade de insuficienţă hepatică (vezi pct. 5.2). Înaintea şi în timpul tratamentului cu pazopanib, toţi pacienţii trebuie să efectueze teste pentru funcţia hepatică pentru a determina dacă prezintă insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4). Administrarea pazopanib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată trebuie făcută cu precauţie şi sub monitorizarea atentă a tolerabilităţii. 800 mg pazopanib administrat o dată pe zi este doza recomandată la pacienţii cu modificări uşoare ale testelor serice hepatice (definite fie ca valori normale ale bilirubinei şi orice creştere a valorilor alaninaminotransferazei (ALT), fie ca o creştere a valorilor bilirubinei (>35% pentru bilirubina directă) de până la 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSN) independent de valorile ALT). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a bilirubinei >1,5 până la 3 x LSN independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Pazopanib nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT).
Vezi pct. 4.4 pentru monitorizarea hepatică şi modificarea dozelor la pacienţii cu hepatotoxicitate indusă de medicament.

Mod de administrare
Pazopanib Teva este pentru administrare orală. Acesta trebuie administrat fără alimente, cu cel puţin o oră înainte de masă sau la cel puţin două ore după masă (vezi pct. 5.2). Comprimatele filmate trebuie înghiţite întregi, cu apă, şi nu trebuie sfărâmate sau mestecate (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

În cursul administrării pazopanib au fost raportate cazuri de insuficienţă hepatică (incluzând decese). Administrarea pazopanib la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată se va face cu precauţie şi sub monitorizare atentă. 800 mg pazopanib administrat o dată pe zi este doza recomandată la pacienţii cu modificări uşoare ale testelor serice hepatice (fie valori normale ale bilirubinei şi orice creştere a valorilor ALT, fie o creştere a valorilor bilirubinei de până la 1,5 x LSN indiferent de valorile ALT). La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (creştere a valorilor bilirubinei >1,5 până la 3 x LSN indiferent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2 şi 5.2). Pazopanib nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT) (vezi pct. 4.2 şi 5.2). Deşi foarte variabilă, expunerea la o doză de 200 mg este redusă semnificativ la aceşti pacienţi cu valori considerate insuficiente pentru a obţine un efect relevant din punct de vedere clinic.

În studiile clinice cu pazopanib, au fost observate creşteri ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT, aspartataminotransferaza [AST]) şi ale bilirubinemiei (vezi pct. 4.8). În majoritatea cazurilor, au fost raportate creşteri izolate ale valorilor serice ale ALT şi AST, care nu au fost însoţite de creşteri concomitente ale concentraţiilor plasmatice ale fosfatazei alcaline sau bilirubinei. Pacienţii cu vârsta peste 60 de ani pot prezenta un risc mai mare de creştere a valorilor ALT moderată (>3 x LSN) până la severă (>8 x LSN). Pacienţii care sunt purtători de alele HLA-B*57:01 prezintă, de asemenea, un risc crescut de creştere a valorilor ALT în asociere cu administrarea pazopanib. Trebuie monitorizată funcţia hepatică la toţi pacienţii cărora li s-a administrat pazopanib, indiferent de genotip sau vârstă (vezi pct. 5.1).

Trebuie efectuate teste serice hepatice înaintea iniţierii tratamentului cu pazopanib şi la săptămânile 3, 5, 7 si 9, ulterior, la luna a 3-a și luna a 4-a, cu analize suplimentare conform indicaţiilor clinice. Testarea periodică trebuie continuată şi după luna a 4-a.

Vezi tabelul 1 pentru recomandări cu privire la modificarea dozelor la pacienţii cu valori iniţiale ale bilirubinei totale ≤1,5 x LSN şi cu AST şi ALT ≤2 x LSN.

Tabelul 1 Modificarea dozei în cazul hepatotoxicităţii induse de medicament

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 şi 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiţia monitorizării săptămânale a funcţiei hepatice, până când transaminazele revin la valori de Gradul I sau la valorile iniţiale.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor >8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de Gradul I sau la valorile iniţiale. Dacă se consideră că beneficiul potenţial al reiniţierii tratamentului cu pazopanib depăşeşte riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică de 400 mg zilnic și se vor efectua teste hepatice plasmatice săptămânale, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creşteri ale valorilor plasmatice ale

	transaminazelor >3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creşterea valorilor serice ale transaminazelor >3 x LSN concomitent cu creşterea bilirubinemiei >2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi până când revin la valori de Gradul I sau la valorile iniţiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienţi cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) uşoară. În cazul pacienţilor care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă uşoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, şi creştere a ALT >3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creşterilor izolate ale ALT.

Utilizarea concomitentă a pazopanib cu simvastatină măreşte riscul de creştere a valorilor serice ale ALT (vezi pct. 4.5) şi trebuie efectuată cu precauţie şi monitorizată strict.

Hipertensiune arterială

În studiile clinice cu pazopanib, au apărut cazuri de hipertensiune arterială incluzând episoade hipertensive simptomatice recent diagnosticate (crize hipertensive). Tensiunea arterială trebuie să fie bine controlată înainte de iniţierea tratamentului cu pazopanib. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru hipertensiune arterială în scurt timp după începerea tratamentului (nu mai mult de o saptămână după începerea tratamentului cu pazopanib) şi frecvent ulterior, pentru a se asigura controlul tensiunii arteriale. Valori crescute ale tensiunii arteriale (tensiune sistolică ≥150 mm Hg sau tensiune diastolică ≥100 mm Hg) au apărut precoce în cursul tratamentului (aproximativ 40% dintre cazuri au apărut până la ziua 9 şi aproximativ 90% dintre cazuri au apărut în primele 18 săptămâni). Tensiunea arterială trebuie monitorizată şi controlată cu promptitudine, utilizând o combinaţie care constă din administrarea unei terapii antihipertensive şi o modificare a dozei de pazopanib (întrerupere şi reiniţiere la o doză mai mică, pe baza evaluării clinice) (vezi pct. 4.2 şi 4.8). Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt dacă există semne care indică o criză hipertensivă arterială sau dacă hipertensiunea arterială este severă şi persistă în pofida terapiei antihipertensive şi a scăderii dozei de pazopanib.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)/Sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile (SLPR)

SEPR/SLPR a fost raportat în asociere cu administrarea de pazopanib. SEPR/SLPR se poate manifesta prin cefalee, hipertensiune arterială, convulsii, letargie, confuzie, cecitate şi alte tulburări de vedere şi neurologice şi poate fi letal. Pacienţii care dezvoltă SEPR/SLPR trebuie să oprească definitiv tratamentul cu pazopanib.

Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită

BPI, care poate fi letală, a fost raportată în asociere cu pazopanib (vezi pct. 4.8). Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru simptome pulmonare care indică BPI/pneumonită şi în cazul dezvoltării BPI sau a pneumonitei, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt.

Disfuncţie cardiacă/Insuficienţă cardiacă

Înaintea începerii tratamentului cu pazopanib la pacienţii cu disfuncţie cardiacă pre-existentă, trebuie luate în considerare riscurile şi beneficiile utilizării pazopanib. Nu au fost studiate siguranţa şi farmacocinetica pazopanib la pacienţii cu insuficienţă cardiacă moderată până la severă sau la cei cu o valoare a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) mai mică decât valoarea normală.

În studiile clinice efectuate cu pazopanib, au apărut evenimente de disfuncţie cardiacă, cum sunt insuficienţa cardiacă congestivă şi scăderea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) (vezi pct. 4.8). Într-un studiu clinic randomizat care a comparat pazopanib şi sunitinib în CCR (VEG108844), subiecţilor li s-a determinat FEVS la intrarea în studiu şi ulterior acestuia. Disfuncţia cardiacă a apărut la 13% (47/362) din subiecţii din braţul cu pazopanib comparativ cu 11% (42/369) din subiecţii din

braţul cu sunitinib. Insuficienţa cardiacă congestivă a fost observată la 0,5% dintre subiecţii din fiecare braţ de tratament. Insuficienţa cardiacă congestivă a fost raportată la 3 pacienţi din 240 (1%) în studiul SŢM de fază III VEG110727. La pacienţii la care s-au făcut determinări ale FEVS după evaluarea valorii iniţiale şi ulterior acestuia au fost observate scăderi ale FEVS la 11% (15/140) în grupul cu administrare de pazopanib, comparativ cu 3% (1/39) în grupul cu administrare de placebo.

Factori de risc
Treisprezece din cei 15 pacienţi din grupul cu pazopanib, incluşi în studiul SŢM de fază III, au avut hipertensiune arterială simultană care ar fi putut agrava disfuncţia cardiacă la pacienţii care prezentau risc prin creşterea postsarcinii cardiace. La 99% dintre pacienţii înrolaţi în studiul SŢM de fază III (243/246), incluzând cei 15 subiecţi, s-a administrat antraciclină. Administrarea anterioară de antraciclină poate fi un factor de risc pentru disfuncţia cardiacă.

Rezultat
Patru din cei 15 pacienţi au prezentat recuperare totală (în limita a 5% din valoarea iniţială) şi 5 pacienţi au prezentat recuperare parţială (în limitele normale, dar >5% sub valoarea iniţială). Un pacient nu a recuperat, iar pentru ceilalţi 5 pacienţi nu au fost disponibile datele ulterioare.

Tratament
La pacienţii cu scădere semnificativă a FEVS, oprirea administrării de pazopanib şi/sau scăderea dozei trebuie realizate în asociere cu administrea tratamentului pentru hipertensiune arterială (dacă este prezentă, a se consulta secţiunea de mai sus referitoare la avertismentul legat de hipertensiune arterială), conform indicaţiilor clinice.

Pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi pentru semnele clinice sau simptomele de insuficienţă cardiacă congestivă. La pacienţii cu risc de disfuncţie cardiacă se recomandă evaluarea iniţială şi periodică a FEVS.

Prelungire a intervalului QT şi torsada vârfurilor

În studiile clinice cu pazopanib, au apărut cazuri de prelungire a intervalului QT şi torsadă a vârfurilor (vezi pct. 4.8). Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă la pacienţii cu interval QT prelungit preexistent, la pacienţii care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT, precum şi la pacienţii cu boală cardiacă relevantă, preexistentă. La iniţierea tratamentului cu pazopanib şi periodic după aceea se recomandă monitorizarea electrocardiogramelor şi menţinerea concentraţiilor plasmatice ale electroliţilor (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele valorilor normale.

Evenimente trombotice arteriale

În studiile clinice cu pazopanib, au fost observate cazuri de infarct miocardic, ischemie miocardică, accident vascular cerebral ischemic şi accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu (vezi pct. 4.8). Au fost observate evenimente letale. Pazopanib trebuie administrat cu prudenţă pacienţilor care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice. Pazopanib nu a fost studiat la pacienţi care au avut un eveniment în ultimele 6 luni. Decizia terapeutică trebuie stabilită în funcţie de evaluarea raportului beneficiu/risc al fiecărui pacient.

Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice efectuate cu pazopanib, au apărut evenimente tromboembolice venoase, incluzând tromboză venoasă şi embolie pulmonară letală. Deşi au fost observate în ambele studii la pacienţi cu CCR şi SŢM , incidenţa acestora a fost mai mare în populaţia de pacienţi cu SŢM (5%) decât în populaţia de pacienţi cu CCR (2%).

Microangiopatie trombotică (MAT)

Microangiopatia trombotică (MAT) a fost raportată în studiile clinice efectuate cu pazopanib administrat în monoterapie, în asociere cu bevacizumab şi în asociere cu topotecan (vezi pct. 4.8). Pacienţii care dezvoltă MAT trebuie să oprească definitiv tratamentul cu pazopanib. S-a observat anularea efectelor MAT după oprirea tratamentului. Pazopanib nu este indicat pentru utilizare în asociere cu alte medicamente.

Evenimente hemoragice

În studiile clinice cu pazopanib au fost raportate evenimente hemoragice (vezi pct. 4.8). Au apărut evenimente hemoragice letale. Pazopanib nu a fost studiat la pacienţii care au antecedente de hemoptizie, hemoragie cerebrală sau hemoragie gastrointestinală (GI) semnificativă din punct de vedere clinic, în ultimele 6 luni. Pazopanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu risc de hemoragie semnificativ crescut.

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii VEGF la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării pazopanib, acest risc trebuie luat în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Perforaţii şi fistule gastrointestinale (GI)

În studiile clinice cu pazopanib, au existat cazuri de perforaţii sau fistule GI (vezi pct. 4.8). Au apărut evenimente de perforaţii letale. Pazopanib trebuie utilizat cu prudenţă la pacienţii cu risc de perforaţii sau fistule GI.

Vindecare a leziunilor

Nu s-au realizat studii formale privind efectul pazopanib asupra vindecării leziunilor. Întrucât inhibitorii factorului de creştere a endoteliului vascular (VEGF) pot afecta procesul de vindecare a leziunilor, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puţin 7 zile înaintea unei intervenţii chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenţia chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor. Pazopanib trebuie întrerupt la pacienţii cu plăgi dehiscente

Hipotiroidism

În studiile clinice cu pazopanib, au existat cazuri de hipotiroidism (vezi pct. 4.8). Se recomandă efectuarea unor teste de laborator ale funcţiei tiroidiene înainte de iniţierea tratamentului, iar pacienţii cu hipotiroidism trebuie trataţi conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib. În cursul tratamentului cu pazopanib, toţi pacienţii trebuie supravegheaţi atent, în vederea depistării semnelor şi simptomelor de disfuncţie tiroidiană. Se recomandă monitorizarea paraclinică periodică a funcţiei tiroidiene şi abordarea unor măsuri terapeutice, în conformitate cu practicile medicale standard.

Proteinurie
În studiile clinice cu pazopanib, au fost raportate cazuri de proteinurie. Se recomandă efectuarea sumarului de urină, la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, iar pacienţii trebuie monitorizaţi pentru a depista agravarea proteinuriei. Pazopanib trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă sindrom nefrotic.

Sindromul lizei tumorale (SLT)

Apariția SLT, inclusiv SLT letal, a fost asociată cu utilizarea pazopanib (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă risc crescut de apariție a SLT sunt cei cu tumori cu creștere rapidă, încărcătură tumorală mare, disfuncție renală sau deshidratare. Înainte de inițierea tratamentului cu pazopanib, trebuie avute în vedere măsuri preventive, cum sunt tratarea hiperuricemiei și hidratarea intravenoasă. Pacienții care prezintă risc trebuie atent monitorizați și tratați conform indicațiilor clinice.

Pneumotorax
În studiile clinice efectuate cu pazopanib în sarcomul de ţesuturi moi în stadiu avansat, au apărut evenimente de pneumotorax (vezi pct. 4.8). Pacienţii aflaţi în tratament cu pazopanib trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne şi simptome de pneumotorax.

Copii şi adolescenţi

Din cauza faptului că mecanismul de acţiune al pazopanib poate afecta sever dezvoltarea şi maturarea organelor în timpul dezvoltării imediat postnatale la rozătoare (vezi pct. 5.3), pazopanib nu trebuie administrat la pacienţii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Infecţii

Au fost raportate cazuri de infecţii grave (însoţite sau nu de neutropenie), în unele cazuri cu efect letal.

Asociere cu alte terapii anti-neoplazice sistemice

Studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib în asociere cu un număr de alte terapii antineoplazice (inclusiv, de exemplu, pemetrexed, lapatinib sau pembrolizumab) au fost finalizate precoce din cauza îngrijorărilor legate de toxicitate crescută şi/sau mortalitate şi nu a fost stabilită o asociere de doze sigură şi eficace în cadrul acestor scheme terapeutice.

Sarcină

Studiile pre-clinice efectuate la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Dacă pazopanib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce i se administrează tratament cu pazopanib, trebuie explicat pacientei riscul potenţial asupra fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive sigure în timpul tratamentului cu pazopanib (vezi pct. 4.6).

Interacţiuni
Tratamentul concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, ai glicoproteinei P (P-gp) sau ai proteinei de rezistenţă la cancerul de sân (BCRP) trebuie evitat, din cauza riscului de expunere crescută la pazopanib (vezi pct. 4.5). În cazul administrării concomitente, se va lua în considerare alegerea unor medicamente alternative, fără sau cu potenţial minim de inhibare a CYP3A4, P-gp sau BCRP.

Tratamentul concomitent cu inductori ai CYP3A4 trebuie evitat, din cauza riscului de expunere scăzută la pazopanib (vezi pct. 4.5).

Au fost observate cazuri de hiperglicemie în timpul tratamentului concomitent cu ketoconazol.

Administrarea concomitentă de pazopanib şi substrate pentru uridin difosfat glucuronil-transferaza 1A1 (UGT1A1) (de exemplu irinotecan) se va realiza cu prudenţă, întrucât pazopanib este un inhibitor al UGT1A1 (vezi pct. 4.5).

Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib (vezi pct. 4.5).

Excipienţi

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Efectele altor medicamente asupra pazopanib

Studiile *in vitro* au sugerat că metabolizarea pe calea oxidativă a pazopanib la nivelul microzomilor hepatici umani este mediată în principal de CYP3A4, contribuţiile CYP1A2 şi CYP2C8 fiind minore. Drept urmare, inhibitorii şi inductorii CYP3A4 pot influenţa metabolizarea pazopanib.

Inhibitorii CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib este un substrat pentru CYP3A4, P-gp şi BCRP.

Administrarea concomitentă a pazopanib (400 mg administrat în doză unică zilnică) cu un inhibitor puternic al CYP3A4 şi P-gp, şi anume ketoconazol (400 mg administrat în doză unică zilnică) timp de 5 zile consecutive, a determinat creşterea cu 66% şi, respectiv, 45% a a valorilor $ASC_{(0-24)}$ medii şi C_{max} pentru pazopanib, comparativ cu administrarea în monoterapie a pazopanib (400 mg în doză unică zilnică, administrat timp de 7 zile). Comparaţia parametrilor farmacocinetici dintre valorile C_{max} pentru pazopanib (valori medii cuprinse între 27,5 şi 58,1 µg/ml) şi valorile $ASC_{(0-24)}$ (valori medii cuprinse între 48,7 şi 1040 µg*oră/ml) după administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib şi după administrarea a 400 mg pazopanib concomitent cu 400 mg ketoconazol (C_{max} medie 59,2 µg/ml, $ASC_{(0-24)}$ medie 1300 µg*oră/ml) a arătat că, în prezenţa unui inhibitor puternic al CYP3A4 şi P-gp, o reducere a dozei la 400 mg pazopanib în doză unică zilnică va duce, la majoritatea pacienţilor, la o expunere sistemică similară celei observate după administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib în doză unică zilnică. Cu toate acestea, unii dintre pacienţi pot prezenta expunere sistemică mai mare la pazopanib decât cea care a fost observată după administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib.

Administrarea pazobanib concomitent cu alţi inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, claritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol) poate creşte concentraţiile plasmatice ale pazopanib. Sucul de grapefruit conţine un inhibitor al CYP3A4 şi, de asemenea, poate creşte concentraţiile plasmatice ale pazopanib.

Administrarea concomitentă a 1500 mg lapatinib (substrat pentru şi inhibitor slab al CYP3A4 şi P-gp şi inhibitor puternic al BCRP) cu 800 mg pazopanib a determinat o creştere cu aproximativ 50 până la 60% a valorilor $ASC_{(0-24)}$ medii şi C_{max} pentru pazopanib, comparativ cu administrarea în monoterapie a 800 mg pazopanib. Inhibarea P-gp şi/sau a BCRP indusă de către lapatinib a contribuit, probabil, la expunerea crescută la pazopanib.

Administrarea concomitentă de pazopanib cu un inhibitor al CYP3A4, P-gp şi BCRP, cum este lapatinib, va determina o creştere a concentraţiilor plasmatice de pazopanib. Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai P-gp sau BCRP poate, de asemenea, influenţa expunerea la pazopanib şi distribuţia acestuia, incluzând distribuţia la nivelul sistemului nervos central (SNC).

Trebuie evitată administrarea concomitentă de pazopanib cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (vezi pct. 4.4). În cazul în care nu este disponibilă nicio alternativă la un inhibitor puternic al CYP3A4, acceptabilă din punct de vedere medical, în timpul administrarii concomitente doza de pazopanib trebuie redusă la 400 mg zilnic. În astfel de cazuri, trebuie acordată atenţie deosebită reacţiilor adverse la medicament şi poate fi luată în considerare reducerea ulterioară a dozei, dacă sunt observate reacţii adverse posibil asociate medicamentului.

Asocierea cu inhibitori puternici ai P-gp sau BCRP trebuie evitată, sau în cazul administrării concomitente, se recomandă alegerea unui medicament alternativ, fără sau cu potenţial minim de inhibare a P-gp sau BCRP.

Inductorii CYP3A4, P-gp, BCRP

Inductorii CYP3A4, cum este rifampicina, pot scădea concentraţiile plasmatice de pazopanib. Administrarea concomitentă a pazopanib cu inductori puternici ai P-gp sau BCRP poate influenţa expunerea la pazopanib şi distribuţia acestuia, incluzând distribuţia la nivelul SNC. În cazul administrării concomitente, se recomandă alegerea unui medicament alternativ, fără sau cu potenţial minim de inducţie enzimatică sau a transportorilor.

Efectele pazopanib asupra altor medicamente

Studiile *in vitro* efectuate pe microzomi hepatici umani au demonstrat că pazopanib inhibă enzimele CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 şi 2E1. La om, inducţia potenţială a CYP3A4 uman a fost demonstrată printr-o metodă PXR *in vitro*. Studiile de farmacologie clinică, în cadrul cărora s-a administrat o doză de pazopanib de 800 mg o dată pe zi, au demonstrat că pazopanib nu are un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii cafeinei (substrat standard pentru CYP1A2), warfarinei (substrat standard pentru CYP2C9) sau omeprazolului (substrat standard pentru CYP2C19) la pacienţii cu neoplasm. Pazopanib a determinat o creştere de aproximativ 30% ale ASC medii şi C_{max} ale midazolamului (substrat standard pentru CYP3A4) şi creşteri de 33% până la 64% ale raportului dintre concentraţiile dextrometrofan şi dextrofan din urină, după administrarea orală a dextrometorfanului (substrat standard pentru CYP2D6). Administrarea de pazopanib în doză de 800 mg o dată pe zi concomitent cu paclitaxel în doză de 80 mg/m^2 (substrat pentru CYP3A4 şi CYP2C8) o dată pe săptămână a determinat o creştere medie de 26% a ASC, respectiv o creştere medie de 31% a C_{max} ale paclitaxelului.

Pe baza CI_{50} *in vitro* şi a valorilor plasmatice in vivo ale C_{max}, metaboliţii pazopanib GSK1268992 şi GSK1268997 pot contribui la efectul inhibitor net al pazopanib asupra BCRP. Mai mult, nu poate fi exclusă inhibarea BCRP şi P-gp de către pazopanib la nivelul tractului gastrointestinal. Se recomandă prudenţă în cazul administrării concomitente a pazopanib cu alte substrate ale BCRP şi P-gp administrate oral.

In vitro, pazopanib a inihibat polipeptidul uman transportor al anionilor organici (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1). Nu poate fi exclusă posibilitatea ca pazopanib să influenţeze farmacocinetica substratelor OATP1B1 (de exemplu statine, vezi mai jos „Efectele utilizării concomitente a pazopanib cu simvastatină").

In vitro, pazopanib este un inhibitor al enzimei uridin difosfat glucuronil-transferaza 1A1 (UGT1A1). Metabolitul activ al irinotecan, SN-38, este un substrat pentru OATP1B1 şi UGT1A1. Administrarea concomitentă de pazopanib în doză unică zilnică de 400 mg cu cetuximab 250 mg/m^2 şi irinotecan 150 mg/m^2 a determinat o creştere de aproximativ 20% a expunerii sistemice la SN-38. Este posibil ca pazopanib să aibă un efect mai puternic asupra expunerii la SN-38 la pacienţii cu polimorfism UGT1A1*28 comparativ cu pacienţii cu alelele de tip sălbatic. Cu toate acestea, genotipul UGT1A1 nu a indicat întotdeauna efectul pazopanib asupra expunerii la SN-38. Trebuie manifestată precauţie la administrarea concomitentă a pazopanib cu substrate ale UGT1A1.

Efectele utilizării concomitente a pazopanib cu simvastatină

Utilizarea concomitentă a pazopanib cu simvastatină măreşte incidenţa de creştere a valorilor serice ale ALT. Rezultatele obţinute dintr-o meta-analiză care a utilizat date cumulate din studiile clinice cu pazopanib au arătat că o valoare serică a ALT >3 x LSN a fost raportată la 126/895 (14%) dintre pacienţii care nu au utilizat statine, comparativ cu 11/41 (27%) dintre pacienţii care au utilizat concomitent simvastatină (p=0,038). Dacă un pacient căruia i se administrează concomitent simvastatină prezintă creşteri ale valorilor serice ale ALT, trebuie urmate recomandările referitoare la dozele de pazopanib şi trebuie întreruptă administrarea simvastatinei (vezi pct. 4.4). În plus, utilizarea concomitentă a pazopanib cu alte statine trebuie realizată cu precauţie, pentru că datele disponibile sunt insuficiente pentru a evalua impactul acestora asupra valorilor serice ale ALT. Nu poate fi exclus faptul ca pazopanib să influenţeze farmacocinetica altor statine (de exemplu atorvastatină, fluvastatină, pravastatină, rosuvastatină).

Efecte ale alimentelor asupra pazopanib

Administrarea pazopanib cu alimente bogate sau sărace în grăsimi determină creşterea de aproximativ 2 ori a ASC şi C_{max}. Drept urmare, pazopanib trebuie administrat cu cel puţin 1 oră înainte de sau la 2 ore după masă.

Medicamente care cresc pH-ul gastric

Administrarea concomitentă de pazopanib cu esomeprazol scade biodisponibilitatea pazopanibului cu aproximativ 40% (ASC şi C_{max}) prin urmare, administrarea concomitentă a pazopanib cu medicamente care cresc pH-ul gastric trebuie evitată. Dacă din punct de vedere medical este necesară administrarea

concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni (IPP) se recomadă ca doza de pazopanib să fie luată o dată pe zi, seara, pe stomacul gol, concomitent cu un IPP. Dacă din punct de vedere medical este necesară administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorilor H2, pazopanib trebuie administrat pe stomacul gol, cu cel puţin 2 ore înainte şi cel puţin 10 ore după administrarea dozei de antagonist al receptorilor H2. Pazopanib trebuie luat cu cel puţin o oră înainte şi cel puţin 2 ore după administrarea antiacidelor cu durată scurtă de acţiune. Recomandările privind modul în care IPP-urile şi antagoniştii receptorilor H2 pot fi administraţi concomitent cu alte medicamente se bazează pe consideraţii fiziologice.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina/ Contracepția la bărbați și femei

Nu există date adecvate privind utilizarea pazopanib la gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut.

Pazopanib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pazopanib. Dacă pazopanib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce se află sub tratament cu pazopanib, trebuie explicat pacientei riscul potenţial pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minim 2 săptămâni după ultima doză de pazopanib şi să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienții de sex masculin (inclusiv cei care au efectuat vasectomie) trebuie să utilizeze prezervativul când întreţin relații sexuale în timpul tratamentului cu pazopanib și timp de minimum 2 săptămâni de la ultima doză de pazopanib pentru a evita posibila expunere la medicament a partenerelor lor gravide și a partenerelor lor de sex feminin aflate la vârstă fertilă.

Alăptarea

Siguranţa utilizării pazopanib în timpul alăptării nu este cunoscută. Nu se cunoaşte dacă pazopanib sau metaboliții săi se elimină în laptele uman. Nu există date cu privire la eliminarea pazopanib în lapte la animale. Un risc pentru sugarul alăptat nu poate fi exclus. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu pazopanib.

Fertilitatea

Studiile la animale indică faptul că fertilitatea masculină şi feminină pot fi influenţate de tratamentul cu pazopanib (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Pazopanib Teva nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pe baza proprietăţilor farmacologice ale pazopanib, nu se poate anticipa un efect negativ asupra acestor tipuri de activităţi. Starea clinică a pacientului şi profilul reacţiilor adverse la pazopanib trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfăşura activităţi care necesită judecată, abilităţii motorii sau cognitive. Pacienţii trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, dacă se simt ameţiţi, obosiţi sau slăbiţi.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Datele cumulate din studiul clinic pivot efectuat la pacienţi cu CCR (VEG105192, n=290), studiul de extensie (VEG107769, n=71) şi studiul clinic suport de fază II (VEG102616, n=225) şi studiul deschis,

de fază III, de non-inferioritate, randomizat, efectuat la grupuri paralele (VEG108844, n=557) au fost analizate în cadrul evaluării globale a siguranţei şi tolerabilităţii pazopanib (n total=1149) la subiecţi cu CCR (vezi pct. 5.1).

Datele cumulate din studiul clinic pivot efectuat la pacienţi cu SŢM (VEG110727, n=369) şi din studiul clinic suport de fază II (VEG20002, n=142) au fost analizate în scopul evaluării globale a siguranţei şi tolerabilităţii pazopanib (populaţia totală pentru evaluarea siguranţei n=382) la pacienţii cu SŢM (vezi pct. 5.1).

Cele mai importante reacţii adverse grave identificate în studiile clinice efectuate la pacienţi cu CCR sau SŢM au fost accidentul vascular cerebral ischemic tranzitoriu, accidentul vascular cerebral ischemic, ischemia miocardică, disfuncţia cardiacă, perforaţiile şi fistulele gastrointestinale, prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor şi hemoragiile pulmonare, gastrointestinale şi cerebrale, toate reacţiile adverse fiind raportate de <1% dintre pacienţii trataţi. Alte reacţii adverse grave importante identificate în studiile clinice efectuate la pacienţi cu SŢM au inclus evenimente tromboembolice venoase, disfuncţie a ventriculului stâng şi pneumotorax.

Evenimentele letale care au fost considerate a fi probabil corelate cu pazopanib au inclus hemoragii gastrointestinale, hemoragii pulmonare/hemoptizie, funcţie hepatică anormală, perforaţie intestinală şi accident vascular cerebral ischemic.

Cele mai frecvente reacţii adverse (care au apărut la cel puţin 10% dintre pacienţi), de orice grad, în studiile clinice efectuate la pacienţi cu CCR şi SŢM, au inclus: diaree, modificare a culorii părului, hipopigmentare cutanată, erupţie exfoliativă, hipertensiune arterială, greaţă, cefalee, fatigabilitate, anorexie, vărsături, disgeuzie, stomatită, scădere ponderală, durere, creştere a valorii serice a alaninaminotransferazei şi creştere a valorii serice a aspartat aminotransferazei.

Reacţiile adverse induse de tratament, de toate gradele, care au fost raportate la subiecţii cu CCR şi SŢM sau în timpul supravegherii după punerea pe piaţă sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme şi organe, în funcţie de frecvenţă şi grad de severitate. Următoarea convenţie a fost utilizată pentru clasificarea frecvenţei: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1 000 și <1/100); rare (≥1/10 000 și <1/1 000); foarte rare (<1/10 000); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Categoriile au fost delimitate pe baza frecvenţelor absolute din datele provenind din studii clinice. După punerea pe piaţă au fost evaluate, de asemenea, datele referitoare la siguranţă şi tolerabilitate provenite din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib precum şi din raportările spontane. În cadrul fiecărei clase a clasificării pe aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse cu aceeaşi frecvenţă sunt prezentate în ordine descrescătoare din punct de vedere al severităţii.

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Tabelul 2 Reacţiile adverse induse de tratament raportate în studiile CCR (n=1149) sau în timpul supravegherii după punerea pe piaţă

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă (toate gradele)**	**Reacţii adverse**	**Toate gradele n (%)**	**Gradul 3 n (%)**	**Gradul 4 n (%)**
Infecţii şi infestări	Frecvente	Infecţii (însoţite sau nu de neutropenie)†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
	Mai puţin frecvente	Infecţii gingivale	1 (<1%)	0	0
		Peritonită infecţioasă	1 (<1%)	0	0
Neoplasme benigne, maligne si nespecifice	Mai puţin frecvente	Durere asociată formaţiunii tumorale	1 (<1%)	1 (<1%)	0

(inclusiv chisturi şi polipi)					
Tulburări hematologice şi limfatice	Frecvente	Trombocitopenie	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenie	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenie	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Policitemie	6 (0.03%)	1	0
	Rare	Microangiopatie trombotică (incluzând purpură trombotică trombocitopenică şi sindrom hemolitic uremic) †	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidism	83 (7%)	1 (<1%)	0
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar[e]	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecvente	Hipofosfatemie	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deshidratare	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie	10 (<1%)	0	0
	Cu frecvență necunoscută	Sidromul lizei tumorale*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie	30 (3%)	0	0
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie[c]	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Cefalee	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Frecvente	Ameţeli	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargie	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestezii	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Neuropatie senzitivă periferică	17 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie	8 (<1%)	0	0
		Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolență	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accident vascular cerebral	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Accident vascular cerebral ischemic	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Rare	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile / sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere înceţoşată	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Dezlipire de retină†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ruptură retiniană†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Decolorare a genelor	4 (<1%)	0	0
		Bradicardie	6 (<1%)	0	0

Tulburări cardiace	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfuncţie cardiacă[f]	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ischemie miocardică	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială	473 (41%)	115 (10%)	(<1%)
	Frecvente	Bufeuri	16 (1%)	0	0
		Evenimente tromboembolice venoase[g]	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Eritem facial	12 (1%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Puseu de hipertensiune arterială	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemoragii	1 (<1%)	0	0
	Rare	Anevrisme și disecții arteriale†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Frecvente	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Disfonie	48 (4%)	0	0
		Dispnee	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Hemoptizie	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Mai puţin frecvente	Rinoree	8 (<1%)	0	0
		Hemoragie pulmonară	2 (<1%)	0	0
		Pneumotorax	1 (<1%)	0	0
	Rare	Boală pulmonară interstiţială/ pneumonită †	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Greaţă	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vărsături	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Durere abdominală[a]	139 (12%)	15 (1%)	0
	Frecvente	Stomatită	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dispepsie	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulenţă	43 (4%)	0	0
		Distensie abdominală	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Ulceraţii la nivelul cavităţii bucale	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Xerostomie	27 (2%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Pancreatită	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Hemoragie rectală	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematochezie	6 (<1%)	0	0
		Hemoragie gastro-intestinală	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melenă	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accelerare a tranzitului intestinal	3 (<1%)	0	0
		Hemoragie anală	2 (<1%)	0	0
		Perforaţie a colonului	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemoragie a cavităţii bucale	2 (<1%)	0	0
		Hemoragie digestivă superioară	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fistule enterocutanate	1 (<1%)	0	0
		Hematemeză	1 (<1%)	0	0

		Sângerare hemoroidală	1 (<1%)	0	0
		Perforaţie a ileonului	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hemoragie esofagiană	1 (<1%)	0	0
		Hemoragie retroperitoneală	1 (<1%)	0	0
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Funcţie hepatică anormală	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicitate	18 (2%)	11(<1%)	2 (<1%)
	Mai puţin frecvente	Icter	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Afectare hepatică datorată medicamentului	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insuficienţă hepatică†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Modificare a culorii părului	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecie	130 (11%)	0	0
		Erupţie cutanată tranzitorie	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frecvente	Hipopigmentare cutanată	52 (5%)	0	0
		Xerodermie	50 (4%)	0	0
		Prurit	29 (3%)	0	0
		Eritem	25 (2%)	0	0
		Depigmentare cutanată	20 (2%)	0	0
		Hiperhidroză	17 (1%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Afecţiuni ale unghiilor	11 (<1%)	0	0
		Exfoliere cutanată	10 (<1%)	0	0
		Reacţie de fotosensibilitate	7 (<1%)	0	0
		Erupţie eritematoasă	6 (<1%)	0	0
		Afecţiuni ale pielii	5 (<1%)	0	0
		Erupţie maculară	4 (<1%)	0	0
		Erupţie pruriginoasă	3 (<1%)	0	0
		Erupţie veziculară	3 (<1%)	0	0
		Prurit generalizat	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupţie generalizată	2 (<1%)	0	0
		Erupţie papuloasă	2 (<1%)	0	0
		Eritem plantar	1 (<1%)	0	0
		Ulceraţie cutanată†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Artalgie	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mialgie	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Spasme musculare	25 (2%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Dureri musculo-scheletice	9 (<1%)	1 (<1%)	0
	Foarte frecvente	Proteinurie	135 (12%)	32 (3%)	0

Tulburări renale şi ale căilor urinare	Mai puţin frecvente	Sângerare la nivelul căilor urinare	1 (<1%)	0	0
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Menoragie	3 (<1%)	0	0
		Sângerări vaginale	3 (<1%)	0	0
		Metroragie	1 (<1%)	0	0
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frecvente	Inflamaţie a mucoaselor	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenie	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edeme [b]	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Durere toracică	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Mai puţin frecvente	Frisoane	4 (<1%)	0	0
		Afecţiuni ale mucoaselor	1 (<1%)	0	0
Investigaţii diagnostice	Foarte frecvente	Creştere a concentraţiei serice a alanin aminotransferazei	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Creştere a concentraţiei serice a aspartat aminotransferazei	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Frecvente	Scădere ponderală	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Creştere a bilirubinemiei	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Creştere a creatininemiei	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Creştere a lipazemiei	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Scădere a numărului de leucocite[d]	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Creştere a concentraţiilor plasmatice ale TSH (hormon stimulant tiroidian)	36 (3%)	0	0
		Creştere a concentraţiilor plasmatice ale amilazei	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Creştere a concentraţiilor plasmatice ale gama-glutamil transferazei	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Creştere a tensiunii arteriale	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Creştere a uremiei	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Valori anormale ale testelor funcţionale hepatice	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Mai puţin frecvente	Creştere a concentraţiilor serice ale enzimelor hepatice	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)

		Scădere a valorilor glicemiei	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Creşteri ale concentraţiilor serice ale transaminazelor	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Valori anormale ale testelor funcţionale tiroidiene	3 (<1%)	0	0
		Creştere a tensiunii arteriale diastolice	2 (<1%)	0	0
		Creştere a tensiunii arteriale sistolice	1 (<1%)	0	0

† Reacţii adverse induse de tratament raportate după punerea pe piaţă (raportări spontane şi reacţii adverse grave din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib).
* Reacție adversă asociată cu tratamentul, raportată numai în perioada de după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile
Următorii termeni au fost reuniţi:
[a] Durere abdominală, durere abdominală superioară şi durere abdominală inferioară
[b] Edeme, edeme periferice, edeme palpebrale, edeme localizate şi edem facial
[c] Disgeuzie, ageuzie şi hipogeuzie
[d] Scădere a numărului de leucocite, scădere a numărului de neutrofile şi scădere a numărului de leucocite
[e] Scădere a apetitului alimentar şi anorexie
[f] Evenimente de disfuncţie cardiacă, disfuncţie ventriculară stângă, insuficienţă cardiacă şi cardiomiopatie restrictivă
[g] Evenimente tromboembolice venoase, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar şi tromboză

Neutropenia, trombocitopenia şi sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară au fost observate mai frecvent la pacienţii de origine est asiatică.

Tabelul 3 Reacţiile adverse induse de tratament raportate în studiile SŢM (n=382) sau pe durata perioadei de după punere pe piaţă

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă (toate gradele)**	**Reacţii adverse**	**Toate gradele n (%)**	**Gradul 3 n (%)**	**Gradul 4 n (%)**
Infecţii şi infestări	Frecvente	Infecţie gingivală	4 (1%)	0	0
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (incluzând chisturi şi polipi)	Foarte frecvente	Dureri datorate tumorii	121 (32%)	32 (8%)	0
Tulburări hematologice şi limfatice[f]	Foarte frecvente	Leucopenie	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenie	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenie	79 (33%)	10 (4%)	0
	Mai puţin frecvente	Microangiopatia trombotică (inluzând purpura	1 (<1%)	1 (<1%)	0

		trombotică trombocitopenică şi sindromul hemolitic uremic)			
Tulburări endocrine	Frecvente	Hipotiroidism	18 (5%)	0	0
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar	108 (28%)	12 (3%)	0
		Scăderea valorilor albuminei serice[f]	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Deshidratare	4 (1%)	2 (1%)	0
	Mai puţin frecvente	Hipomagneziemie	1 (<1%)	0	0
	Cu frecvență necunoscută	Sidromul lizei tumorale*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie	5 (1%)	1 (<1%)	0
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie	79 (21%)	0	0
		Cefalee	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Neuropatie senzitivă periferică	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Ameţeli	15 (4%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Somnolență	3 (<1%)	0	0
		Parestezii	1 (<1%)	0	0
		Infarct cerebral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Tulburări oculare	Frecvente	Înceţoşarea vederii	15 (4%)	0	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Disfuncţie cardiacă[g]	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfuncţie a ventriculului stâng	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradicardie	4 (1%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Infarct miocardic	1 (<1%)	0	0
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială	152 (40%)	26 (7%)	0
	Frecvente	Evenimente tromboemboli ce venoased[d]	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Bufeuri	12 (3%)	0	0
		Eritem facial	4 (1%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Hemoragii	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Rare	Anevrisme și disecții arteriale	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii,	Frecvente	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Disfonie	20 (5%)	0	0
		Dispnee	14 (4%)	3 (<1%)	0

toracice şi mediastinale		Tuse	12 (3%)	0	0
		Pneumotorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Sughiţuri	4 (1%)	0	0
		Hemoragie pulmonară	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Mai puţin frecvente	Dureri orofaringiene	3 (<1%)	0	0
		Hemoragie bronşică	2 (<1%)	0	0
		Rinoree	1 (<1%)	0	0
		Hemoptizie	1 (<1%)	0	0
	Rare	Boală pulmonară interstiţială/ pneumonită†	cu frecvenţă necunoscută	cu frecvenţă necunoscută	cu frecvenţă necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree	174 (46%)	17 (4%)	0
		Greaţă	167 (44%)	8 (2%)	0
		Vărsături	96 (25%)	7 (2%)	0
		Durere abdominală[a]	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatită	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Frecvente	Distensie abdominală	16 (4%)	2 (1%)	0
		Xerostomie	14 (4%)	0	0
		Dispepsie	12 (3%)	0	0
		Hemoragie la nivelul cavităţii bucale	5 (1%)	0	0
		Flatulenţă	5 (1%)	0	0
		Hemoragie retroperitoneală	4 (1%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală	2 (<1%)	0	0
		Hemoragie rectală	2 (<1%)	0	0
		Fistule enterocutanate	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Hemoragie gastrică	1 (<1%)	0	0
		Melenă	2 (<1%)	0	0
		Hemoragie esofagiană	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonită	1 (<1%)	0	0
		Hemoragie retroperitoneală	1 (<1%)	0	0
		Hemoragie digestivă superioară	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Perforaţie a ileonului	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Tulburări hepatobiliare	Mai puţin frecvente	Funcţie hepatică anormală	2 (<1%)	0	1 (<1%)

	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Foarte frecvente	Modificare a culorii părului	93 (24%)	0	0
		Hipopigmentare cutanată	80 (21%)	0	0
		Erupţie exfoliativă	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Alopecie	30 (8%)	0	0
		Afecţiuni ale pielii[c]	26 (7%)	4 (1%)	0
		Xerodermie	21 (5%)	0	0
		Hiperhidroză	18 (5%)	0	0
		Modificări unghiale	13 (3%)	0	0
		Prurit	11 (3%)	0	0
		Eritem	4 (1%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Ulcere cutanate	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Erupţie cutanată tranzitorie	1 (<1%)	0	0
		Erupţie papuloasă	1 (<1%)	0	0
		Reacţie de fotosensibilitate	1 (<1%)	0	0
		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	2 (<1%)	0	0
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri musculo-scheletice	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgie	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Spasme musculare	8 (2%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Arthralgie	2 (<1%)	0	0
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Mai puţin frecvente	Proteinurie	2 (<1%)	0	0
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Mai puţin frecvente	Hemoragii vaginale	3 (<1%)	0	0
		Menoragie	1 (<1%)	0	0
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Frecvente	Edeme[b]	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Durere toracică	12 (3%)	4 (1%)	0
		Frisoane	10 (3%)	0	0
	Mai puţin frecvente	Inflamaţie a mucoaselor[e]	1 (<1%)	0	0
		Astenie	1 (<1%)	0	0
Investigaţii diagnostice[h]	Foarte frecvente	Scădere ponderală	86 (23%)	5 (1%)	0

	Frecvente	Modificări la examinarea urechii, nasului şi gâtului[e]	29 (8%)	4 (1%)	0
		Creştere a concentraţiei plasmatice a alanin aminotransferazei	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Valori anormale ale colesterolului sanguin	6 (2%)	0	0
		Creştere a concentraţiilor plasmatice a aspartat aminotransferazei	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Creştere a concentraţiilor plasmatice ale gama-glutamil transferazei	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Mai puţin frecvente	Creştere a bilirubinemiei serice	2 (<1%)	0	0
		Aspartat aminotransferază	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanin aminotransferază	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Scădere a numărului de trombocite	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Reacţii adverse induse de tratament raportate după punerea pe piaţă (raportări spontane şi reacţii adverse grave din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib).

* Reacție adversă asociată cu tratamentul, raportată numai în perioada de după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

Următorii termeni au fost reuniţi:

[a] Durere abdominală, durere în etajul abdominal superior şi durere gastrointestinală

[b] Edeme, edeme periferice, edeme palpebrale

[c] Majoritatea acestor cazuri au fost sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară

[d] Evenimente tromboembolice venoase – includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar şi tromboză

[e] Majoritatea acestor cazuri descriu mucozita

[f] Frecvența se bazează pe rezultatele de laborator din studiul VEG110727 (N=240). Acestea au fost raportate de către investigatori ca evenimente adverse mai puţin frecvente decât cele determinate ca rezultate de laborator.

[g] Evenimente de disfuncţie cardiacă – includ disfuncţie ventriculară stângă, insuficienţă cardiacă şi cardiomiopatie restrictivă
[h] Frecvenţa se bazează pe evenimente adverse raportate de către investigatori. Valorile anormale de laborator au fost raportate ca evenimente adverse mai puţin frecvente decât cele determinate ca rezultate de laborator.

Neutropenia, trombocitopenia şi sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară au fost observate mai frecvent la pacienţii de origine est asiatică.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți a fost similar celui raportat la administrarea pazopanib la adulți în indicațiile aprobate pe baza datelor provenite de la 44 pacienți copii și adolescenți din studiul de fază 1 ADVL0815 și de la 57 pacienți copii și adolescenți din studiul de fază 2 PZP034X2203 (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Dozele de pazopanib de până la 2000 mg au fost evaluate în studii clinice. Au fost observate oboseală de Grad 3 (toxicitate care limitează doza) şi hipertensiune arterială de Grad 3 la 1 din 3 pacienţi la care s-au administrat zilnic 2000 mg şi, respectiv 1000 mg.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu pazopanib, iar tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susţinere a funcţiilor vitale.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, alți inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EX03.

Mecanism de acţiune

În cazul administrării orale, pazopanib este un inhibitor puternic al mai multor receptori de tip tirozin-kinază (TK), al factorului de creştere endotelial vascular VEGFR-1, -2 şi -3, al factorului de creştere derivat din trombocite (platelet-derived growth factor, PDGFR)-α şi -β şi al receptorului factorului celulelor stem (c-KIT), cu valori ale CI50 de 10, 30, 47, 71, 84 şi respectiv 74 nM. În studiile preclinice, pazopanib a determinat, dependent de doză, auto-fosforilarea indusă de ligand a receptorilor pentru VEGFR-2, c-Kit şi PDGFR- β intracelular. *In vivo*, pazopanib a determinat inhibarea fosforilării VEGFR-2 induse de VEGF în plămânii de şoarece, angiogeneza la diferite modele animale şi creşterea a multiple xenografe umane la şoarece.

Farmacogenomică

Într-o analiză de farmacogenetică a datelor provenite din 31 studii clinice cu pazopanib administrat fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente, au apărut creşteri ale ALT de peste 5 x LSN (NCI CTC Grad 3) la 19% dintre purtătorii de alele HLA-B*57:01 şi la 10% dintre nepurtători. În acest set de date, 133/2235 (6%) dintre pacienţi au fost purtători ai alelei HLA-B*57:01 (vezi pct. 4.4).

Studii clinice

Carcinom cu celule renale (CCR)
Siguranţa şi eficacitatea clinică a pazopanib în CCR au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, multicentric. Pacienţii (n=435) cu CCR avansat localizat şi/sau metastazat au fost randomizaţi pentru a li se administra pazopanib 800 mg o dată pe zi sau placebo. Criteriul principal al studiului a fost acela de a evalua şi compara cele două braţe de tratament, din punct de vedere al supravieţuirii fără progresie a bolii (SFP), iar cel mai important criteriu final secundar de evaluare a fost supravieţuirea generală (SG). Celelalte criterii au fost evaluarea ratei totale de răspuns şi a duratei răspunsului.

Din cei 435 de pacienţi înrolaţi în acest studiu, 233 nu mai utilizaseră anterior tratament (pacienţi naivi), iar 202 au fost pacienţi la care s-a administrat anterior o terapie pe bază de IL-2 sau INF- α. Scorul de performanţă (ECOG) a fost similar între grupurile la care s-a administrat pazopanib şi placebo (ECOG 0: 42% comparativ cu 41%, ECOG 1: 58% comparativ cu 59%). Majoritatea pacienţilor au avut factori de prognostic MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer favorabili (39%) sau intermediari (54%). Din punct de vedere histologic, toţi pacienţii au prezentat celule clare sau predominant celule clare. Aproximativ jumătate din pacienţi au avut 3 sau mai multe organe afectate de boală şi majoritatea pacienţilor au avut plămânul (74%) şi/sau ganglionii limfatici (54%) ca localizare a metastazelor la includerea în studiu.

Un procent similar de pacienţi din fiecare braţ au fost naivi terapeutic şi trataţi anterior cu citokine (53% şi 47% în braţul de tratament cu pazopanib, 54% şi 46% în braţul la care s-a administrat placebo). În subgrupul tratat anterior cu citokine, majoritatea pacienţilor (75%) utilizaseră tratament pe bază de interferon.

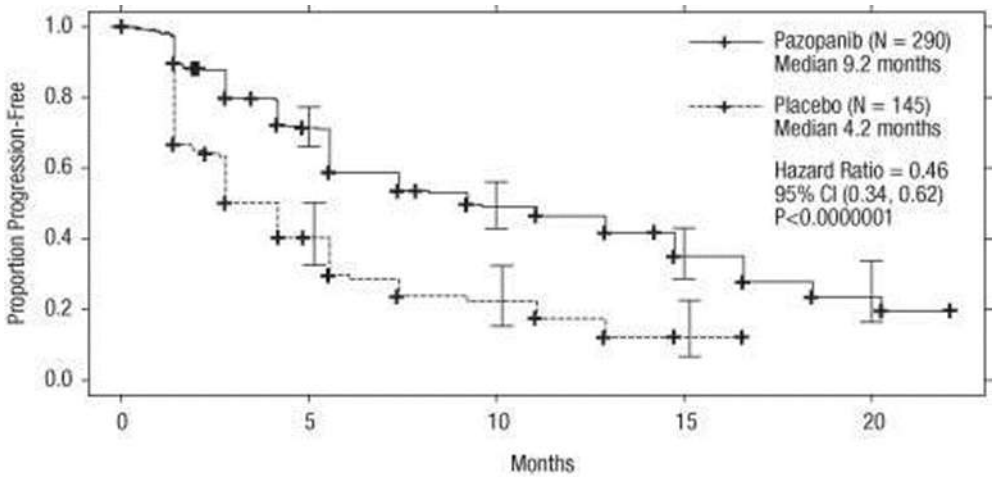
Procente similare de pacienţi din fiecare braţ au fost nefrectomizaţi anterior (89% în grupul de tratament cu pazopanib, respectiv 88% în grupul la care s-a administrat placebo) şi/sau au efectuat anterior radioterapie (22% în grupul de tratament cu pazopanib, respectiv 15% în grupul la care s-a administrat placebo).

Analiza principală a criteriului final principal de evaluare, SFP, se bazează pe aprecierea stadiului bolii prin evaluarea radiologică independentă a întregii populaţii incluse în studiu (pacienţi naivi la tratament şi pacienţi trataţi anterior cu citokine).

Tabel 4 Rezultatele totale de eficacitate în CCR obţinute în urma evaluării independente (VEG105192)

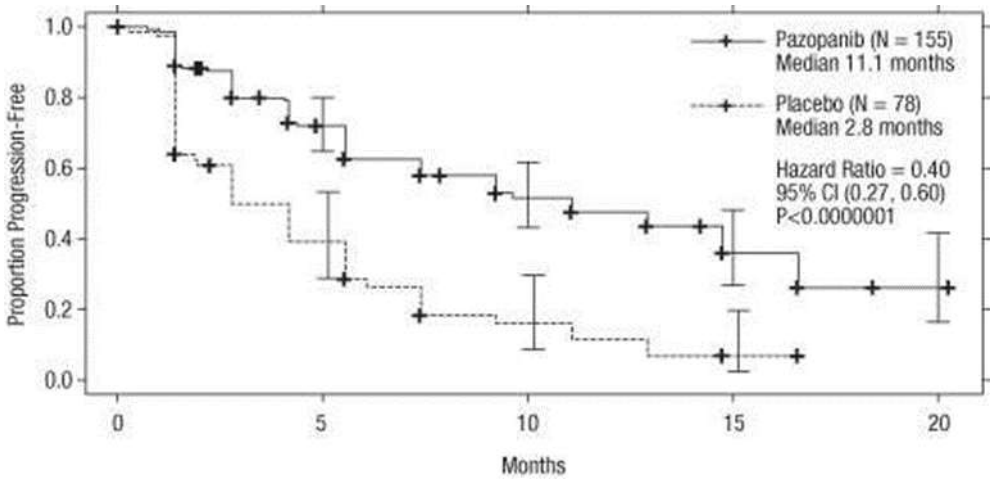
Criterii finale de evaluare / Populaţia inclusă în studii	**Pazopanib**	**Placebo**	**RR (IÎ 95%)**	**Valoarea p (unidirecţională)**
SFP				
ITT total*	N = 290	N = 145		
Mediana (luni)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Rata de răspuns	N = 290	N = 145		
% (IÎ 95%)	30 (25,1, 35,6)	3 (0,5, 6,4)	–	<0,001
RR=risc relativ; ITT=populaţie în intenţie de tratament; SFP=supravieţuirea fără progresie a bolii * - populaţia de pacienţi naivi terapeutic şi pacienţi trataţi anterior cu citokine.				

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii obţinute în urma evaluării independente a întregii populaţii incluse în studiu (pacienţi naivi terapeutic şi pacienţi trataţi anterior cu citokine) (VEG105192)



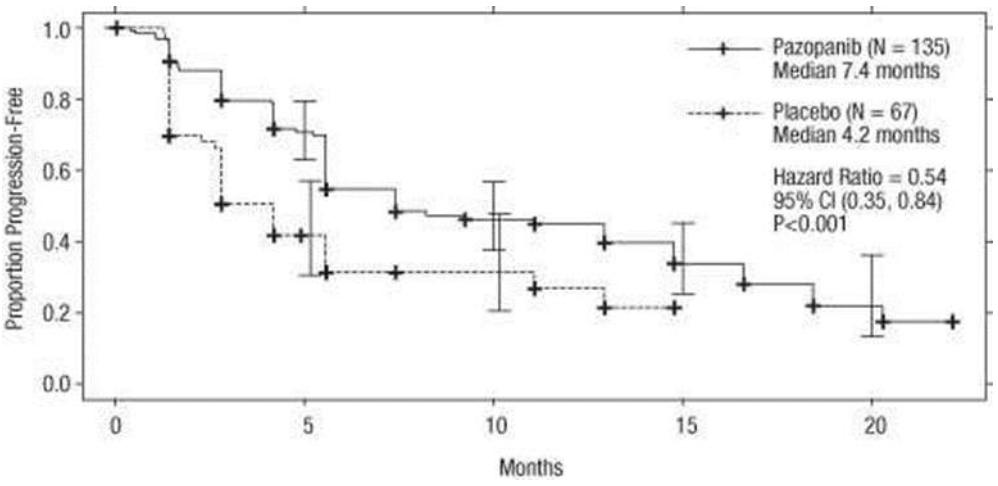
Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supravieţuirea fără progresie a bolii, Pazopanib ——— (N=290) Interval Median 9,2 luni; Placebo -------- (N=145) Interval Median 4,2 luni; Risc Relativ=0,46, IÎ 95% (0,34, 0,62), p<0,0000001

Figura 2 Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii obţinute în urma evaluării independente pentru populaţia de pacienţi naivi terapeutic (VEG105192)



Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supravieţuirea fără progresie a bolii, Pazopanib ——— (N=155) Interval Median 11,1 luni; Placebo -------- (N=78) Interval Median 2,8 luni; Risc Relativ=0,40, IÎ 95% (0,27, 0,60), p<0,0000001

Figura 3 Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii obţinute în urma evaluării independente a populaţiei de pacienţi trataţi anterior cu citokine (VEG105192)



Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supravieţuirea fără progresie a bolii, Pazopanib ——— (N=135) Interval Median 7,4 luni; Placebo -------- (N=67) Interval Median 4,2 luni; Risc Relativ=0,54, IÎ 95% (0,35, 0,84), p<0,001

Pentru pacienţii care au răspuns la tratament, timpul median până la răspuns a fost de 11,9 săptămâni şi durata mediană a răspunsului a fost de 58,7 săptămâni, conform evaluării independente (VEG105192).

Datele de supravieţuire totală mediană (ST) din analiza finală a supravieţuirii specificată în protocol au fost de 22,9 luni şi de 20,5 luni [RR=0,91 (IÎ 95%: 0,71, 1,16; p=0,224)] pentru pacienţii randomizaţi în grupurile de tratament cu pazopanib şi, respectiv, cu administrare de placebo. Rezultatele ST sunt subiectul unei potenţiale erori, din cauza faptului că la 54% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat placebo li s-a administrat, de asemenenea, pazopanib în extensia acestui studiu, ca urmare a progresiei bolii. La şaizeci şi şase la sută dintre pacienţii din grupul placebo li s-a administrat tratament post-studiu, comparativ cu procentul de 30% dintre pacienţii din grupul la care s-a administrat pazopanib.

Nu au fost observate diferenţe statistice între grupurile de tratament, în ceea ce priveşte calitatea generală a vieţii (Global Quality of Life), evaluată cu ajutorul EORTC QLQ-C30 şi EuroQoL EQ-5D.

Într-un studiu de fază II, în care au fost înrolaţi 225 de pacienţi cu carcinom renal cu recidivă locală sau metastaze, rata de răspuns obiectiv a fost de 35% şi durata mediană a răspunsului a fost de 68 de săptămâni, conform evaluării independente. SFP mediană a fost de 11,9 luni.

Siguranţa, eficacitatea şi calitatea vieţii pacientilor tratati cu pazopanib comparativ cu cei tratati cu sunitinib au fost evaluate într-un studiu de non-inferioritate de fază III, efectuat la grupuri paralele, deschis, randomizat (VEG108844).

În studiul VEG108844, pacienţii (N=1110) cu CCR localizat, în stadiu avansat şi/sau metastazat cărora nu li s-a administrat anterior tratament sistemic, au fost randomizaţi pentru a li se administra fie pazopanib 800 mg administrat continuu în doză zilnică unică, fie sunitinib 50 mg în doză zilnică unică în cicluri de dozare de câte 6 săptămâni, cu 4 săptămâni de tratament urmate de 2 săptămâni fără tratament.

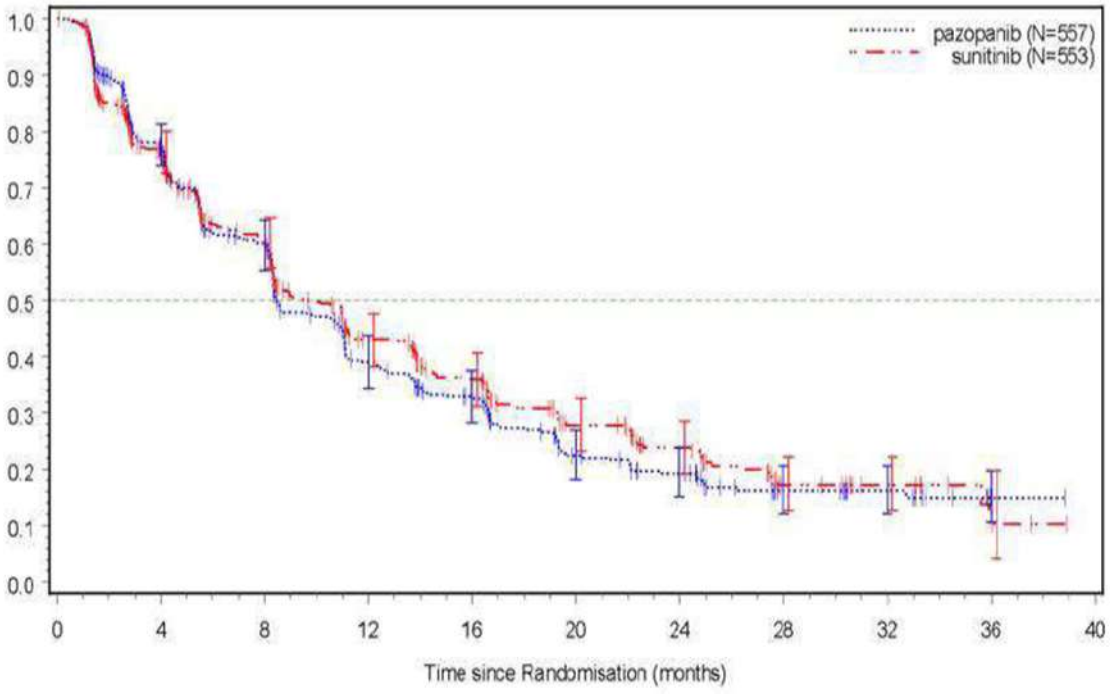
Obiectivul principal al studiului a fost acela de a evalua şi compara SFP la pacienţii trataţi cu pazopanib versus cei trataţi cu sunitinib. Caracteristicile demografice au fost similare în cele două grupe de tratament. Caracteristicile bolii la diagnosticarea iniţială şi la screening au fost echilibrate între cele două grupe de tratament, majoritatea pacienţilor au prezentat un diagnostic clar din punct de vedere histopatologic şi stadiul IV de boală.

Studiul VEG108844 şi-a atins obiectivul final al SFP şi a demonstrat non-inferioritatea pazopanib faţă de sunitinib, limita superioară a IÎ 95% pentru risc relativ a fost inferioară limitei de 1,25 specificate în protocol pentru non-inferioritate. Rezultatele globale privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabel 5 Rezultatele globale privind eficacitatea (VEG108844)

Obiectivul final de evaluare	**Pazopanib N = 557**	**Sunitinib N = 553**	**RR (IÎ 95%)**
SFP			
Total			
Mediana (luni)	8,4	9,5	1,047
(IÎ 95%)	(8,3, 10,9)	(8,3, 11,0)	(0,898, 1,220)
Rata totală de supravieţuire			
Mediana (luni)	28,3	29,1	0,915[a]
(IÎ 95%)	(26,0, 35,5)	(25,4, 33,1)	(0,786, 1,065)
RR=risc relativ; SFP=supravieţuirea fără progresie a bolii [a] valoarea P=0,245 (2 părţi).			

Figura 4 Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii obţinute în urma evaluării independente a întregii populaţii incluse în studiu (VEG108844)



A fost efectuată o analiză SFP de subgrup pentru 20 de factori demografici şi de prognostic. Intervalele de încredere de 95% pentru toate subgrupurile includ o rată de risc relativ de 1. În cele mai mici trei subgrupuri din cele 20, valoarea estimată a riscului relativ a depăsit 1,25; de exemplu, la pacienţii fără nefrectomie anterioară (n=186; RR=1,403; IÎ 95% (0,955; 2,061)), LDH iniţial >1,5 x ULN (n=68; RR=1,72; IÎ 95% (0,943; 3,139) şi MSKCC: risc scăzut (n=119; RR=1,472; IÎ 95% (0,937; 2,313)).

Sarcom de ţesuturi moi (SŢM)
Siguranţa şi eficacitatea pazopanib în SŢM au fost evaluate într-un studiu clinic pivot de fază III randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric (VEG110727). Un total de 369 pacienţi cu SŢM în stadiu avansat au fost randomizaţi pentru a li se administra pazopanib 800 mg în doză unică zilnică sau placebo. De luat în considerare, doar pacienţilor cu subtipuri histologice selective de SŢM li s-a permis participarea în studiu şi prin urmare eficacitatea şi siguranţa pazopanib pot fi considerate ca fiind stabilite doar pentru acele subgrupuri de SŢM, iar tratamentul cu pazopanib trebuie restrâns la aceste subtipuri de SŢM.

Următoarele tipuri de tumori au fost eligibile:
Fibroblastice (fibrosarcom adult, mixofibrosarcom, fibrosarcom epitelioid sclerozant, tumori fibroase solitare maligne), aşa-numite fibrohistiocitare (fibrohistiocitom malign pleomorf [MFH - malignant fibrous histiocytoma], MFH cu celule gigante, MFH inflamator), leiomiosarcom, tumori glomice maligne, ale muşchilor scheletici (rabdomiosarcom alveolar şi pleomorf), vasculare (hemangioendoteliom epitelioid, angiosarcom), slab diferenţiate (sinovial, epitelioid, de ţesut moale alveolar, cu celule clare, desmoblastic cu celule rotunde mici, rabdoid extra-renal, mezenchimal malign, tumori epitelioide perivasculare [PEComa – perivascular epithelioid cell tumour], sarcom intimal), tumori maligne ale tecii nervilor periferici, sarcoame nediferenţiate de ţesuturi moi neclasificate (NOS - not otherwise specified) şi alte tipuri de sarcoame (nelistate ca ineligibile).

Următoarele tipuri de tumori nu au fost eligibile:
Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET - Primitive neuroectodermal tumours), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST – gastrointestinal stromal tumour), protuberanţe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibrobastic inflamator, mezoteliom malign şi tumori mixte mezodermale ale uterului.
De notat că pacienţii cu liposarcom au fost excluşi din studiul clinic pivot de fază III, pentru că într-un studiu preliminar de fază II (VEG20002), activitatea (SFP la săptămâna 12) observată cu pazopanib în acest tip de sarcom nu a îndeplinit condiţia esenţială pentru a permite testarea clinică ulterioară.

Alte criterii cheie de eligibilitate ale studiului VEG110727 au fost: dovezi histologice de SŢM maligne de grad intermediar sau avansat şi progresie a bolii pe parcursul a 6 luni de terapie pentru afecţiunea metastatică, sau recidiva în decurs de 12 luni de terapie (neo) adjuvantă.

La nouăzeci şi opt la sută (98%) dintre pacienţi s-a administrat anterior doxorubicină, la 70% s-a administrat anterior ifosfamidă şi la 65% dintre pacienţi s-au administrat cel puţin trei sau mai multe medicamente chimioterapeutice înainte de înrolarea în studiu.

Pacienţii au fost distribuiţi în funcţie de statusul de performanţă OMS (WHO PS - WHO performance status) (0 sau 1) la momentul iniţial şi în funcţie de numărul de linii anterioare de tratament sistemic pentru boala în stadiu avansat (0 sau 1 vs. 2+). În fiecare grup de tratament, a existat un procentaj uşor mai ridicat de pacienţi cu mai mult de 2 cure anterioare de tratament sistemic pentru boala în stadiu avansat (58% şi, respectiv, 55% pentru grupul la care s-a administrat placebo şi respectiv, pazopanib) comparativ cu 0 sau 1 cură de tratament sistemic administrat anterior (42% şi, respectiv, 45% pentru grupul la care s-a administrat placebo şi respectiv, pazopanib). Durata medie de urmărire a pacienţilor (definită ca începând cu data randomizării până la data ultimului contact sau decesul) a fost similară în ambele grupe de tratament (9,36 luni pentru placebo [interval cuprins între 0,69 şi 23,0 luni] şi 10,04 luni pentru pazopanib [interval cuprins între 0,2 şi 24,3 luni].

Obiectivul principal al studiului a fost supravieţuirea fără progresie a bolii (SFP stabilită prin evaluare radiologică independentă); obiectivele secundare au inclus supravieţuirea generală (SG), rata totală de răspuns şi durata răspunsului.

Tabel 6 Rezultatele totale de eficacitate în SŢM obţinute în urma evaluării independente (VEG110727)

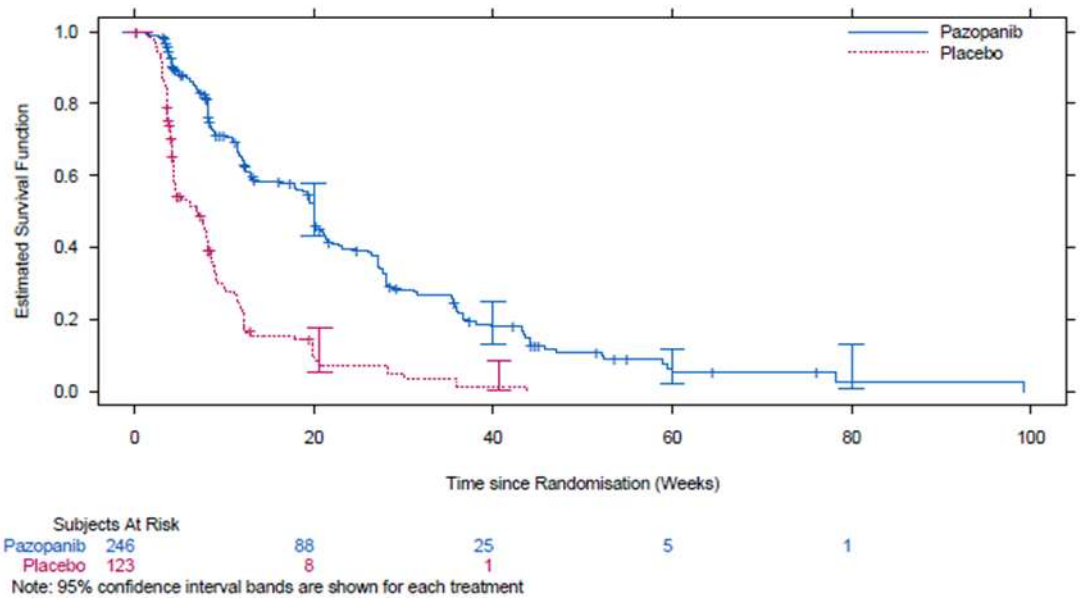
Criterii finale de evaluare / Populaţia inclusă în studii	Pazopanib	Placebo	RR (IÎ 95%)	Valoarea p (bidirecţională)
SFP				
ITT total	N = 246	N = 123		
Mediana (săptămâni)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Leiomiosarcom	N = 109	N = 49		
Mediana (săptămâni)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	<0,001
Subgrupuri de sarcom sinovial	N = 25	N = 13		
Mediana (săptămâni)	17,9	4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
'Alte subgrupuri de SŢM'	N = 112	N = 61		
Mediana (săptămâni)	20,1	4,3	0,39 (0,25, 0,60)	<0,001
SG				
ITT total	N = 246	N = 123		
Mediana (luni)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Leiomiosarcom*	N = 109	N = 49		
Mediaan (luni)	16,7	14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Subgrupuri de sarcom sinovial*	N = 25	N = 13		
Mediana (luni)	8,7	21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
'Alte grupuri de SŢM'*	N = 112	N = 61		
Median (luni)	10,3	9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Rata de răspuns (RC+RP)				
% (IÎ 95%	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Durata răspunsului				
Mediana (săptămâni) (95% CI)	38,9 (16,7, 40,0)			

RR=risc relativ; ITT=populaţie în intenţie de tratament; SFP=supravieţuirea fără progresie a bolii; RC=Răspuns Complet; RP = Răspuns parţial; SG=Supravieţuirea generală

* Supravieţuirea generală pentru subgrupurile histologice de SŢM (leiomiosarcom, sarcom sinovial şi "Alte" SŢM) trebuie să fie interpretate cu precauţie, din cauza numărului mic de pacienţi şi a intervalelor de confidenţă largi

Pe baza evaluărilor investigatorilor a fost observată o îmbunătăţire similară a SFP în cadrul grupului la care s-a administrat pazopanib comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (RR în populaţia ITT generală: 0,39; IÎ 95%, 0,30 până la 0,52, p <0,001).

Figura 5 Curbele Kaplan-Meier pentru supravieţuirea fără progresie a bolii în SŢM obţinute în urma evaluării independente a întregii populaţii incluse în studiu (VEG110727)



La analiza finală a SG nu a fost observată nicio diferenţă semnificativă între cele 2 grupuri de tratament, această analiză fiind realizată după ce s-au produs 76% (280/369) dintre evenimente (RR 0,87, IÎ 95% 0,67, 1,12 p=0,256).

Copii şi adolescenţi

Un studiu de fază I (ADVL0815) privind pazopanib a fost efectuat la 44 pacienți copii și adolescenți, cu diverse tumori solide recurente sau refractare. Obiectivul principal a fost investigarea dozei maxime tolerate (DMT), profilului de siguranță și proprietăților farmacocinetice ale pazopanib la copii și adolescenți. Durata mediană a expunerii în acest studiu a fost de 3 luni (1-23 luni).

Un studiu de fază II (PZP034X2203) privind pazopanib a fost efectuat la 57 pacienți copii și adolescenți cu tumori solide refractare, incluzând rabdomiosarcom (N=12), sarcom de țesuturi moi de tip non-rabdomiosarcom (N=11), sarcom Ewing/pPNET (N=10), osteosarcom (N=10), neuroblastom (N=8) și hepatoblastom (N=6). Studiul a fost un studiu deschis, necontrolat, cu agent unic, pentru stabilirea activității terapeutice a pazopanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani. Pazopanib a fost administrat zilnic sub formă de comprimate, la o doză de 450 mg/m^2/doză, sau sub formă de suspensie orală, la o doză de 225 mg/m^2/doză. Doza maximă zilnică permisă a fost de 800 mg pentru comprimate și de 400 mg pentru suspensie orală. Durata mediană a expunerii a fost de 1,8 luni (1 zi-29 luni).

Rezultatele acestui studiu nu au indicat activitate antitumorală semnificativă în rândul populației pediatrice respective. Prin urmare, pazopanib nu este recomandat pentru tratamentul acestor tumori la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referinţă care conţine pazopanib la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul carcinomului de pelvis renal şi de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcomul cu celule clare, nefromul mezoblastic, carcinomul renal medular şi tumora renală rabdoidă) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie

După administrarea orală a unei doze unice de pazopanib 800 mg la pacienţi cu tumori solide, concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) de aproximativ 19 ± 13 µg/ml a fost obţinută după un interval

median de 3,5 ore (limite 1,0-11,9 ore), iar $ASC_{0-\infty}$ obţinută a fost de aproximativ 650 ± 500 µg·oră/ml. Administrarea zilnică are drept rezultat o creştere de 1,23 – 4 ori a ASC_{0-T}.

Nu a existat o creştere constantă a ASC sau a C_{max} în cazul administrării unor doze de pazopanib mai mari de 800 mg.

Expunerea sistemică la pazopanib este crescută în cazul administrării cu alimente. Administrarea pazopanib cu alimente bogate sau sărace în grăsimi are drept rezultat o creştere de aproximativ 2 ori a ASC şi C_{max}. De aceea, pazopanib trebuie administrat cu cel puţin două ore după mese sau cu cel puţin o oră înainte de mese (vezi pct. 4.2).

Administrarea unui comprimat sfărâmat de pazopanib 400 mg a determinat o creştere a $ASC_{(0-72)}$ cu 46% şi a C_{max} de aproximativ 2 ori şi o scădere a t_{max} cu aproximativ 2 ore, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Aceste rezultate indică faptul că biodisponibilitatea şi rata de absorbţie a pazopanib administrat oral cresc după administrarea comprimatului sfărâmat, comparativ cu administrarea unui comprimat întreg (vezi pct. 4.2).

Distribuţie

Legarea pazopanib de proteinele plasmatice *in vivo* la om a depăşit 99%, fără a fi dependentă de concentraţie în intervalul 10-100 µg/ml. Studiile *in vitro* sugerează că pazopanib este un substrat pentru P-gp şi BCRP.

Metabolizare

Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat că metabolizarea pazopanib este mediată în principal de CYP3A4, contribuţia CYP1A2 şi a CYP2C8 fiind minoră. Cei patru metaboliţi principali ai pazopanib sunt responsabili doar de un procent de 6% din expunerea plasmatică. Unul dintre aceşti metaboliţi inhibă proliferarea celulelor endoteliale umane din vena ombilicală stimulate de VEGF, cu o potenţă similară celei a pazopanibului, ceilalţi având o potenţă de circa 10 - 20 de ori mai mică. De aceea, activitatea pazopanib este dependentă în principal de expunerea la substanţa parentală, pazopanib.

Eliminare

Pazopanib este eliminat lent, cu un timp mediu de înjumătăţire plasmatică de 30,9 ore după administrarea dozei recomandate de 800 mg. Eliminarea se realizează în principal prin materiile fecale, pe cale renală eliminându-se <4% din doza administrată.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Rezultatele indică faptul că în urină este excretat un procent mai mic de 4% dintr-o doză de pazopanib administrată oral, sub formă de pazopanib şi metaboliţi ai acestuia. Rezultatele unui model farmacocinetic populaţional (date de la subiecţi cu valori iniţiale ale CLCR situate între 30,8 ml/minut şi 150 ml/minut) indică faptul că este puţin probabil ca insuficienţa renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu clearance-ul creatininei peste 30 ml/minut. Se recomandă precauţie la pacienţii cu clearance al creatininei sub 30 ml/minut, întrucât nu există experienţă privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienţi (vezi pct. 4.2).

Insuficienţă hepatică

Uşoară

Valorile mediane la starea de echilibru a C_{max} şi $ASC_{(0-24)}$ a pazopanib la pacienţii cu modificări uşoare ale parametrilor hepatici (definite fie ca valori normale ale bilirubinei şi orice creştere a valorilor alaninaminotransferazei (ALT), fie ca o creştere a valorilor bilirubinei de până la 1,5 x LSN independent de valorile ALT) după administrarea de pazopanib 800 mg o dată pe zi sunt similare valorilor mediane la pacienţii cu funcţie hepatică normală (vezi tabelul 7). 800 mg o dată pe zi este doza recomandată ca pacienţii cu modificări uşoare ale testelor serice hepatice (vezi pct. 4.2).

Moderată
Doza maximă tolerată (DMT) de pazopanib la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (definită ca o creştere a valorilor bilirubinei >1,5 x până la 3 x LSN indiferent de valorile ALT) a fost de 200 mg o dată pe zi. Valorile mediane la starea de echilibru a C_{max} şi $ASC_{(0-24)}$ după administrarea a 200 mg pazopanib o dată pe zi la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată au fost de aproximativ 44% şi, respectiv, 39% din valorile mediane corespunzătoare obţinute după administrarea a 800 mg o dată pe zi la pacienţi cu funcţie hepatică normală (vezi tabelul 7). Pe baza datelor de siguranţă şi tolerabilitate, la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată doza de pazopanib trebuie redusă la 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Severă
Valorile mediane la starea de echilibru a C_{max} şi $ASC_{(0-24)}$ după administrarea a 200 mg pazopanib o dată pe zi la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă au fost de aproximativ 18% şi, respectiv, 15% din valorile mediane corespunzătoare obţinute după administrarea a 800 mg o dată pe zi la pacienţi cu funcţie hepatică normală. Datorită expunerii diminuate şi a rezervei hepatice limitate, pazopanib nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT) (vezi pct. 4.2).

Tabelul 7 Parametri farmacocinetici mediani la starea de echilibru a pazopanib măsuraţi la subiecţi cu insuficienţă hepatică

Grup	**Doză investigată**	**C_{max} (µg/ml)**	**$ASC_{(0-24)}$ (µg x oră/ml)**	**Doză recomandată**
Funcţie hepatică normală	800 mg OZ	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OZ
Insuficienţă hepatică uşoară	800 mg OZ	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OZ
Insuficienţă hepatică moderată	200 mg OZ	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OZ
Insuficienţă hepatică severă	200 mg OZ	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	nerecomandat
OZ – o dată pe zi				

Copii și adolescenți
La administrarea pazopanib 225 mg/m^2 (sub formă de suspensie orală) la pacienți copii și adolescenți, parametrii farmacocinetici (C_{max}, T_{max} și ASC) au fost similari celor raportați anterior la pacienți adulți, tratați cu pazopanib 800 mg. Rezultatele nu au indicat o diferență marcată în ceea ce privește clearance-ul pazopanib, normalizat în funcție de suprafața corporală, între copii și adulți.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Profilul preclinic de siguranţă al pazopanib a fost evaluat la şoarece, şobolan, iepure şi maimuţă. În studiile cu administrare de doze repetate la rozătoare, efectele la nivelul diferitelor ţesuturi (os, dinţi, pat unghial, organe de reproducere, ţesuturi hematologice, rinichi şi pancreas) par a fi corelate cu farmacologia inhibiţiei VEGFR şi/sau întreruperea căilor de semnalizare ale VEGF, majoritatea efectelor survenind la valori ale expunerii plasmatice sub cele observate în practica clinică. Alte efecte observate includ scădere în greutate, diaree şi/sau morbiditate, care au fost fie secundare efectelor gastrointestinale locale cauzate de expunerea locală crescută a mucoaselor la medicament (la maimuţe), fie efectelor farmacologice (la rozătoare). La femelele de şoarece, la expuneri de 2,5 mai mari decât expunerea la om evaluată pe baza ASC, au fost observate leziuni hepatice proliferative (focare eozinofilice şi adenoame).

În studiile de toxicitate juvenilă, efectuate la şobolani înainte de înţărcare, cu administrare de pazopanib începând din ziua 9 post-partum până în ziua 14 post-partum, s-a observat că acesta a cauzat deces şi dezvoltare/maturare anormală a organelor la nivelul rinichiului, plămânului, ficatului şi inimii, la o doză de aproximativ 0,1 ori mai mare decât expunerea clinică, pe baza ASC determinate la adulţii umani. În

urma administrării de pazopanib la şobolani după înţărcare începând din ziua 21 post-partum până în ziua 62 post-partum, rezultatele toxicologice au fost similare cu cele observate la şobolanii adulţi la expuneri comparabile. Copiii şi adolescenţii prezintă risc crescut de efecte asupra oaselor şi dinţilor, comparativ cu adulţii, din cauza faptului că aceste modificări, incluzând inhibarea creşterii (membre scurte), fragilitatea oaselor şi remodelarea dinţilor, au fost prezente la şobolanii tineri la ≥10 mg/kg şi zi (egal cu aproximativ 0,1-0,2 ori mai mari decât expunerea clinică, pe baza ASC determinate la adulţii umani) (vezi pct. 4.4).

Efecte asupra reproducerii, fertilităţii şi teratogenitate

S-a demonstrat că pazopanib este embriotoxic şi teratogen atunci când este administrat la şobolan şi şoarece, la expuneri de peste 300 de ori mai mici decât expunerea la om (evaluată pe baza ASC). Efectele au inclus scădere a fertilităţii la femele, creştere a pierderilor pre- şi postimplantare, resorbţie precoce, letalitate embrionară, greutate mică a fetuşilor şi malformaţii cardivasculare. La rozătoare s-a observat corp galben redus, creştere a chisturilor şi atrofie ovariană. Într-un studiu asupra fertilităţii, la şoarecii masculi nu au existat efecte asupra împerecherii sau fertilităţii, dar s-a observat greutate testiculară şi epididimală scăzută, cu reducere a ratei de producţie a spermei, a motilităţii spermei şi a concentraţiilor de spermă în epididim şi testicule, la expuneri de 0,3 ori din expunerea la om, evaluată pe baza ASC.

Genotoxicitate

Pazopanib nu a indus leziuni genetice atunci când a fost testat în analize de genotoxicitate (testul Ames, testul aberaţiilor cromozomiale în limfocitele din sângele periferic la om şi testul *in vivo* al micronucleilor la şobolan). Un intermediar sintetic utilizat în fabricarea pazopanib, care este prezent în cantităţi mici şi în medicamentul final, nu a avut efecte mutagene în cazul analizei Ames, dar a fost genotoxic în testul limfomului la şoarece (MLA mouse lymphoma assay) şi la testul *in vivo* al micronucleilor la şoarece.

Carcinogeneză

În studiile privind carcinogeneza, cu durata de doi ani, efectuate cu pazopanib, a existat un număr crescut de adenoame hepatice, observate la șoarece, și adenocarcinoame duodenale observate la șobolan. Pe baza patogenezei specifice rozătoarelor și a mecanismului pentru aceste date, nu se consideră că acestea reprezintă un risc carcinogen crescut la pacienții care utilizează pazopanib.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Pazopanib Teva 200 mg comprimate filmate

Nucleu:
Celuloză microcristalină (E460)
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Povidonă K30 (E1201)
Stearat de magneziu (E470b)

Film:
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Oxid roşu de Fer (E172)
Polisorbat 80 (E433)

Pazopanib Teva 400 mg comprimate filmate

Nucleu:
Celuloză microcristalină (E460)
Amidonoglicolat de sodiu (tip A)
Povidonă K30 (E1201)
Stearat de magneziu (E470b)

Film:
Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 400 (E1521)
Polisorbat 80 (E433)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Pazopanib Teva 200 mg comprimate filmate:
Blistere incolore/transparente din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 30, 60, 90 de comprimate filmate, ambalaje multiple cu 60 (2 cutii a câte 30) sau ambalaje multiple cu 90 (3 cutii a câte 30) comprimate filmate.
Flacoane albe din PEÎD prevăzute cu sistem de siguranță pentru copii din PP care conțin 30 comprimate filmate.

Pazopanib Teva 400 mg comprimate filmate:
Blistere incolore/transparente din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 30, 60, 90 de comprimate filmate, ambalaje multiple de 60 (2 cutii a câte 30) sau ambalaje multiple de 90 (3 cutii a câte 30) de comprimate filmate.
Flacoane albe din PEÎD prevăzute cu sistem de siguranță pentru copii din PP care conțin 30, 60 de comprimate filmate sau ambalaj multiplu cu 60 (2 cutii a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sa fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

< Pazopanib Teva 200 mg comprimate filmate>

16958/2026/01-06
< *Pazopanib Teva 400 mg comprimate filmate*>
16959/2026/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026