

## **1. IME ZDRAVILA**

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete  
Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg pazopaniba (v obliki pazopanibijevega klorida).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Rožnate filmsko obložene tablete v obliki kapsule z oznako GS JT na eni strani.

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule z oznako GS UHL na eni strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Zdravilo Votrient je pri odraslih indicirano kot zdravilo prvega izbora za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC - renal cell carcinoma) in pri bolnikih, ki so zaradi napredovale bolezni predhodno prejeli zdravljenje s citokini.

Sarkom mehkih tkiv (STS)

Zdravilo Votrient je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z določenimi podvrstami napredovalega sarkoma mehkih tkiv (STS - soft tissue sarcoma), ki so predhodno prejeli kemoterapijo zaradi metastatske bolezni ali jim je bolezen napredovala v 12 mesecih po (neo)adjuvantnem zdravljenju.

Učinkovitost in varnost sta bili ugotovljeni le pri določenih histoloških podvrstah STS (glejte poglavje 5.1).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z zdravilom Votrient sme uvesti le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo protitumorskih zdravil.

## Odmerjanje

### Odrasli

Priporočeni odmerek pazopaniba za zdravljenje RCC ali STS je 800 mg enkrat na dan.

### Prilagoditev odmerka

Odmerek je treba prilagajati (zniževati ali zviševati) postopoma, z nižanjem ali višanjem odmerka v korakih po 200 mg in pri tem upoštevati prenašanje zdravila pri posameznem bolniku zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Odmerek pazopaniba ne sme preseči 800 mg.

### Pediatrična populacija

Pazopaniba se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, ker obstajajo pomisleki glede varnosti, kar zadeva rast in dozorevanje organov (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Varnost in učinkovitost pazopaniba pri otrocih, starih 2 do 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Starostniki

Podatkov o uporabi pazopaniba pri bolnikih, starih 65 let in starejših, je malo. V kliničnih študijah RCC, izvedenih s pazopanibom, se varnost uporabe pazopaniba pri bolnikih, starih vsaj 65 let, v celoti klinično ni pomembneje razlikovala od varnosti pri mlajših bolnikih. Klinične izkušnje ne kažejo na razlike v odzivu pri starostnikih in mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni mogoče izključiti.

### Okvara ledvic

Pazopanib in njegovi presnovki se le v majhnem obsegu izločajo preko ledvic, zato je verjetnost, da bi okvara ledvic klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko pazopaniba, majhna (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim od 30 ml/min, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, je potrebna previdnost, saj pri tej skupini bolnikov ni izkušenj z uporabo pazopaniba.

### Okvara jeter

Priporočila za odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter temeljijo na farmakokinetičnih študijah pazopaniba pri bolnikih z različnimi stopnjami motenega delovanja jeter (glejte poglavje 5.2). Pri vseh bolnikih je treba opraviti teste jetrne funkcije, da bi ugotovili morebitno okvaro jeter; opraviti jih je treba pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem s pazopanibom (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je treba pazopanib uporabiti previdno in skrbno nadzirati prenašanje. Za bolnike z blagimi nepravilnostmi serumskih jetrnih testov (opredeljenimi bodisi kot normalen bilirubin in kakršno koli zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) bodisi kot zvišanje bilirubina (> 35 % direktnega) do 1,5-kratne zgornje normalne meje (ZMN) ne glede na vrednost ALT) je priporočeni odmerek 800 mg pazopaniba enkrat na dan. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (opredeljeno kot zvišanje bilirubina na > 1,5- do 3-kratno ZMN ne glede na vrednost ALT) je priporočljiv manjši odmerek pazopaniba 200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (opredeljeno kot celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost ALT) uporaba pazopaniba ni priporočljiva.

Glejte poglavje 4.4 za spremljanje jeter in prilagoditev odmerka pri bolnikih z medikamentozno povzročenimi hepatotoksičnimi učinki.

### Način uporabe

Pazopanib je namenjen peroralni uporabi. Jemati ga je treba brez hrane, vsaj eno uro pred ali dve uri po jedi (glejte poglavje 5.2). Filmsko obložene tablete mora bolnik pogoltniti cele z vodo. Ne sme jih razpolavljati ali zdrobiti (glejte poglavje 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Učinki na jetra

Med uporabo pazopaniba so poročali o primerih odpovedi jeter (vključno s smrtnimi izidi). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba pazopanib uporabljati previdno in ob natančnem spremljanju. Za bolnike z blagimi nepravilnostmi serumskih jetrnih testov (bodisi z normalnim bilirubinom in kakršnim koli zvišanjem ALT bodisi z zvišanjem bilirubina do 1,5-kratne ZMN ne glede na vrednost ALT) je priporočeni odmerek 800 mg pazopaniba enkrat na dan. Za bolnike z zmerno okvaro jeter (zvišanje bilirubina na > 1,5- do 3-kratno ZMN ne glede na vrednost ALT) je priporočljiv manjši odmerek pazopaniba 200 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost ALT) uporaba pazopaniba ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Izpostavljenost po odmerku 200 mg je pri teh bolnikih sicer zelo variabilna in bistveno nižja, dosežene vrednosti ocenjujejo kot nezadostne za doseganje klinično pomembnega učinka.

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o zvišanju vrednosti serumskih aminotransferaz (ALT in aspartat-aminotransferaza [AST]) in zvišanju vrednosti bilirubina (glejte poglavje 4.8). V večini primerov so poročali o posameznih primerih zvišanja vrednosti ALT in AST, brez sočasnega zvišanja vrednosti alkalne fosfataze ali bilirubina. Tveganje za blago (> 3-kratna ZMN) do hudo (> 8-kratna ZMN) zvišanje vrednosti ALT je lahko večje pri bolnikih, starejših od 60 let. Tveganje za zvišanje vrednosti ALT zaradi pazopaniba je lahko povečano tudi pri bolnikih, ki so nosilci alela HLA-B\*57:01. Delovanje jeter je treba spremljati pri vseh osebah, ki prejemajo pazopanib, ne glede na njihov genotip in starost (glejte poglavje 5.1).

Serumske jetrne teste je treba izvesti pred uvedbo zdravljenja s pazopanibom, nato pa 3., 5., 7. in 9. teden ter 3. in 4. mesec zdravljenja in dodatno kadar je to klinično indicirano. Po 4. mesecu se morajo nato nadaljevati redne kontrole.

Glejte preglednico 1 za smernice za prilagoditev odmerka pri bolnikih, ki imajo izhodiščne vrednosti celokupnega bilirubina  $\leq 1,5$ -kratno ZMN ter vrednosti AST in ALT  $\leq 2$ -kratno vrednost ZMN:

**Preglednica 1 Prilagoditev odmerka v primeru medikamentozno povzročenih hepatotoksičnih učinkov**

| Vrednosti jetrnih testov                                                                                        | Prilagoditev odmerka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zvišanje vrednosti aminotransferaz na 3- do 8-kratno ZMN                                                        | Nadaljujte zdravljenje s pazopanibom s tedenskim spremljanjem delovanja jeter, dokler se vrednosti aminotransferaz ne vrnejo na stopnjo 1 ali izhodiščno vrednost.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zvišanje vrednosti aminotransferaz na > 8-kratno ZMN                                                            | Prekinite zdravljenje s pazopanibom, dokler se aminotransferaze ne vrnejo na stopnjo 1 ali izhodiščno vrednost.<br>Če je pričakovana korist ponovne uvedbe zdravljenja s pazopanibom večja od tveganja za pojav hepatotoksičnih učinkov, je treba uvesti zdravljenje s pazopanibom z nižjim odmerkom 400 mg na dan in opravljati serumske jetrne teste vsak teden 8 tednov. Če se po ponovni uvedbi zdravljenja s pazopanibom vrednosti aminotransferaz spet zvišajo na > 3-kratno ZMN, je treba zdravljenje s pazopanibom trajno ukiniti. |
| Zvišanje vrednosti aminotransferaz na > 3-kratno ZMN in sočasno zvišanje vrednosti bilirubina na > 2-kratno ZMN | Trajno ukinite uporabo pazopaniba.<br>Bolnike je treba nadzirati, dokler se vrednosti ne vrnejo na stopnjo 1 ali izhodiščno vrednost. Pazopanib je zaviralec UGT1A1. Pri bolnikih z Gilbertovim sindromom se lahko pojavi blaga indirektna (nekonjugirana) hiperbilirubinemija. Bolnike z le blago indirektno hiperbilirubinemijo ali znanim Gilbertovim sindromom ali sumom nanj ter z ALT > 3-kratno ZMN je treba obravnavati po priporočilih, opisanih za primer izoliranega zvišanja ALT.                                              |

Sočasna uporaba pazopaniba in simvastatina poveča tveganje za zvišanje ALT (glejte poglavje 4.5), zato je treba to kombinacijo uporabljati previdno in ob natančnem nadzoru.

### Hipertenzija

V kliničnih študijah s pazopanibom so se pojavili primeri hipertenzije, vključno z na novo diagnosticiranimi simptomatskimi epizodami zvišanega krvnega tlaka (hipertenzivna kriza). Pred uvedbo zdravljenja s pazopanibom mora biti vrednost krvnega tlaka dobro nadzorovana. Bolnike je treba nadzirati glede pojava hipertenzije zgodaj po začetku zdravljenja (ne pozneje kot en teden po uvedbi pazopaniba), pozneje pa pogosto, da bi zagotovili urejenost krvnega tlaka. Stopnje zvišanega krvnega tlaka (sistolični krvni tlak  $\geq 150$  mm Hg ali distolični krvni tlak  $\geq 100$  mm Hg) so se pojavile kmalu po uvedbi zdravljenja (v približno 40 % primerov se je pojavila do 9. dneva zdravljenja in v približno 90 % primerov se je pojavila v prvih 18 tednih po uvedbi zdravljenja). Krvni tlak je treba kontrolirati in ga takoj urejati s kombinacijo antihipertenzivnih zdravil in prilagoditvijo odmerka pazopaniba (prekinitev in ponovna uvedba v zmanjšanem odmerku po klinični presoji) (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Zdravljenje s pazopanibom je treba ukiniti v primeru hipertenzivne krize ali če je hipertenzija huda in traja kljub antihipertenzivnemu zdravljenju in znižanju odmerka pazopaniba.

### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome)/reverzibilni posteriorni levkoencefalopatski sindrom (RPLS – Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

V povezavi s pazopanibom je bil opisan PRES/RPLS. PRES/RPLS se lahko pokaže z glavobolom, hipertenzijo, konvulzijami, letargijo, zmedenostjo, slepoto in drugimi motnjami vida oziroma nevrološkimi motnjami ter se lahko konča smrtno. Bolniki, ki se jim pojavi PRES/RPLS, morajo trajno prenehati z zdravljenjem s pazopanibom.

### Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V povezavi s pazopanibom je bila opisana IBP, ki se lahko konča smrtno (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede pljučnih simptomov, ki nakazujejo na IBP/pnevmonitis in pri bolnikih, ki se jim razvije IBP ali pnevmonitis, zdravljenje s pazopanibom zaključiti.

### Moteno delovanje srca/srčno popuščanje

Pred začetkom zdravljenja bolnikov s predobstoječimi motnjami delovanja srca je treba upoštevati tveganja in koristi pazopaniba. Varnost in farmakokinetika pazopaniba pri bolnikih z zmernim do hudim srčnim popuščanjem in bolnikih z iztisnim deležem levega prekata (LVEF – left ventricular ejection fraction), nižjim od normalnega, nista raziskani.

V kliničnih študijah s pazopanibom so se pojavile manifestacije motenega delovanja srca, npr. kongestivno srčno popuščanje in zmanjšanje LVEF (glejte poglavje 4.8). V randomizirani primerjalni študiji pazopaniba in sunitiniba pri karcinomu ledvičnih celic (VEG108844) so preiskovancem opravili izhodiščno meritev in kontrolne meritve LVEF. Moteno delovanje miokarda se je pojavilo pri 13 % preiskovancev (47/362), ki so prejeli pazopanib, in pri 11 % preiskovancev (42/369), ki so prejeli sunitinib. Kongestivno srčno popuščanje so opazili pri 0,5 % preiskovancev, ki so prejeli pazopanib in 0,5 % preiskovancev, ki so prejeli sunitinib. V fazi III VEG110727 STS študije je bilo kongestivno srčno popuščanje opisano pri 3 od 240 preiskovancev (1 %). Med preiskovanci, ki so jim opravili meritev LVEF po izhodiščni meritvi in kontrolne meritve LVEF, so zmanjšanje LVEF ugotovili pri 11 % (15/140) prejemnikov pazopaniba in pri 3 % (1/39) prejemnikov placeba.

### Dejavniki tveganja

V študiji III. faze pri STS je imelo v kraku s pazopanibom sočasno hipertenzijo 13 od 15 preiskovancev; hipertenzija je morda poslabšala moteno delovanje srca pri ogroženih bolnikih s povečanjem sistoličnega bremena ("afterload"). 99 % bolnikov (243/246) vključenih v študijo III. faze pri STS, vključno s temi 15 preiskovanci, je prejelo antracikline. Predhodno zdravljenje z antraciklini je lahko dejavnik tveganja za moteno delovanje srca.

### Izid

Štirje od 15 preiskovancev so povsem okrevali (vrednost znotraj 5 % od izhodiščne), 5 pa jih je okrevalo delno (vrednost znotraj normalnega območja, vendar > 5 % manj od izhodiščne). En preiskovanec ni okrevljal, podatkov o spremljanju za preostalih 5 preiskovancev pa ni.

### Ukrepanje

Pri bolnikih s pomembnim zmanjšanjem LVEF je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti in/ali zmanjšati odmerek ter to kombinirati z zdravljenjem hipertenzije (če je ta prisotna, glejte poglavje 4.8), kot je klinično indicirano.

Bolnike je treba natančno kontrolirati glede kliničnih znakov ali simptomov kongestivnega srčnega popuščanja. Bolnikom, ki imajo tveganje za moteno delovanje srca, je priporočljivo kontrolirati LVEF izhodiščno in redno pozneje.

### Podaljšanje intervala QT in torsade de pointes

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu podaljšanja intervala QT in tahikardiji torsade de pointes (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so kdaj že imeli težave s podaljšanjem intervala QT, pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje srčnih aritmij ali drugimi zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, ter bolnikih, ki imajo relevantne bolezni srca, je treba pazopanib uporabljati previdno. Pred začetkom zdravljenja s pazopanibom je priporočljivo izvesti elektrokardiografsko preiskavo srca in jo nato med zdravljenjem občasno ponavljati ter skrbeti za ravnovesje elektrolitov (npr. kalcij, magnezij, kalij) znotraj mej normalnih vrednosti.

### Arterijska tromboza

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu miokardnega infarkta, miokardne ishemije, ishemične kapi in tranzitorne ishemične atake (glejte poglavje 4.8). Zabeležili so dogodke s smrtnim izidom. Pazopanib je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki imajo večje tveganje za trombotične dogodke ali imajo trombotične dogodke v anamnezi. Pazopanib ni raziskan pri bolnikih, ki so imeli dogodek v preteklih 6 mesecih. Odločitev o uvedbi zdravljenja je treba sprejeti na osnovi ocene razmerja med koristjo in tveganjem pri vsakem posameznem bolniku.

### Venski trombembolični dogodki

V kliničnih študijah pazopaniba so se pojavili venski trombembolični dogodki, vključno z vensko trombozo in smrtno pljučno embolijo. Te dogodke so opazili tako v študijah RCC kot STS, vendar je bila incidenca v populaciji s STS večja (5 %) kot v populaciji z RCC (2 %).

### Trombotična mikroangiopatija (TMA)

V kliničnih študijah, v katerih so preučevali pazopanib v monoterapiji, v kombinaciji z bevacizumabom oziroma v kombinaciji s topotekanom, je bila opisana TMA (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki se jim pojavi TMA, morajo trajno prenehati z zdravljenjem s pazopanibom. Po ukinitvi zdravljenja so opazili izginotje učinkov TMA. Pazopanib ni indiciran za uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili.

### Hemoragični dogodki

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu hemoragičnih dogodkov (glejte poglavje 4.8). Pojavile so se krvavitve s smrtnim izidom. Pri bolnikih z anamnezo izkašljevanja krvi, cerebralne krvavitve ali klinično pomembne gastrointestinalne krvavitve v zadnjih 6 mesecih, uporaba pazopaniba ni raziskana. Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za pojav krvavitev je treba pazopanib uporabljati previdno.

### Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo pazopaniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizem.

### Perforacije in fistula v gastrointestinalnem traktu

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu perforacij ali fistule v gastrointestinalnem traktu (glejte poglavje 4.8). Pojavile so se perforacije s smrtnim izidom. Pri bolnikih s tveganjem za pojav perforacije ali fistule v gastrointestinalnem traktu je treba pazopanib uporabljati previdno.

### Celjenje ran

Formalne študije o vplivu pazopaniba na celjenje ran niso bile izvedene. Ker lahko zaviralci žilnega endotelnega rastnega faktorja (VEGF - vascular endothelial growth factor) vplivajo na celjenje ran, je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti vsaj 7 dni pred načrtovanim kirurškim posegom. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja s pazopanibom po opravljenem kirurškem posegu je treba sprejeti na osnovi klinične presoje ustreznosti celjenja rane. Pri bolnikih, pri katerih se rana ponovno odpre, je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti.

### Hipotiroidizem

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o primerih zmanjšane delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja s pazopanibom je priporočljivo z laboratorijskimi preiskavami ovrednotiti delovanje ščitnice. Bolnike s hipotiroidizmom je treba pred uvedbo zdravljenja s

pazopanibom zdraviti v skladu z ustaljeno prakso. Med zdravljenjem s pazopanibom je treba vse bolnike skrbno nadzirati glede pojava znakov ali simptomov zmanjšane delovanja ščitnice. Periodično je treba opravljati laboratorijske preiskave delovanja ščitnice in po potrebi ukrepati v skladu z ustaljeno medicinsko prakso.

### Proteinurija

V kliničnih študijah s pazopanibom so poročali o pojavu proteinurije. Pred začetkom zdravljenja in periodično med zdravljenjem je priporočljivo opraviti preiskave urina, bolnike pa je treba nadzirati glede poslabšanja proteinurije. V primeru pojava nefrotskega sindroma je treba zdravljenje s pazopanibom prekiniti.

### Sindrom tumorske lize

Uporaba pazopaniba je lahko povezana s pojavljanjem sindroma tumorske lize, vključno s smrtjo zaradi sindroma tumorske lize (glejte poglavje 4.8). Tveganje za razvoj sindroma tumorske lize je povečano pri bolnikih s hitro rastočimi tumorji, z velikim tumorskim bremenom, z okvaro delovanja ledvic ali v stanju dehidriranosti. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Votrient je treba razmisliti o preventivnih ukrepih, kot sta odpravljanje zvišanih vrednosti sečne kisline in intravenska hidracija. Bolnike s povečanim tveganjem je treba skrbno spremljati in zdraviti, kot je klinično indicirano.

### Pnevmotoraks

V kliničnih študijah pazopaniba pri napredovalem sarkomu mehkih tkiv so se pojavili primeri pnevmotoraksa (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem s pazopanibom je treba bolnike natančno kontrolirati glede znakov in simptomov pnevmotoraksa.

### Pediatrična populacija

Mehanizem delovanja pazopaniba lahko pri glodalcih hudo prizadene rast in dozorevanje organov med zgodnjim postnatalnim obdobjem (glejte poglavje 5.3), zato se pazopaniba ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let.

### Okužbe

Opisani so primeri hudih okužb (z nevtropenijo ali brez nje), v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

### Kombinacija z drugimi sistemskimi zdravili proti raku

Klinične študije pazopaniba v kombinaciji s številnimi drugimi zdravili proti raku (vključno z na primer pemetreksedom, lapatinibom ali pembrolizumabom) so se končale predčasno zaradi problemov z večjo toksičnostjo in/ali umrljivostjo. V teh shemah ni bilo ugotovljenega varnega in učinkovitega odmerka kombinacij.

### Nosečnost

Predklinične študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Če se pazopanib uporablja med nosečnostjo, ali če bolnica med zdravljenjem s pazopanibom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod. Ženskam v rodni dobi je treba pojasniti, da med zdravljenjem s pazopanibom ne smejo zanositi (glejte poglavje 4.6).

### Interakcije

Sočasnemu zdravljenju z močnimi zaviralci CYP3A4, P-glikoproteina (P-gp) ali proteina BCRP se je treba izogniti, ker obstaja tveganje večje izpostavljenosti pazopanibu (glejte poglavje 4.5). Pretehtati je treba uporabo drugih zdravil za sočasno uporabo, ki imajo majhen potencial za zaviranje CYP3A4, P-gp ali BCRP, ali takšnega potenciala sploh nimajo.

Sočasnemu zdravljenju z induktorji CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšanje izpostavljenosti pazopanibu (glejte poglavje 4.5).

Med sočasnim zdravljenjem s ketokonazolom so bili opisani primeri hiperglikemije.

Pri sočasni uporabi pazopaniba in substratov za uridin-difosfat-glukuronoziltransferazo 1A1 (UGT1A1) (npr. irinotekan) je potrebna previdnost, ker je pazopanib inhibitor UGT1A1 (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s pazopanibom bolnik ne sme uživati soka grenivke (glejte poglavje 4.5).

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vpliv drugih zdravil na pazopanib

Študije *in vitro* kažejo, da oksidativna presnova pazopaniba v človeških jetrnih mikrosomih poteka predvsem s CYP3A4 in le v manjši meri s CYP1A2 in CYP2C8. Zaviralci in induktorji CYP3A4 torej lahko vplivajo na presnovo pazopaniba.

#### Zaviralci CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je substrat CYP3A4, P-gp in BCRP.

Sočasna uporaba pazopaniba (400 mg enkrat na dan) z močnim zaviralcem CYP3A4 in P-gp ketokonazolom (400 mg enkrat na dan) 5 dni zapored je povzročila povečanje povprečne  $AUC_{(0-24)}$  pazopaniba za 66 % in njegove  $C_{max}$  za 45 % v primerjavi z uporabo pazopaniba samega (400 mg enkrat na dan 7 dni). Opravili so primerjave farmakokinetičnih parametrov pazopaniba  $C_{max}$  (razpon povprečij od 27,5 do 58,1  $\mu\text{g/ml}$ ) in  $AUC_{(0-24)}$  (razpon povprečij od 48,7 do 1040  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) po uporabi 800 mg pazopaniba samega in po uporabi 400 mg pazopaniba s 400 mg ketokonazola (povprečna  $C_{max}$  59,2  $\mu\text{g/ml}$ , povprečna  $AUC_{(0-24)}$  1300  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ). Pokazale so, da v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A4 in P-gp zmanjšanje odmerka pazopaniba na 400 mg enkrat na dan pri večini bolnikov povzroči podobno sistemsko izpostavljenost, kot je dosežena po uporabi 800 mg pazopaniba samega enkrat na dan. A pri nekaterih bolnikih je lahko sistemska izpostavljenost pazopanibu večja, kot je bila zabeležena po uporabi 800 mg pazopaniba samega.

Pri sočasni uporabi pazopaniba in ostalih zdravil iz skupine močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. itraconazol, klaritromicin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, vorikonazol) se koncentracije pazopaniba lahko povečajo. Sok grenivke vsebuje zaviralec CYP3A4 in tudi lahko poveča koncentracije pazopaniba v plazmi.

Pri uporabi lapatiniba (ki je substrat in šibek zaviralec CYP3A4 in P-gp ter močen zaviralec BCRP) v odmerku 1500 mg skupaj s pazopanibom v odmerku 800 mg, sta se srednji vrednosti  $AUC_{(0-24)}$  in  $C_{max}$  pazopaniba povečali za približno od 50 % do 60 % v primerjavi z uporabo pazopaniba samega v odmerku 800 mg. Zavrtje P-gp in/ali BCRP z lapatinibom je verjetno pripomoglo k večji izpostavljenosti pazopanibu.

Pri sočasni uporabi pazopaniba skupaj z zaviralci CYP3A4, P-gp in BCRP, kot je lapatinib, se koncentracije pazopaniba v plazmi povečajo. Sočasna uporaba z močnimi zaviralci P-gp ali BCRP lahko tudi spremeni izpostavljenost pazopanibu in njegovo porazdelitev, vključno s porazdelitvijo v osrednje živčevje.

Sočasni uporabi pazopaniba z močnim zaviralcem CYP3A4 se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).



Če ni medicinsko sprejemljive alternative uporabi močnega zaviralca CYP3A4, je treba med sočasno uporabo odmerkov pazopaniba zmanjšati na 400 mg na dan (glejte poglavje 4.4). V takšnih primerih je treba biti pozoren na neželene učinke in če se pojavijo z zdravilom povezani neželeni učinki, pride v poštev dodatno zmanjšanje odmerka.

Sočasni uporabi z močnimi zaviralci P-gp ali BCRP se je treba izogibati. Priporočljivo je izbrati alternativno sočasno zdravilo, ki ne zavira ali ima minimalen vpliv na zaviranje P-gp ali BCRP.

#### Induktorji CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktorji CYP3A4, kot je rifampicin, lahko zmanjšajo koncentracije pazopaniba v plazmi. Sočasna uporaba pazopaniba z močnimi induktorji P-gp ali BCRP lahko spremeni izpostavljenost pazopanibu in njegovo porazdelitev, vključno s porazdelitvijo v osrednje živčevje. Priporočljivo je izbrati alternativno sočasno zdravilo, ki ne inducira ali ima minimalen vpliv na indukcijo encima ali transporterja.

#### Vpliv pazopaniba na druga zdravila

Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da pazopanib zavira encime CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2E1. Morebitna indukcija CYP3A4 je pri človeku bila dokazana *in vitro* s humanim PXR. Klinične farmakološke študije z uporabo pazopaniba v odmerku 800 mg enkrat na dan so pokazale, da pazopanib pri bolnikih z rakom nima klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko kofeina (preiskovani substrat za CYP1A2), varfarina (preiskovani substrat za CYP2C9) ali omeprazola (preiskovani substrat za CYP2C19). Pri sočasni uporabi pazopaniba sta se srednji vrednosti AUC in  $C_{max}$  midazolama (preiskovani substrat za CYP3A4) povečali za približno 30 %, razmerje koncentracij dektrometrofana in dektrofana v urinu po peroralni uporabi dektrometrofana (preiskovani substrat za CYP2D6) pa se je povečalo za od 33 % do 64 %. Pri sočasni uporabi pazopaniba v odmerku 800 mg enkrat na dan in paklitaksela v odmerku 80 mg/m<sup>2</sup> (substrat za CYP3A4 in CYP2C8) enkrat na teden, se je srednja vrednost AUC paklitaksela povečala za 26 %,  $C_{max}$  paklitaksela pa za 31 %.

Glede na vrednosti  $IC_{50}$  *in vitro* in vrednosti  $C_{max}$  v plazmi *in vivo* lahko presnovka pazopaniba GSK1268992 in GSK1268997 pripomoreta k neto zaviralnemu vplivu pazopaniba na BCRP. Poleg tega ni mogoče izključiti zavrtja BCRP in P-gp s pazopanibom v prebavilih. Previdnost je potrebna, če je pazopanib uporabljen hkrati z drugimi peroralnimi substrati BCRP in P-gp.

*In vitro* je pazopanib zavrl humani transportni polipeptid za organske anione (OATP1B1). Vpliva pazopaniba na farmakokinetiko substratov OATP1B1 (npr. statinov, glejte "Vpliv sočasne uporabe pazopaniba in simvastatina" spodaj) ni mogoče izključiti.

Pazopanib *in vitro* zavira encim uridin-difosfoglukuronozil-transferazo 1A1 (UGT1A1). Aktivni presnovek irinotekana, SN-38, je substrat OATP1B1 in UGT1A1. Sočasna uporaba 400 mg pazopaniba enkrat na dan z 250 mg/m<sup>2</sup> cetuksimaba in 150 mg/m<sup>2</sup> irinotekana je povečala sistemsko izpostavljenost presnovku SN-38 za približno 20 %. Pazopanib pri osebah s polimorfizmom UGT1A1\*28 morda bolj vpliva na odstranjevanje SN-38 kot pri osebah z divjim tipom alela. Vendar genotip UGT1A1 ni bil vedno napovednik vpliva pazopaniba na odstranjevanje SN-38. Previdnost je potrebna, če je pazopanib uporabljen hkrati s substrati UGT1A1.

#### Vpliv sočasne uporabe pazopaniba in simvastatina

Sočasna uporaba pazopaniba in simvastatina poveča incidenco zvišanj ALT. Rezultati metanalize, ki je uporabila združene podatke kliničnih raziskav s pazopanibom so pokazali, da so ALT > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti zabeležili pri 126 od 895 bolnikov (14 %), ki niso uporabljali statinov, in pri 11 od 41 bolnikov (27 %) bolnikov, ki so sočasno uporabljali simvastatin ( $p = 0,038$ ). Če se bolniku, ki sočasno prejema simvastatin, zviša ALT, je treba upoštevati smernice za odmerjanje pazopaniba in prekiniti uporabo simvastatina (glejte poglavje 4.4). Poleg tega je treba pazopanib skupaj z drugimi statini uporabljati previdno, ker ni dovolj podatkov za oceno njihovega vpliva na raven ALT. Ni mogoče izključiti, da bo pazopanib vplival na farmakokinetiko drugih statinov (npr.

atrovastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

#### Vpliv hrane na pazopanib

Pri uporabi pazopaniba skupaj z obrokom z veliko ali majhno vsebnostjo maščob sta se vrednosti AUC in  $C_{\max}$  pazopaniba povečali za približno 2-krat. Bolnik mora pazopanib jemati vsaj eno uro pred ali dve uri po jedi.

#### Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu

Sočasna uporaba pazopaniba in esomeprazola zmanjša biološko uporabnost pazopaniba za približno 40 % (AUC in  $C_{\max}$ ); hkratni uporabi pazopaniba z zdravili, ki zvišajo pH v želodcu, se je treba izogniti. Če je sočasna uporaba zaviralcev protonske črpalke (PPI - proton-pump inhibitor) medicinsko potrebna, je odmerek pazopaniba priporočljivo vzeti brez hrane, enkrat na dan zvečer, obenem s PPI. Če je sočasna uporaba antagonistov receptorjev  $H_2$  medicinsko potrebna, je treba pazopanib vzeti brez hrane vsaj 2 uri pred ali vsaj 10 ur po odmerku antagonistov receptorjev  $H_2$ . Pazopanib je treba vzeti vsaj 1 uro pred ali 2 uri po uporabi kratkodelujočih antacidov. Priporočila glede hkratne uporabe PPI in antagonistov receptorjev  $H_2$  temeljijo na fizioloških razmislekih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost/Kontracepcija pri moških in ženskah

Ni zadostnih podatkov o uporabi pazopaniba pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Pazopaniba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če klinično stanje bolnice zahteva zdravljenje s pazopanibom. Če se pazopanib uporablja med nosečnostjo, ali če bolnica med zdravljenjem s pazopanibom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati uporabo primerne metode kontracepcije med zdravljenjem in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku pazopaniba in pojasniti, da med zdravljenjem s pazopanibom ne smejo zanositi.

Bolniki moškega spola (tudi tisti, ki so imeli vazektomijo) morajo v času jemanja pazopaniba in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku pazopaniba pri spolnih odnosih uporabljati kondom, s čimer zmanjšujejo možnost, da bi nosečo partnerko oziroma partnerko v rodni dobi izpostavljali zdravilu.

#### Dojenje

Varnost uporabe pazopaniba med dojenjem ni bila dokazana. Ni znano, ali se pazopanib ali njegovi presnovki izločajo z materinim mlekom. Podatki o izločanju pazopaniba z mlekom pri živalih niso na voljo. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem s pazopanibom mora bolnica prenehati dojiti.

#### Plodnost

Študije na živalih kažejo, da zdravljenje s pazopanibom lahko vpliva na plodnost moških in žensk (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Votrient nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Iz farmakologije pazopaniba se škodljiv vpliv na tovrstne aktivnosti ne more predvideti. Pri presojanju bolnikove sposobnosti za opravila, ki zahtevajo presojo motorične ali kognitivne funkcije, je treba upoštevati tako klinično stanje bolnika kot profil neželenih učinkov pazopaniba. Bolniki naj ne vozijo in ne upravljajo s stroji, če so omotični, utrujeni ali šibki.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih značilnosti

Pri celotnem vrednotenju varnosti in prenašanja pazopaniba pri osebah s karcinomom ledvičnih celic (skupaj n = 1149) so upoštevani kumulativni podatki iz ključne študije pri RCC (VEG105192, n = 290), podaljška študije (VEG107769, n = 71), podporne študije II. faze (VEG102616, n = 225) in randomizirane, odprte študije neinferiornosti III. faze z vzporednimi skupinami (VEG108844, n = 557) (glejte poglavje 5.1).

Kumulativni podatki ključne študije pri STS (VEG110727, n = 369) in podporne študije II. faze (VEG20002, n = 142) so bili ovrednoteni v celotni oceni varnosti in prenašanja pazopaniba (skupna populacija glede varnosti n = 382) pri preiskovancih s STS (glejte poglavje 5.1).

Najpomembnejši resni neželeni učinki, ugotovljeni v študijah pri RCC in STS, so bili tranzitorna ishemična ataka, ishemična kap, miokardna ishemija, miokardni in cerebralni infarkt, diskfunkcija srca, gastrointestinalna perforacija in fistula, podaljšanje intervala QT, torsades de pointes ter krvavitve v pljučih, prebavilih in možganih. O vseh neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % zdravljenih bolnikov. Med drugimi pomembnimi resnimi neželenimi učinki, ugotovljenimi v študijah pri STS, so bili venski trombotični dogodki, moteno delovanje levega prekata in pnevmotoraks.

Dogodki, ki so bili povezani s smrtnim izidom, in bi lahko bili povezani z uporabo pazopaniba so gastrointestinalna krvavitev, pljučna krvavitev/hemoptiza, nenormalno delovanje jeter, perforacija črevesa in ishemična možganska kap.

Najpogostejši neželeni učinki (ki so se pojavili vsaj pri 10 % bolnikov) katere koli stopnje v študijah pri RCC in STS so bili: driska, sprememba barve las, hipopigmentacija kože, eksfoliativen izpuščaj, hipertenzija, navzea, glavobol, utrujenost, anoreksija, bruhanje, disgevizija, stomatitis, zmanjšanje telesne mase, bolečina, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze in zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze.

Neželeni učinki zdravila (vseh stopenj), o katerih so poročali pri preiskovancih z RCC in STS ali v obdobju po prihodu zdravila na trg, so v nadaljevanju navedeni po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme, pogostnosti in stopnjo resnosti. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Kategorije pogostnosti so bile določene na osnovi absolutne pogostnosti iz kliničnih študij. Ocenjeni so bili tudi postmarketinški podatki o varnosti in prenosljivosti vključujoč vse klinične študije in spontana poročila. V razvrstitvah pogostnosti znotraj posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

### Tabelirani seznam neželenih učinkov

**Preglednica 2** Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, zabeleženi v študijah RCC (n = 1149) ali med obdobjem trženja

| Organski sistem                   | Pogostnost (vse stopnje) | Neželeni učinki                       | Vse stopnje n (%) | Stopnja 3 n (%) | Stopnja 4 n (%) |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | pogosti                  | okužbe (z nevtropenijo ali brez nje)† | neznana           | neznana         | neznana         |
|                                   | občasni                  | okužba dlesni                         | 1 (< 1 %)         | 0               | 0               |
|                                   |                          | infekcijski peritonitis               | 1 (< 1 %)         | 0               | 0               |

|                                                                                   |                    |                                                                                                                     |            |            |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-----------|
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</b> | občasni            | tumorska bolečina                                                                                                   | 1 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                                       | pogosti            | trombocitopenija                                                                                                    | 80 (7 %)   | 10 (< 1 %) | 5 (< 1 %) |
|                                                                                   |                    | nevtropenija                                                                                                        | 79 (7 %)   | 20 (2 %)   | 4 (< 1 %) |
|                                                                                   |                    | levkopenija                                                                                                         | 63 (5 %)   | 5 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   | občasni            | policitemija                                                                                                        | 6 (0,03 %) | 1          | 0         |
|                                                                                   | redki              | trombotična mikroangiopatija (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom)† | neznana    | neznana    | neznana   |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b>                                                | pogosti            | hipotiroidizem                                                                                                      | 83 (7 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                                             | zelo pogosti       | zmanjšan apetit <sup>e</sup>                                                                                        | 317 (28 %) | 14 (1 %)   | 0         |
|                                                                                   | pogosti            | hipofosfatemija                                                                                                     | 21 (2 %)   | 7 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | dehidracija                                                                                                         | 16 (1 %)   | 5 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   | občasni            | hipomagneziemija                                                                                                    | 10 (< 1 %) | 0          | 0         |
|                                                                                   | pogostnost neznana | sindrom tumorske lize*                                                                                              | neznana    | neznana    | neznana   |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                                        | pogosti            | nespečnost                                                                                                          | 30 (3 %)   | 0          | 0         |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                                           | zelo pogosti       | dizgevizija <sup>c</sup>                                                                                            | 254 (22 %) | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | glavobol                                                                                                            | 122 (11 %) | 11 (< 1 %) | 0         |
|                                                                                   | pogosti            | omotica                                                                                                             | 55 (5 %)   | 3 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) |
|                                                                                   |                    | letargija                                                                                                           | 30 (3 %)   | 3 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | parestezije                                                                                                         | 20 (2 %)   | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | periferna senzorična nevropatija                                                                                    | 17 (1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                                   | občasni            | hipestezija                                                                                                         | 8 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                                                   |                    | tranzitorna ishemična ataka                                                                                         | 7 (< 1 %)  | 4 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | zaspanost                                                                                                           | 3 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | cerebrovaskularni inzult                                                                                            | 2 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) |
|                                                                                   |                    | ishemična možganska kap                                                                                             | 2 (< 1 %)  | 0          | 1 (< 1 %) |
|                                                                                   | redki              | posteriorna reverzibilna encefalopatija/ reverzibilni posteriorni levkoencefalopatski sindrom†                      | neznana    | neznana    | neznana   |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                             | pogosti            | zamegljen vid                                                                                                       | 19 (2 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   | občasni            | odstop mrežnice†                                                                                                    | 1 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                                   |                    | pretrganje mrežnice†                                                                                                | 1 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |

|                                                                |              |                                                       |             |            |           |
|----------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|-------------|------------|-----------|
|                                                                |              | sprememba barve trepalnic                             | 4 (< 1 %)   | 0          | 0         |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           | občasni      | bradikardija                                          | 6 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | miokardni infarkt                                     | 5 (< 1 %)   | 1 (< 1 %)  | 4 (< 1 %) |
|                                                                |              | moteno delovanje srca <sup>f</sup>                    | 4 (< 1 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | miokardna ishemija                                    | 3 (< 1 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
| <b>Žilne bolezni</b>                                           | zelo pogosti | hipertenzija                                          | 473 (41 %)  | 115 (10 %) | 1 (< 1 %) |
|                                                                | pogosti      | valovi vročine                                        | 16 (1 %)    | 0          | 0         |
|                                                                |              | venska trombembolija <sup>g</sup>                     | 13 (1 %)    | 6 (< 1 %)  | 7 (< 1 %) |
|                                                                |              | zardevanje                                            | 12 (1 %)    | 0          | 0         |
|                                                                | občasni      | hipertenzivna kriza                                   | 6 (< 1 %)   | 0          | 2 (< 1 %) |
|                                                                |              | krvavitev                                             | 1 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                | redki        | anevrizme in disekcije arterij <sup>†</sup>           | neznana     | neznana    | neznana   |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | pogosti      | epistaksa                                             | 50 (4 %)    | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | disfonija                                             | 48 (4 %)    | 0          | 0         |
|                                                                |              | dispneja                                              | 42 (4 %)    | 8 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) |
|                                                                |              | hemoptiza                                             | 15 (1 %)    | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                | občasni      | rinoreja                                              | 8 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | pljučna krvavitev                                     | 2 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | pnevmotoraks                                          | 1 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                | redki        | intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis <sup>‡</sup> | ni znano    | ni znano   | ni znano  |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        | zelo pogosti | driska                                                | 614 (53 %_) | 65 (6 %)   | 2 (< 1 %) |
|                                                                |              | navzea                                                | 386 (34 %)  | 14 (1 %)   | 0         |
|                                                                |              | bruhanje                                              | 225 (20 %)  | 18 (2 %)   | 1 (< 1 %) |
|                                                                |              | bolečine v trebuhu <sup>a</sup>                       | 139 (12 %)  | 15 (1 %)   | 0         |
|                                                                | pogosti      | stomatitis                                            | 96 (8 %)    | 4 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | dispepsija                                            | 83 (7 %)    | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | flatulenca                                            | 43 (4 %)    | 0          | 0         |
|                                                                |              | napihnjenost trebuha                                  | 36 (3 %)    | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | razjede v ustih                                       | 28 (2 %)    | 3 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | suhost ust                                            | 27 (2 %)    | 0          | 0         |
|                                                                | občasni      | pankreatitis                                          | 8 (< 1 %)   | 4 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | krvavitev iz danke                                    | 8 (< 1 %)   | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | hematohezija                                          | 6 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | gastrointestinalna krvavitev                          | 4 (< 1 %)   | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | melena                                                | 4 (< 1 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | pogosto odvajanje blata                               | 3 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | analna krvavitev                                      | 2 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | perforacija debelega črevesa                          | 2 (< 1 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | krvavitev v ustih                                     | 2 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | krvavitev v zgornjih prebavilih                       | 2 (< 1 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                                |              | enterokutana fistula                                  | 1 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | hematemeza                                            | 1 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | hemoroidalna krvavitev                                | 1 (< 1 %)   | 0          | 0         |
|                                                                |              | perforacija ileuma                                    | 1 (< 1 %)   | 0          | 1 (< 1 %) |

|                                                              |              |                                                |            |            |           |
|--------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------|------------|------------|-----------|
|                                                              |              | krvavitev v požiralniku                        | 1 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | retroperitonealna krvavitev                    | 1 (< 1 %)  | 0          | 0         |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                 | pogosti      | hiperbilirubinemija                            | 38 (3 %)   | 2 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) |
|                                                              |              | nenormalno delovanje jeter                     | 29 (3 %)   | 13 (1 %)   | 2 (< 1 %) |
|                                                              |              | hepatotoksičnost                               | 18 (2 %)   | 11 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
|                                                              | občasni      | zlatenica                                      | 3 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | z zdravlilom povzročena okvara jeter           | 2 (< 1 %)  | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | odpoved jeter†                                 | 1 (< 1 %)  | 0          | 1 (< 1 %) |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              | zelo pogosti | spremenjena barva las                          | 404 (35 %) | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske | 206 (18 %) | 39 (3 %)   | 0         |
|                                                              |              | alopecija                                      | 130 (11 %) | 0          | 0         |
|                                                              |              | izpuščaj                                       | 129 (11 %) | 7 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | hipopigmentacija kože                          | 52 (5 %)   | 0          | 0         |
|                                                              | pogosti      | suha koža                                      | 50 (4 %)   | 0          | 0         |
|                                                              |              | srbenje                                        | 29 (3 %)   | 0          | 0         |
|                                                              |              | eritem                                         | 25 (2 %)   | 0          | 0         |
|                                                              |              | depigmentacija kože                            | 20 (2 %)   | 0          | 0         |
|                                                              |              | hiperhidroza                                   | 17 (1 %)   | 0          | 0         |
|                                                              | občasni      | spremembe na nohtih                            | 11 (< 1 %) | 0          | 0         |
|                                                              |              | eksfoliacija kože                              | 10 (< 1 %) | 0          | 0         |
|                                                              |              | fotosenzibilnostna reakcija                    | 7 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | eritematozen izpuščaj                          | 6 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | spremembe na koži                              | 5 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | makularen izpuščaj                             | 4 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | srbeč izpuščaj                                 | 3 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | vezikularen izpuščaj                           | 3 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | srbenje po vsem telesu                         | 2 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | generaliziran izpuščaj                         | 2 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | papulozen izpuščaj                             | 2 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | plantarni eritem                               | 1 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | razjeda na koži†                               | neznana    | neznana    | neznana   |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | pogosti      | artralgijska                                   | 48 (4 %)   | 8 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | mialgijska                                     | 35 (3 %)   | 2 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | spazmi mišic                                   | 25 (2 %)   | 0          | 0         |
|                                                              | občasni      | mišično-skeletne bolečine                      | 9 (< 1 %)  | 1 (< 1 %)  | 0         |
| <b>Bolezni sečil</b>                                         | Zelo pogosti | proteinurija                                   | 135 (12 %) | 32 (3 %)   | 0         |
|                                                              | občasni      | krvavitev v sečilih                            | 1 (< 1 %)  | 0          | 0         |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           | občasni      | menoragija                                     | 3 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | krvavitev iz nožnice                           | 3 (< 1 %)  | 0          | 0         |
|                                                              |              | metroragija                                    | 1 (< 1 %)  | 0          | 0         |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | zelo pogosti | utrujenost                                     | 415 (36 %) | 65 (6 %)   | 1 (< 1 %) |
|                                                              | pogosti      | vnetje sluznice                                | 86 (7 %)   | 5 (< 1 %)  | 0         |
|                                                              |              | astenija                                       | 82 (7 %)   | 20 (2 %)   | 1 (< 1 %) |
|                                                              |              | edemi <sup>b</sup>                             | 72 (6 %)   | 1 (< 1 %)  | 0         |

|                  |              |                                                    |            |           |            |
|------------------|--------------|----------------------------------------------------|------------|-----------|------------|
| <b>Preiskave</b> | občasni      | bolečine v prsih                                   | 18 (2 %)   | 2 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | mrzlica                                            | 4 (< 1 %)  | 0         | 0          |
|                  |              | Spremembe na sluznici                              | 1 (< 1 %)  | 0         | 0          |
|                  | zelo pogosti | zvišanje alanin-aminotransferaze                   | 246 (21 %) | 84 (7 %)  | 14 (1 %)   |
|                  |              | zvišanje aspartat-aminotransferaze                 | 211 (18 %) | 51 (4 %)  | 10 (< 1 %) |
|                  | pogosti      | zmanjšanje telesne mase                            | 96 (8 %)   | 7 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | zvišanje bilirubina v krvi                         | 61 (5 %)   | 6 (< 1 %) | 1 (< 1 %)  |
|                  |              | zvišanje kreatinina v krvi                         | 55 (5 %)   | 3 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | zvišanje lipaze                                    | 51 (4 %)   | 21 (2 %)  | 7 (< 1 %)  |
|                  |              | zmanjšanje števila belih krvnih celic <sup>d</sup> | 51 (4 %)   | 3 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | zvišanje tiroideo-stimulirajočega hormona v krvi   | 36 (3 %)   | 0         | 0          |
|                  |              | zvišanje amilaze                                   | 35 (3 %)   | 7 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | zvišanje gama-glutamilttransferaze                 | 31 (3 %)   | 9 (< 1 %) | 4 (< 1 %)  |
|                  |              | zvišan krvni tlak                                  | 15 (1 %)   | 2 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | zvišanje sečnine v krvi                            | 12 (1 %)   | 1 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | preiskava delovanja jeter izven meja normale       | 12 (1 %)   | 6 (< 1 %) | 1 (< 1 %)  |
|                  | občasni      | zvišanje jetrnih encimov                           | 11 (< 1 %) | 4 (< 1 %) | 3 (< 1 %)  |
|                  |              | znižanje glukoze v krvi                            | 7 (< 1 %)  | 0         | 1 (< 1 %)  |
|                  |              | podaljšanje QT na elektrokardiogramu               | 7 (< 1 %)  | 2 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | zvišanje transaminaz                               | 7 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) | 0          |
|                  |              | preiskava delovanja ščitnice izven meja normale    | 3 (< 1 %)  | 0         | 0          |
|                  |              | zvišan diastolični krvni tlak                      | 2 (< 1 %)  | 0         | 0          |
|                  |              | zvišan sistolični krvni tlak                       | 1 (< 1 %)  | 0         | 0          |

†Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, opisani med obdobjem trženja (spontano prijavljeni primeri in resni neželeni učinki iz vseh kliničnih študij s pazopanibom).

\*Z zdravljenjem povezan neželeni učinek, o katerem so poročali samo v obdobju trženja zdravila. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

Združeni so naslednji izrazi:

<sup>a</sup> Bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha

<sup>b</sup> Edemi, periferni edemi, edemi oči, lokalizirani edemi in edem obraza

<sup>c</sup> Dizgevizija, agevizija in hipogevizija

<sup>d</sup> Zmanjšanje števila belih celic, zmanjšanje števila nevtrofilcev in zmanjšanje števila levkocitov

<sup>e</sup> Zmanjšana apetit in neješčnost (anoreksija)

<sup>f</sup> Disfunkcija srca, disfunkcija levega prekata, srčno popuščanje in restriktivna kardiomiopatija

<sup>g</sup> Venski tromboembolični dogodki, globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza

Nevtropenijo, trombocitopenijo in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske so pogostejše opažali pri bolnikih vzhodnoazijskega porekla.

**Preglednica 3 Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v študijah pri STS (n = 382) ali v času trženja zdravila**

| Organski sistem                                                                   | Pogostnost (vse stopnje) | Neželeni učinki                                                                                                                 | Vse stopnje n (%) | Stopnja 3 n (%) | Stopnja 4 n (%) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                                          | pogosti                  | okužba dlesni                                                                                                                   | 4 (1 %)           | 0               | 0               |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</b> | zelo pogosti             | tumorska bolečina                                                                                                               | 121 (32 %)        | 32 (8 %)        | 0               |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema<sup>f</sup></b>                           | zelo pogosti             | levkopenija                                                                                                                     | 106 (44 %)        | 3 (1 %)         | 0               |
|                                                                                   |                          | trombocitopenija                                                                                                                | 86 (36 %)         | 7 (3 %)         | 2 (< 1 %)       |
|                                                                                   |                          | nevtropenija                                                                                                                    | 79 (33 %)         | 10 (4 %)        | 0               |
|                                                                                   | občasni                  | trombotična mikroangiopatija (vključno s trombotično trombocitopenično purpuro in hemolitično-uremičnim sindromom) <sup>†</sup> | 1 (< 1 %)         | 1 (< 1 %)       | 0               |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b>                                                | pogosti                  | hipotiroidizem                                                                                                                  | 18 (5 %)          | 0               | 0               |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                                             | zelo pogosti             | zmanjšan apetit                                                                                                                 | 108 (28 %)        | 12 (3 %)        | 0               |
|                                                                                   |                          | hipoalbuminemija <sup>f</sup>                                                                                                   | 81 (34 %)         | 2 (< 1 %)       | 0               |
|                                                                                   | pogosti                  | dehidracija                                                                                                                     | 4 (1 %)           | 2 (1 %)         | 0               |
|                                                                                   | občasni                  | hipomagneziemija                                                                                                                | 1 (< 1 %)         | 0               | 0               |
|                                                                                   | pogostnost neznana       | sindrom tumorske lize*                                                                                                          | neznana           | neznana         | neznana         |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                                        | pogosti                  | nespečnost                                                                                                                      | 5 (1 %)           | 1 (< 1 %)       | 0               |
| <b>Bolezni živčevja</b>                                                           | zelo pogosti             | disgevizija                                                                                                                     | 79 (21 %)         | 0               | 0               |
|                                                                                   |                          | glavobol                                                                                                                        | 54 (14 %)         | 2 (< 1 %)       | 0               |
|                                                                                   |                          | periferna senzorična nevropatija                                                                                                | 30 (8 %)          | 1 (< 1 %)       | 0               |
|                                                                                   | občasni                  | omotica                                                                                                                         | 15 (4 %)          | 0               | 0               |
|                                                                                   |                          | zaspanost                                                                                                                       | 3 (< 1 %)         | 0               | 0               |
|                                                                                   |                          | parestezija                                                                                                                     | 1 (< 1 %)         | 0               | 0               |
|                                                                                   |                          | cerebralni infarkt                                                                                                              | 1 (< 1 %)         | 0               | 1 (< 1 %)       |
| <b>Očesne bolezni</b>                                                             | pogosti                  | zamegljen vid                                                                                                                   | 15 (4 %)          | 0               | 0               |
| <b>Srčne bolezni</b>                                                              | pogosti                  | disfunkcija srca <sup>g</sup>                                                                                                   | 21 (5 %)          | 3 (< 1 %)       | 1 (< 1 %)       |
|                                                                                   |                          | disfunkcija levega prekata                                                                                                      | 13 (3 %)          | 3 (< 1 %)       | 0               |
|                                                                                   |                          | bradikardija                                                                                                                    | 4 (1 %)           | 0               | 0               |
|                                                                                   | občasni                  | miokardni infarkt                                                                                                               | 1 (< 1 %)         | 0               | 0               |
| <b>Žilne bolezni</b>                                                              | zelo pogosti             | hipertenzija                                                                                                                    | 152 (40 %)        | 26 (7 %)        | 0               |



|                                                                |              |                                                       |            |           |           |
|----------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|
|                                                                | pogosti      | venski trombombolični dogodki <sup>d</sup>            | 13 (3 %)   | 4 (1 %)   | 5 (1 %)   |
|                                                                |              | navali vročine                                        | 12 (3 %)   | 0         | 0         |
|                                                                |              | zardevanje                                            | 4 (1 %)    | 0         | 0         |
|                                                                | občasni      | krvavitev                                             | 2 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                                | redki        | anevrizme in disekcije arterij                        | neznana    | neznana   | neznana   |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> | pogosti      | krvavitev iz nosu                                     | 22 (6 %)   | 0         | 0         |
|                                                                |              | disfonija                                             | 20 (5 %)   | 0         | 0         |
|                                                                |              | dispneja                                              | 14 (4 %)   | 3 (< 1 %) | 0         |
|                                                                |              | kašelj                                                | 12 (3 %)   | 0         | 0         |
|                                                                |              | pnevmotoraks                                          | 7 (2 %)    | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) |
|                                                                |              | kolcanje                                              | 4 (1 %)    | 0         | 0         |
|                                                                |              | pljučna krvavitev                                     | 4 (1 %)    | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                                | občasni      | orofaringealna bolečina                               | 3 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | bronhialna krvavitev                                  | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | rinoreja                                              | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | hemoptiza                                             | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                | redki        | intersticijska bolezen pljuč/pnevmonitis <sup>†</sup> | neznana    | neznana   | neznana   |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        | zelo pogosti | driska                                                | 174 (46 %) | 17 (4 %)  | 0         |
|                                                                |              | navzea                                                | 167 (44 %) | 8 (2 %)   | 0         |
|                                                                |              | bruhanje                                              | 96 (25 %)  | 7 (2 %)   | 0         |
|                                                                |              | bolečine v trebuhu <sup>a</sup>                       | 55 (14 %)  | 4 (1 %)   | 0         |
|                                                                |              | stomatitis                                            | 41 (11 %)  | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                                | pogosti      | napihnjenost trebuha                                  | 16 (4 %)   | 2 (1 %)   | 0         |
|                                                                |              | suha usta                                             | 14 (4 %)   | 0         | 0         |
|                                                                |              | dispepsija                                            | 12 (3 %)   | 0         | 0         |
|                                                                |              | krvavitev v ustih                                     | 5 (1 %)    | 0         | 0         |
|                                                                |              | flatulenca                                            | 5 (1 %)    | 0         | 0         |
|                                                                |              | analna krvavitev                                      | 4 (1 %)    | 0         | 0         |
|                                                                | občasni      | gastrointestinalna krvavitev                          | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | krvavitev iz danke                                    | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | enterokutana fistula                                  | 1 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                                |              | krvavitev v želodcu                                   | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | melena                                                | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | krvavitev v požiralniku                               | 1 (< 1 %)  | 0         | 1 (< 1 %) |
|                                                                |              | peritonitis                                           | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | retroperitonealna krvavitev                           | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                |              | krvavitev v zgornjih prebavilih                       | 1 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                                |              | perforacija ileuma                                    | 1 (< 1 %)  | 0         | 1 (< 1 %) |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   | občasni      | nenormalno delovanje jeter                            | 2 (< 1 %)  | 0         | 1 (< 1 %) |
|                                                                | neznana      | odpoved jeter*                                        | neznana    | neznana   | neznana   |

|                                                              |              |                                                            |            |           |           |
|--------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                              | zelo pogosti | sprememba barve las                                        | 93 (24 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | hipopigmentacija kože                                      | 80 (21 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | eksfoliativni izpuščaj                                     | 52 (14 %)  | 2 (< 1 %) | 0         |
|                                                              | pogosti      | alopecija                                                  | 30 (8 %)   | 0         | 0         |
|                                                              |              | spremembe na koži <sup>c</sup>                             | 26 (7 %)   | 4 (1 %)   | 0         |
|                                                              |              | suha koža                                                  | 21 (5 %)   | 0         | 0         |
|                                                              |              | čezmerno znojenje                                          | 18 (5 %)   | 0         | 0         |
|                                                              |              | spremembe na nohtih                                        | 13 (3 %)   | 0         | 0         |
|                                                              |              | srbenje                                                    | 11 (3 %)   | 0         | 0         |
|                                                              |              | eritem                                                     | 4 (1 %)    | 0         | 0         |
|                                                              | občasni      | kožni ulkus                                                | 3 (< 1 %)  | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                              |              | izpuščaj                                                   | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | papulozni izpuščaj                                         | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | fotosenzibilnostna reakcija                                | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije                  | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> | pogosti      | mišično-skeletne bolečine                                  | 35 (9 %)   | 2 (< 1 %) | 0         |
|                                                              |              | mialgija                                                   | 28 (7 %)   | 2 (< 1 %) | 0         |
|                                                              |              | mišični krči                                               | 8 (2 %)    | 0         | 0         |
|                                                              | občasni      | artralgija                                                 | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
| <b>Bolezni sečil</b>                                         | občasni      | proteinurija                                               | 2 (< 1 %)  | 0         | 0         |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           | občasni      | krvavitev iz nožnice                                       | 3 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | menoragija                                                 | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       | zelo pogosti | utrujenost                                                 | 178 (47 %) | 34 (9 %)  | 1 (< 1 %) |
|                                                              |              | edem <sup>b</sup>                                          | 18 (5 %)   | 1 (< 1 %) | 0         |
|                                                              | pogosti      | bolečine v prsih                                           | 12 (3 %)   | 4 (1 %)   | 0         |
|                                                              |              | mrzlica                                                    | 10 (3 %)   | 0         | 0         |
|                                                              |              | vnetje sluznice <sup>e</sup>                               | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                              | občasni      | astenija                                                   | 1 (< 1 %)  | 0         | 0         |
|                                                              |              | zmanjšanje telesne mase                                    | 86 (23 %)  | 5 (1 %)   | 0         |
| <b>Preiskave<sup>h</sup></b>                                 | pogosti      | pregled ušes, nosu in grla izven meja normale <sup>e</sup> | 29 (8 %)   | 4 (1 %)   | 0         |
|                                                              |              | zvišana vrednost alanin-aminotransferaze                   | 8 (2 %)    | 4 (1 %)   | 2 (< 1 %) |
|                                                              |              | holesterol v krvi izven meja normale                       | 6 (2 %)    | 0         | 0         |
|                                                              |              | zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze                 | 5 (1 %)    | 2 (< 1 %) | 2 (< 1 %) |
|                                                              |              | zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze                 | 4 (1 %)    | 0         | 3 (< 1 %) |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |                                      |           |           |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | občasni | zvišanje vrednosti bilirubina v krvi | 2 (<1 %)  | 0         | 0         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         | aspartat-aminotransferaza            | 2 (< 1 %) | 0         | 2 (< 1 %) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         | alanin-aminotransferaza              | 1 (< 1 %) | 0         | 1 (< 1 %) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         | zmanjšanje števila trombocitov       | 1 (< 1 %) | 0         | 1 (< 1 %) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         | podaljšanje QT na elektrokardiogramu | 2 (< 1 %) | 1 (< 1 %) | 0         |
| <p>† Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja (spontano prijavljeni primeri in resni neželeni učinki iz vseh kliničnih študij s pazopanibom).</p> <p>*Z zdravljenjem povezan neželeni učinek, o katerem so poročali samo v obdobju trženja zdravila. Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.</p> <p>Združeni so naslednji izrazi:</p> <p><sup>a</sup> Bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v prebavilih</p> <p><sup>b</sup> Edemi, periferni edemi in edem vek</p> <p><sup>c</sup> V večini primerov je šlo za sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske</p> <p><sup>d</sup> Venski tromboembolični dogodki - vključuje izraze globoka venska tromboza, pljučna embolija in tromboza</p> <p><sup>e</sup> Večina teh primerov opisuje mukozitis</p> <p><sup>f</sup> Pogostnost temelji na preglednicah laboratorijskih vrednosti iz VEG110727 (n = 240). Raziskovalci so te neželene učinke opisali manj pogosto, kot kažejo preglednice laboratorijskih vrednosti.</p> <p><sup>g</sup> Dogodki motenega delovanja srca - vključuje moteno delovanje levega prekata, srčno popuščanje in restriktivno kardiomiopatijo</p> <p><sup>h</sup> Pogostnost temelji na neželenih učinkih, o katerih so poročali raziskovalci. Laboratorijske nepravilnosti so kot neželene učinke raziskovalci opisali manj pogosto, kot kažejo preglednice laboratorijskih vrednosti.</p> |         |                                      |           |           |           |

Nevtropenijo, trombocitopenijo in sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske so pogostejše opažali pri bolnikih vzhodnoazijskega porekla.

#### Pediatrična populacija

Varnostni profil je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri uporabi pazopaniba pri odraslih za odobrene indikacije na osnovi podatkov 44 pediatričnih bolnikov iz študije faze I ADVL0815 in 57 pediatričnih bolnikov iz študije faze II PZP034X2203 (glejte poglavje 5.1).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
 spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah so ovrednotili uporabo pazopaniba v odmerkih do 2000 mg. Utrujenost 3. stopnje (toksični učinek, ki omejuje odmerek) oziroma hipertenzijo 3. stopnje so ugotovili pri 1 od 3 bolnikov, ki so prejeli odmerek 2000 mg oziroma 1000 mg na dan.

Specifični antitod za primere prevelikega odmerjanja pazopaniba ne obstaja. Zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja mora vključevati splošne podpirne ukrepe.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz, drugi zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX03

#### Mehanizem delovanja

Pazopanib je učinkovina, ki se jo jemlje peroralno. Je močan multitarčni zaviralec tirozin kinaznih (TKI - tyrosine kinase inhibitor) receptorjev za žilni endotelijski rastni faktor (VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptors)-1, -2 in -3, trombocitni rastni faktor (PDGFR - platelet-derived growth factor)- $\alpha$  in - $\beta$ , ter receptorje za faktor matičnih celic (stem cell factor receptor; (c-KIT). Vrednosti IC<sub>50</sub> so naslednje: VEGFR-1 10 nM, VEGFR-2 30 nM, VEGFR-3 47 nM, PDGFR- $\alpha$  71 nM, PDGFR- $\beta$  84 nM in c-KIT 74 n. V predkliničnih poskusih je pazopanib v celicah v odvisnosti od odmerka zaviral z ligandom povzročeno avtofosforilacijo VEGFR-2, c-Kit in PDGFR- $\beta$  receptorjev. *In vivo* je pazopanib zaviral z žilnim endotelijskim rastnim faktorjem povzročeno fosforilacijo VEGFR-2 v pljučih miši, angiogenezo pri različnih živalskih modelih in rast multiplih humanih tumorskih ksenogenskih presadkov pri miših.

#### Farmakogenomika

V farmakogenetski metaanalizi podatkov iz 31 kliničnih študij s pazopanibom, ki so ga bolniki prejeli bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili, se je pokazalo, da je do zvišanja vrednosti ALT nad 5-kratnik ZMN (3. stopnje po kriterijih NCI CTC) prišlo pri 19 % bolnikov, ki so bili nosilci alela HLA-B\*57:01, in pri 10 % tistih, ki niso bili nosilci tega alela. V tem naboru podatkov je imelo 133/2235 (6 %) bolnikov prisoten alel HLA-B\*57:01 (glejte poglavje 4.4).

#### Klinične študije

##### Karcinom ledvičnih celic (RCC)

Varnost in učinkovitost pazopaniba pri karcinomu ledvičnih celic je bila ovrednotena z randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano multicentrično študijo. Bolniki (n = 435) z lokalno napredovalim in/ali metastatskim RCC so bili randomizirani tako, da so prejeli pazopanib v odmerku 800 mg enkrat na dan ali placebo. Primarni cilj študije je bil ovrednotiti čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) in ga primerjati med obema skupinama zdravljenja, glavni sekundarni opazovani dogodek pa skupno preživetje (OS - overall survival). Drugi cilji so bili še ovrednotiti skupni delež odziva in trajanje odziva.

Od skupno 435 bolnikov, ki so bili vključeni v to študijo, se 233 bolnikov predhodno še ni zdravilo, 202 bolnika pa sta se predhodno zdravila z IL-2 ali INF $\alpha$ . Stanje telesne zmogljivosti (ECOG) bolnikov je bilo v skupini, ki je prejela pazopanib, podobno kot v skupini, ki je prejela placebo (ECOG 0: pazopanib 42 %, placebo 41 %, ECOG 1: pazopanib 58 %, placebo 59 %). Večina bolnikov je imela bodisi ugoden (39 %) bodisi vmesen (54 %) MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*) ali Motzer-jev prognostični faktor. Vsi bolniki so imeli čisto celično histologijo ali pretežno čisto celično histologijo. Pri približno polovici bolnikov je bolezen prizadela 3 ali več organov. V izhodišču so bile metastaze pri večini bolnikov prisotne v pljučih (74 %) in/ali bezgavkah (54 %).

V obeh skupinah je bil delež bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili, podoben deležu bolnikov, ki so se že zdravili s citokini (v skupini, ki je prejela pazopanib se 53 % bolnikov predhodno še ni zdravilo, 47 % bolnikov pa se je predhodno že zdravilo s citokini, v skupini, ki je prejela placebo pa se predhodno še ni zdravilo 54 % bolnikov, s citokini pa se je predhodno zdravilo 46 % bolnikov). V podskupini bolnikov, ki so se predhodno že zdravili s citokini, se je večina bolnikov (75 %) zdravila

z interferoni.

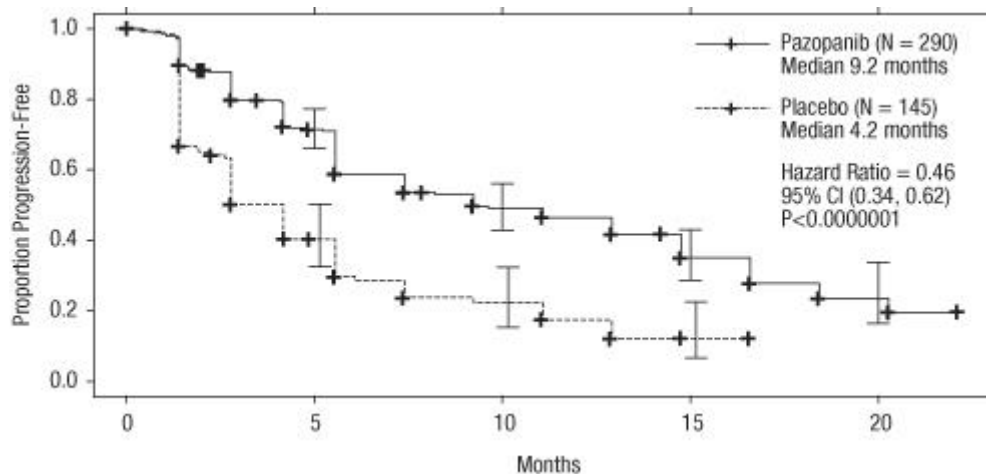
Pri podobnem deležu bolnikov v vsaki skupini je bila predhodno opravljena nefrektomija (89 % bolnikov v skupini, ki je prejela pazopanib, in 88 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo) in/ali predhodno obsevanje (22 % bolnikov v skupini, ki je prejela pazopanib, in 15 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo).

Primarna analiza primarnega opazovanega dogodka, to je čas preživetja brez napredovanja bolezni, temelji na neodvisni presoji radiološkega pregleda celotne študijske populacije (predhodno še nezdravljeni bolniki in bolniki, ki so se predhodno že zdravili s citokini).

**Preglednica 4 Rezultati skupne učinkovitosti pri RCC na osnovi neodvisne presoje (VEG105192)**

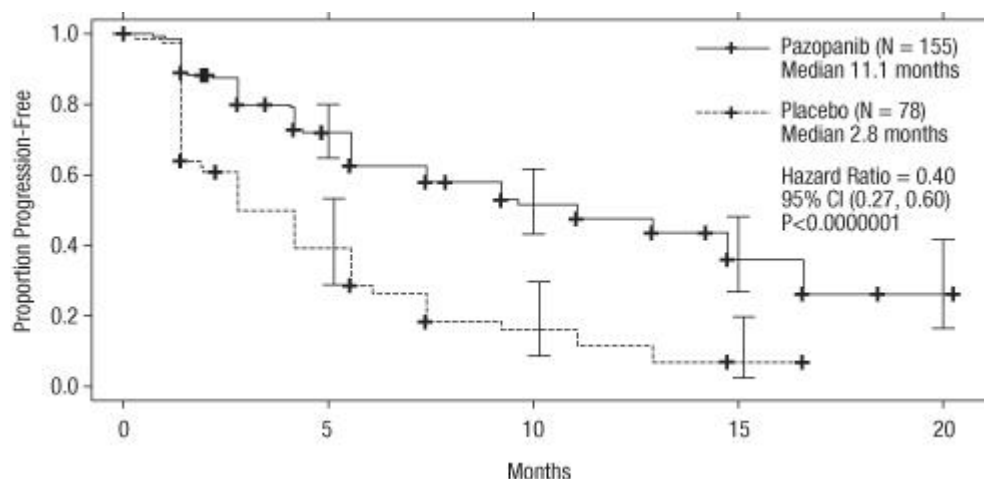
| Opazovani dogodek/Študijska populacija                                                                                                                                                       | Pazopanib       | Placebo      | HR (95 % interval zaupanja) | P vrednost (enostranski test) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------|-----------------------------|-------------------------------|
| PFS                                                                                                                                                                                          |                 |              |                             |                               |
| Celokupni* ITT                                                                                                                                                                               | n = 290         | n = 145      |                             |                               |
| Mediana (meseci)                                                                                                                                                                             | 9,2             | 4,2          | 0,46 (0,34; 0,62)           | <0,0000001                    |
| Delež odziva                                                                                                                                                                                 | n = 290         | n = 145      |                             |                               |
| % (95 % interval zaupanja)                                                                                                                                                                   | 30 (25,1; 35,6) | 3 (0,5; 6,4) | —                           | <0,001                        |
| HR = razmerje tveganj; ITT = vključeni bolniki; PFS = čas preživetja brez napredovanja bolezni. * - Predhodno še nezdravljeni bolniki in bolniki, ki so se predhodno že zdravili s citokini. |                 |              |                             |                               |

**Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja časa preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi neodvisne presoje za celotno populacijo (predhodno še nezdravljeni bolniki in bolniki, ki so se predhodno že zdravili s citokini) (VEG105192)**



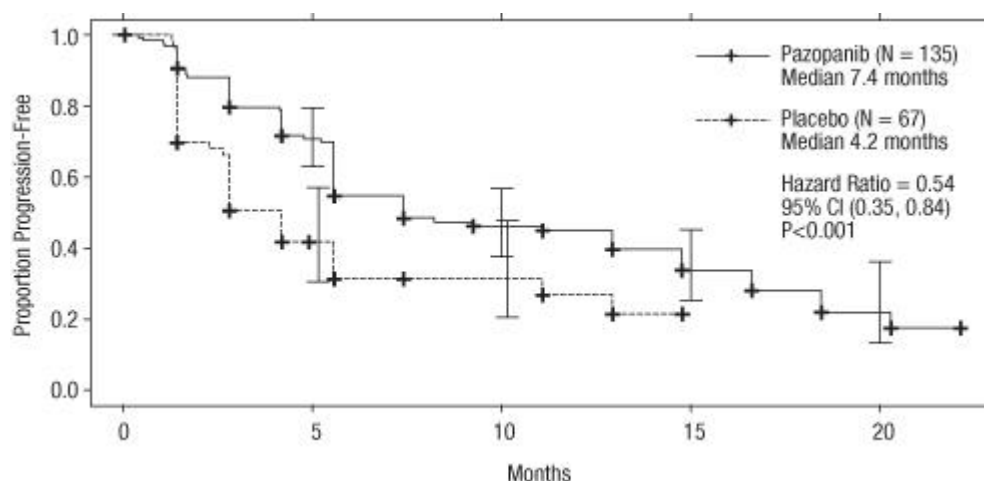
os x: meseci, os y: delež brez napredovanja, Pazopanib — (n = 290) mediana 9,2 meseca, Placebo ----- (n = 145) mediana 4,2 meseca, Razmerje tveganj = 0,46, 95 % IZ (0,34; 0,62), P < 0,0000001

**Slika 2 Kaplan-Meierjeva krivulja časa preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi neodvisne presoje za predhodno še nezdravljene bolnike (VEG105192)**



os x: meseci, os y: delež brez napredovanja, Pazopanib — (n = 155) mediana 11,1 meseca, Placebo----- (n = 78) mediana 2,8 meseca, Razmerje tveganj = 0,40, 95 % IZ (0,27; 0,60), P < 0,0000001

**Slika 3 Kaplan-Meierjeva krivulja časa preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi neodvisne presoje za bolnike, ki so se predhodno že zdravili s citokini (VEG105192)**



os x: meseci, os y: delež brez napredovanja, Pazopanib — (n = 135) mediana 7,4 meseca, Placebo----- (n = 67) mediana 4,2 meseca, Razmerje tveganj = 0,54, 95 % IZ (0,35; 0,84), P < 0,001

Neodvisna presoja je pokazala, da je bila pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, mediana vrednost časa do odziva 11,9 tedna, mediana vrednost trajanja odziva pa 58,7 tedna (VEG105192).

Mediano celokupno preživetje (OS – overall survival) ob končni analizi preživetja, opredeljeni v protokolu, je bilo 22,9 meseca pri bolnikih, randomiziranih na pazopanib, in 20,5 meseca pri bolnikih, randomiziranih na placebo [razmerje ogroženosti = 0,91 (95 % IZ: 0,71; 1,16, p = 0,224)]. Rezultati celokupnega preživetja so lahko pristranski, ker je 54 % bolnikov iz skupine s placebom v podaljšanju te študije po napredovanju bolezni prav tako prejelo pazopanib. Po študiji je zdravljenje prejelo 66 % bolnikov, ki so dobivali placebo, in 30 % tistih, ki so dobivali pazopanib.

Skupna kvaliteta življenja na osnovi EORTC QLQ-C30 in EuroQoL EQ-5D se med obema skupinama zdravljenja statistično ni razlikovala.

V študiji Faze II, v katero je bilo vključenih 225 bolnikov z lokalno ponovitvijo ali metastatskim čistim karcinomom ledvičnih celic, je neodvisna presoja pokazala, da je bil objektivni delež odziva 35 %, mediana vrednost trajanja odziva pa 68 tednov. Mediana vrednost časa preživetja brez napredovanja bolezni je bila 11,9 meseca.

Varnost, učinkovitost in kakovost življenja s pazopanibom v primerjavi s sunitinibom so ocenili v randomizirani, odprti študiji neinferiornosti faze III z vzporednimi skupinami (VEG108844).

V VEG108844 so bolnike (N = 1110) z lokalno napredovalim in/ali metastatskim RCC, ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja, randomizirali na prejemanje ali pazopaniba 800 mg enkrat na dan neprekinjeno ali sunitiniba 50 mg enkrat na dan v 6-tedenskih ciklikih, ki so obsegali 4 tedne zdravljenja in 2 tedna brez zdravljenja.

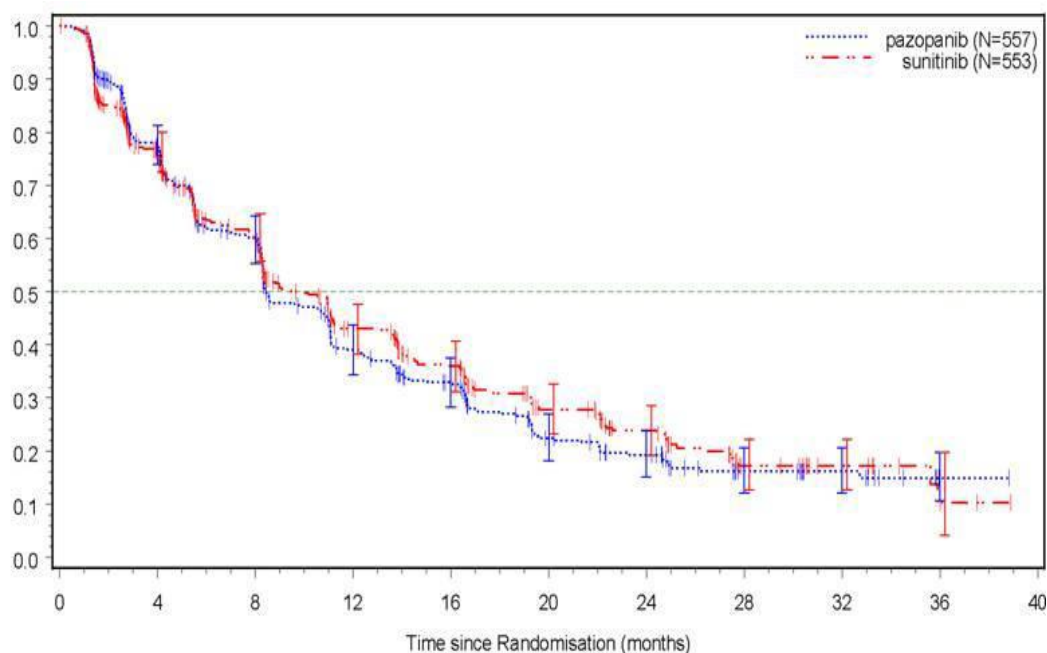
Primarni cilj študije je bila ocena in primerjava preživetja brez napredovanja pri bolnikih, zdravljenih s pazopanibom, in bolnikih, zdravljenih s sunitinibom. Demografske značilnosti med obema terapevtskima krakoma so bile podobne. Značilnosti bolezni ob uvodni diagnozi in ob presejanju so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene; večina bolnikov je imela svetlocelično histologijo in bolezen v IV. stadiju.

Študija VEG108844 je dosegla primarni opazovani dogodek preživetja brez napredovanja in je pokazala, da je pazopanib neinferoren sunitinibu, ker je bila zgornja meja 95 % IZ za razmerje ogroženosti manjša od v protokolu opredeljene meje neinferiornosti 1,25. Rezultati celokupne učinkovitosti so povzeti v preglednici 5.

#### Preglednica 5 Rezultati celokupne učinkovitosti (VEG108844)

| Opazovani dogodek                                                                                           | Pazopanib<br>N = 557 | Sunitinib<br>N = 553 | ROg<br>(95 % IZ)   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| <b>PFS</b>                                                                                                  |                      |                      |                    |
| Skupaj                                                                                                      |                      |                      |                    |
| Mediana (meseci)                                                                                            | 8,4                  | 9,5                  | 1,047              |
| (95 % IZ)                                                                                                   | (8,3; 10,9)          | (8,3; 11,0)          | (0,898; 1,220)     |
| <b>Celokupno preživetje</b>                                                                                 |                      |                      |                    |
| Mediana (meseci)                                                                                            | 28,3                 | 29,1                 | 0,915 <sup>a</sup> |
| (95 % IZ)                                                                                                   | (26,0; 35,5)         | (25,4; 33,1)         | (0,786; 1,065)     |
| ROg = razmerje ogroženosti, PFS = preživetje brez napredovanja <sup>a</sup> vrednost p = 0,245 (2-stranska) |                      |                      |                    |

#### Slika 4 Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja za celotno populacijo po neodvisni oceni (VEG108844)



Analize podskupin preživetja brez napredovanja so bile opravljene za 20 demografskih in prognostičnih dejavnikov. 95 % intervali zaupanja za vse podskupine vključujejo razmerje ogroženosti 1. V treh najmanjših od teh 20 podskupin je točkovna ocena razmerja ogroženosti presegla 1,25; te podskupine so bile preiskovanci brez predhodne nefrektomije (n = 186, Rog = 1,403, 95 % IZ (0,955, 2,061)), izhodiščna LDH > 1,5 x ZMN (n = 68, Rog = 1,72, 95 % IZ (0,943; 3,139)) in MSKCC: neugodno tveganje (n = 119, Rog = 1,472, 95 % IZ (0,937; 2,313)).

#### Sarkom mehkih tkiv (STS)

Varnost in učinkovitost pazopaniba pri STS so ocenili v ključni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični študiji faze III (VEG110727). Preiskovanci (n = 369) z napredovalim STS so bili randomizirani na prejemanje 800 mg pazopaniba na dan ali placeba. Pomembno je, da so lahko v tej študiji sodelovali le bolniki z določenimi histološkimi podvrstami STS. Učinkovitost in varnost pazopaniba sta torej ugotovljeni le za te podskupine STS in zdravljenje s pazopanibom mora biti omejeno na te podvrste STS.

Primerni so bili naslednji tipi tumorjev:

Fibroblastni (odrasli fibrosarkom, miksofibrosarkom, sklerozirajoči epitelioidni fibrosarkom, maligni solitarni fibrozni tumorji), t. i. fibrohistiocitni (pleomorfni maligni fibrozni histiocitom [MFH], gigantocelularni MFH, vnetni MFH), leiomiosarkom, maligni glomusni tumorji, skeletnomišični (pleomorfni in alveolarni rabdomiosarkom), žilni (epitelioidni hemangioendotelom, angiosarkom), negotovo diferencirani (sinovijski, epitelioidni, alveolarni mehki del, svetlocelični, dezmozoplastični drobni okroglocelični, zunajledvični rabdoid, maligni mezenhimom, PECom, intimalni sarkom), maligne tumorje ovojnic perifernih živcev, nediferencirane sarkome mehkih tkiv, ne dodatno opredeljene (NOS) in druge vrste sarkomov (ki niso bili naštet kot neprimerni).

Neprimerni so bili naslednji tipi tumorjev:

Adipocitni sarkom (vsi podtipi), vsi rabdomiosarkomi, ki niso bili alveolarni ali pleomorfni, hondrosarkom, osteosarkom, Ewingovi tumorji/primitivni nevroektodermalni tumorji (PNET), GIST, dermatofibromatosis sarcoma protuberans, vnetni miofibroblastni sarkom, maligni mezoteliom in mešani mezodermalni tumorji matrice.

Opozoriti velja, da v ključno študijo faze III niso bili vključeni bolniki z adipocitnim sarkomom. Preliminarna študija faze II (VEG20002) je namreč pokazala, da s pazopanibom opaženo delovanje (preživetje brez napredovanja po 12 tednih) pri adipocitnem sarkomu ni izpolnilo vnaprej zahtevanega deleža, ki bi dopuščal nadaljnje klinično preizkušanje.

Druga ključna merila primernosti za študijo VEG110727 so bila: histološko dokazan maligni STS intermediarne ali visoke stopnje in napredovanje bolezni v 6 mesecih po začetku zdravljenja metastatske bolezni, ali ponovitev v 12 mesecih po začetku (neo)-adjuvantnega zdravljenja.

Osemindvetdeset odstotkov (98 %) preiskovancev je predhodno prejelo doksorubicin, 70 % ifosfamid in 65 % preiskovancev je pred vključitvijo v študijo prejelo vsaj tri ali več kemoterapevtskih sredstev.

Bolnike so stratificirali po faktorjih stanja zmogljivosti po Svetovni zdravstveni organizaciji (WHO PS) (0 ali 1) izhodiščno in po številu linij predhodnega sistemskega zdravljenja za napredovalo bolezen (0 ali 1 v prim. z 2 ali več). V vsaki terapevtski skupini je bil rahlo večji odstotek preiskovancev z 2 ali več linijami predhodnega sistemskega zdravljenja napredovale bolezni (58 % v skupini s placebom, 55 % v skupini s pazopanibom) kot z 0 ali 1 linijo predhodnega sistemskega zdravljenja (42 % v skupini s placebom in 45 % v skupini s pazopanibom). Mediano trajanje spremljanja preiskovancev (opredeljeno kot obdobje od datuma randomizacije do datuma zadnjega stika ali smrti) je bilo v obeh terapevtskih skupinah podobno (9,36 meseca za placebo [razpon od 0,69 do 23,0 meseca] in 10,04 meseca za pazopanib [razpon od 0,2 do 24,3 meseca]).

Primarni cilj študije je bila ocena in primerjava obeh terapevtskih skupin glede preživetja brez napredovanja (PFS, ki je bilo ocenjeno z neodvisnim radiološkim pregledom); med sekundarnimi opazovanimi dogodki pa so bili celokupno preživetje (OS), delež celokupnega odziva in trajanje odziva.

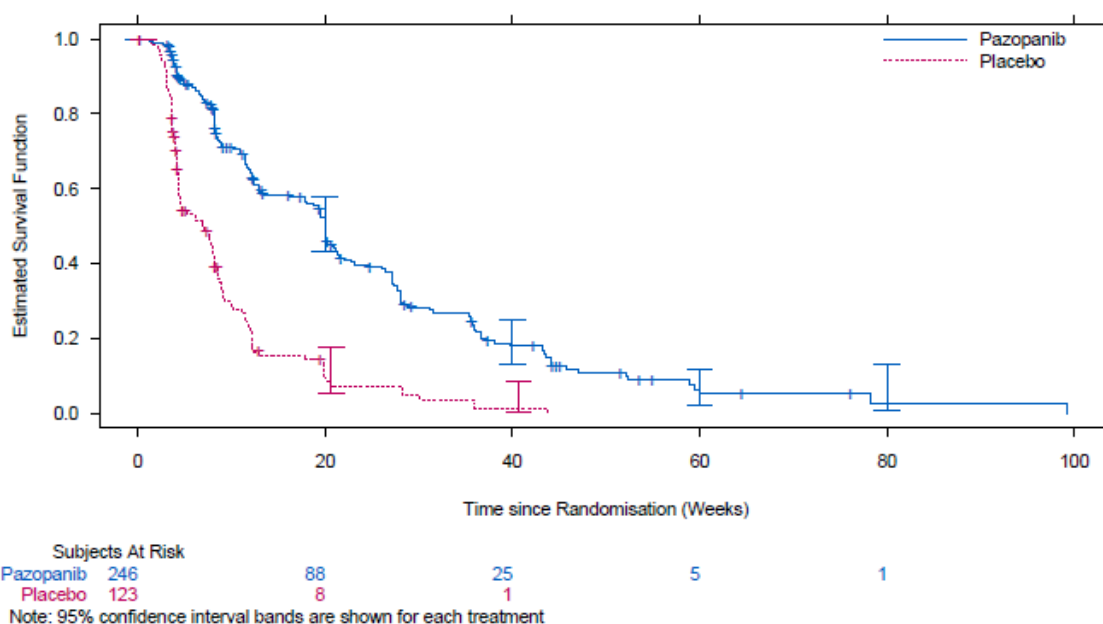


**Preglednica 6 Rezultati celokupne učinkovitosti pri STS po neodvisni oceni (VEG110727)**

| <b>Opazovani dogodki/raziskovana populacija</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Pazopanib</b>  | <b>Placebo</b> | <b>ROg (95 % IZ)</b> | <b>Vrednost p (dvostranska)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|----------------------|---------------------------------|
| <b>PFS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |                |                      |                                 |
| Celokupni ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n = 246           | n = 123        |                      |                                 |
| Mediana (tedni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 20,0              | 7,0            | 0,35 (0,26; 0,48)    | < 0,001                         |
| Leiomyosarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n = 109           | n = 49         |                      |                                 |
| Mediana (tedni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 20,1              | 8,1            | 0,37 (0,23; 0,60)    | < 0,001                         |
| Podskupine sinovijskega sarkoma                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n = 25            | n = 13         |                      |                                 |
| Mediana (tedni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 17,9              | 4,1            | 0,43 (0,19; 0,98)    | 0,005                           |
| Podskupina "drugi STS"                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | n = 112           | n = 61         |                      |                                 |
| Mediana (tedni)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 20,1              | 4,3            | 0,39 (0,25; 0,60)    | < 0,001                         |
| <b>OS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |                |                      |                                 |
| Celokupni ITT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | n = 246           | n = 123        |                      |                                 |
| Mediana (mesece)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 12,6              | 10,7           | 0,87 (0,67; 1,12)    | 0,256                           |
| Leiomyosarkom*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | n = 109           | n = 49         |                      |                                 |
| Mediana (mesece)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 16,7              | 14,1           | 0,84 (0,56; 1,26)    | 0,363                           |
| Podskupine sinovijskega sarkoma*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | n = 25            | n = 13         |                      |                                 |
| Mediana (mesece)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8,7               | 21,6           | 1,62 (0,79; 3,33)    | 0,115                           |
| Podskupine "drugi STS"*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n = 112           | n = 61         |                      |                                 |
| Mediana (mesece)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10,3              | 9,5            | 0,84 (0,59; 1,21)    | 0,325                           |
| <b>Delež odziva (popolni odziv + delni odziv)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   |                |                      |                                 |
| % (95 % IZ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 (2,3; 7,9)      | 0 (0,0; 3,0)   |                      |                                 |
| Trajanje odziva                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                |                      |                                 |
| Mediana (tedni) (95 % IZ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 38,9 (16,7; 40,0) |                |                      |                                 |
| ROg = razmerje ogroženosti, ITT = vključeni bolniki, PFS = preživetje brez napredovanja, PO = popolni odziv, DO = delni odziv. OS = celokupno preživetje<br>* Celokupno preživetje za zadevne histološke podskupine STS (leiomyosarkom, sinovijski sarkom in "drugi" STS) je treba zaradi majhnega števila preiskovancev in širokih intervalov zaupanja tolmačiti previdno. |                   |                |                      |                                 |

Izboljšanje PFS v skupini s pazopanibom v primerjavi s placebom je bilo po oceni raziskovalcev podobno (razmerje ogroženosti v celotni populaciji ITT: 0,39, 95 % IZ od 0,30 do 0,52,  $p < 0,001$ ).

**Slika 5 Kaplan-Meierjeva krivulja za preživetje brez napredovanja pri STS za celotno populacijo po neodvisni oceni (VEG110727)**



Celokupno preživetje se po končni analizi, opravljeni potem, ko se je pojavilo 76 % (280/369) dogodkov (razmerje ogroženosti 0,87, 95 % IZ 0,67; 1,12,  $p = 0,256$ ), med terapevtskima krakoma ni značilno razlikovalo.

#### Pediatrična populacija

Študijo faze I (ADVL0815) s pazopanibom so izvedli pri 44 pediatričnih bolnikih z različnimi ponovljenimi oziroma neodzivnimi solidnimi tumorji. Primarni cilj študije je bil raziskati največji tolerirani odmerek (MTD - maximally tolerated dose), varnostni profil in farmakokinetične lastnosti pazopaniba pri otrocih. Mediano trajanje izpostavljenosti v tej študiji je bilo 3 mesece (1 do 23 mesecev).

Študijo faze II (PZP034X2203) s pazopanibom so izvedli pri 57 pediatričnih bolnikih z neodzivnimi solidnimi tumorji, vključno z rabdomiosarkomom ( $N=12$ ), nerabdomiosarkomskim sarkomom mehkih tkiv ( $N=11$ ), Ewingovim sarkomom/periferim primitivnim nevroektodermalnim tumorjem (pPNET) ( $N=10$ ), osteosarkomom ( $N=10$ ), nevroblastomom ( $N=8$ ) in hepatoblastomom ( $N=6$ ). Gre za odprto, nekontrolirano študijo z enim samim študijskim zdravilom za ugotavljanje terapevtske aktivnosti pazopaniba pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do manj kot 18 let. Pazopanib so bolnikom dajali enkrat na dan v obliki tablet z odmerkom 450 mg/m<sup>2</sup>/odmerek ali v obliki peroralne suspenzije z odmerkom 225 mg/m<sup>2</sup>/odmerek. Najvišji dovoljeni dnevni odmerek je bil 800 mg pri uporabi tablet in 400 mg pri uporabi peroralne suspenzije. Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 1,8 meseca (1 dan do 29 mesecev).

Rezultati te študije niso pokazali pomembne protitumorske aktivnosti v opisani pediatrični populaciji. Iz tega razloga pazopanib ni priporočen za zdravljenje teh tumorjev pri pediatrični populaciji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Votrient za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje ledvičnega karcinoma in karcinoma ledvičnega pielona (izključujoč nefroblastom, nefroblastomatozo, svetlocelični sarkom, mezoblastni nefrom, ledvični medularni karcinom in rabdoidni tumor ledvic) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po peroralni uporabi enkratnega 800 mg odmerka pazopaniba je bila pri bolnikih s solidnim tumorjem dosežena največja plazemska koncentracija ( $C_{\max}$ ) približno  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  po mediani vrednosti 3,5 ure (razpon od 1,0 do 11,9 ur) in dosežena vrednost  $\text{AUC}_{0-\infty}$  približno  $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$ . Pri dnevnem odmerjanju se vrednost  $\text{AUC}_{0-T}$  poveča za 1,23-krat do 4-krat.

Pri odmerkih pazopaniba, večjih od 800 mg, ni konsistentnega povečanja vrednosti AUC ali  $C_{\max}$ .

Pri uporabi pazopaniba skupaj s hrano se sistemska izpostavljenost pazopanibu poveča. Pri uporabi pazopaniba skupaj z obrokom z veliko ali majhno vsebnostjo maščob sta se vrednosti AUC in  $C_{\max}$  pazopaniba povečali za približno 2-krat. Pazopanib je zato treba uporabljati vsaj dve uri po jedi ali eno uro pred jedjo (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi zdrobljene 400 mg tablete pazopaniba se je vrednost  $\text{AUC}_{(0-72)}$  povečala za približno 46 %,  $C_{\max}$  za približno 2-krat, vrednost  $t_{\max}$  pa skrajšala za približno 2 uri v primerjavi z uporabo cele tablete. Ti rezultati kažejo, da se biološka uporabnost in stopnja absorpcije pazopaniba pri peroralni uporabi zdrobljene tablete v primerjavi z uporabo cele tablete poveča (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Vezava pazopaniba na humane plazemske proteine je *in vivo* večja od 99 % in v razponu od 10-100  $\mu\text{g/ml}$  ni odvisna od koncentracije. *In vitro* študije kažejo, da je pazopanib substrat za P-glikoprotein (P-gp) in protein, odporen za raka dojke (BCRP - breast cancer resistant protein).

### Biotransformacija

Rezultati *in vitro* študij kažejo, da presnova pazopaniba poteka predvsem s CYP3A4 in le v manjši meri s CYP1A2 in CYP2C8. Štirje glavni presnovki pazopaniba predstavljajo le 6 % izpostavljenosti v plazmi. Eden od teh presnovkov zavira z žilnim endotelijskim rastnim faktorjem (VEGF) stimulirano proliferacijo humanih endotelnihih celic umbilikalne vene z enako jakostjo kot pazopanib, ostali pa so za od 10- do 20-krat manj aktivni. Delovanje pazopaniba je tako v glavnem odvisno od izpostavljenosti izvorni učinkovini.

### Izločanje

Pazopanib se izloča počasi. Pri uporabi priporočenega 800 mg odmerka je srednji razpolovni čas 30,9 ure. Izločanje v glavnem poteka preko blata, preko ledvic se izloči manj kot 4 % uporabljenega odmerka.

### Posebne skupine bolnikov

#### Okvara ledvic

Rezultati kažejo, da se manj kot 4 % peroralno uporabljenega odmerka pazopaniba izloči z urinom v obliki pazopaniba in presnovkov. Rezultati populacijskega farmakokinetičnega modeliranja (podatki od oseb z izhodiščno vrednostjo kreatininskega očistka v razponu od 30,8 ml/min do 150 ml/min) kažejo, da je malo verjetno, da bi okvara ledvic imela klinično pomemben učinek na farmakokinetiko pazopaniba. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, večjim od 30 ml/min, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom, manjšim od 30 ml/min, je potrebna previdnost, saj pri tej skupini bolnikov ni izkušenj z uporabo pazopaniba (glejte poglavje 4.2).

#### Okvara jeter

##### Blaga

Mediani  $C_{\max}$  in  $\text{AUC}_{(0-24)}$  v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blagimi nepravilnostmi jetrnih parametrov (opredeljenimi bodisi kot normalen bilirubin in kakršno koli zvišanje alanin-

aminotransferaze (ALT) bodisi kot zvišanje bilirubina do 1,5-kratne ZMN ne glede na vrednost ALT) po uporabi 800 mg enkrat na dan sta podobni medianama pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte preglednico 7). Za bolnike z blagimi nepravilnostmi serumskih jetrnih testov je priporočeni odmerek 800 mg pazopaniba enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

#### *Zmerna*

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (opredeljeno kot zvišanje bilirubina na > 1,5- do 3-kratno ZMN ne glede na vrednost ALT) je bil največji tolerirani odmerek (MTD - maximally tolerated dose) pazopaniba 200 mg enkrat na dan. V stanju dinamičnega ravnovesja, po uporabi 200 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, je bila mediana  $C_{max}$  približno 44 %, mediana  $AUC_{(0-24)}$  pa 39 % ustrezne mediane  $C_{max}$  oz.  $AUC_{(0-24)}$  po uporabi 800 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte preglednico 7).

Na osnovi podatkov o varnosti in prenašanju je treba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter odmerek pazopaniba zmanjšati na 200 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

#### *Huda*

V stanju dinamičnega ravnovesja po uporabi 200 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bila mediana  $C_{max}$  približno 18 %, mediana  $AUC_{(0-24)}$  pa 15 % ustrezne mediane  $C_{max}$  oz.  $AUC_{(0-24)}$  po uporabi 800 mg pazopaniba enkrat na dan pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Glede na manjšo izpostavljenost in majhno jetrno rezervo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (opredeljeno kot celokupni bilirubin > 3-kratna ZMN ne glede na vrednost ALT) uporaba pazopaniba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

### **Preglednica 7 Mediane farmakokinetike pazopaniba v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z okvaro jeter**

| Skupina                         | Raziskovani odmerek | $C_{max}$ (µg/ml)    | $AUC$ (0-24) (µg x hr/ml) | Priporočeni odmerek |
|---------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Normalno delovanje jeter</b> | 800 mg<br>1x na dan | 52,0<br>(17,1-85,7)  | 888,2<br>(345,5-1482)     | 800 mg 1x na dan    |
| <b>Blaga okvara jeter</b>       | 800 mg<br>1x na dan | 33,5<br>(11,3-104,2) | 774,2<br>(214,7-2034,4)   | 800 mg 1x na dan    |
| <b>Zmerna okvara jeter</b>      | 200 mg<br>1x na dan | 22,2<br>(4,2-32,9)   | 256,8<br>(65,7-487,7)     | 200 mg 1x na dan    |
| <b>Huda okvara jeter</b>        | 200 mg<br>1x na dan | 9,4<br>(2,4-24,3)    | 130,6<br>(46,9-473,2)     | ni priporočljivo    |

#### *Pediatrična populacija*

Po odmerjanju pazopaniba 225 mg/m<sup>2</sup> (v obliki peroralne suspenzije) pediatričnim bolnikom so bili farmakokinetični parametri ( $C_{max}$ ,  $T_{max}$  in  $AUC$ ) podobni parametrom, o katerih so prej poročali pri odraslih bolnikih, zdravljenih z odmerki 800 mg pazopaniba. Rezultati ne kažejo, da bi bile med otroci in odraslimi izrazite razlike v očistku pazopaniba po normalizaciji glede na velikost telesne površine.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Profil varnosti pazopaniba je bil predklinično ovrednoten pri miših, podganah, kuncih in opicah. Pri študijah s ponavljajočimi se odmerki pri glodavcih so bili učinki na različna tkiva (kosti, zobje, nohtni matriks, reproduktivni organi, hematološko tkivo, ledvice in trebušna slinavka) v skladu s farmakološkim delovanjem, to je zaviranjem receptorjev za žilni endotelijski rastni faktor (VEGFR - Vascular Endothelial Growth Factor Receptors) in/ali motenjem signalnih poti za žilni endotelijski rastni faktor. Večina učinkov se je pojavila pri vrednosti plazemske izpostavljenosti, ki je bila manjša od tiste pri klinični uporabi. Drugi opaženi učinki so bili: zmanjšanje telesne mase, driska in/ali morbidnosti, ki so bile bodisi sekundarnega porekla zaradi lokalnih gastrointestinalnih učinkov, povzročenih z visoko lokalno izpostavljenostjo sluznice zdravilu (opice) ali farmakoloških učinkov (glodavci). Proliferativne jetrne spremembe (eozinofilna žarišča in adenomi) so bili pri mišjih samcih opaženi pri izpostavljenosti, ki je bila na osnovi  $AUC$  2,5-krat večja od izpostavljenosti človeka.

V študijah juvenilne toksičnosti, v katerih so podgane pred prenehanjem dojenja prejemale pazopanib od 9. do 14. postpartalnega dneva, je pazopanib povzročil poginjanje in nenormalno rast/dozorevanje organov (ledvic, pljuč, jeter in srca) v odmerkih, ki so bili približno 0,1-kratnik klinične izpostavljenosti na podlagi AUC pri odraslih ljudeh. Ko so podgane po prenehanju dojenja pazopanib prejemale od 21. do 62. postpartalnega dneva, so bile toksikološke ugotovitve podobne kot pri odraslih podganah pri primerljivih izpostavljenostih. Pri človeku obstaja pri pediatričnih bolnikih večje tveganje za učinke na kosti in zobe kot pri odraslih: te spremembe - vključno z zavrtjem rasti (krajši udi), krhkimi kostmi in remodeliranjem zob - so bile pri mladih podganah prisotne pri  $\geq 10$  mg/kg/dan (to je približno 0,1- do 0,2-kratnik klinične izpostavljenosti na podlagi AUC pri odraslih ljudeh) (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja, plodnost in teratogeni učinki

Pri podganah in kuncih je pazopanib pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 300-krat manjša od izpostavljenosti človeka (na osnovi AUC), deloval embriotoksično in teratogeno. Učinki so obsegali, zmanjšano plodnost samic, pogostejše izgube pred in po nidaciji, zgodnje resorpcije, smrtnost zarodkov, zmanjšano telesno maso zarodkov in kardiovaskularne malformacije. Pri glodavcih so opazili tudi zmanjšanje rumenih telesc, pogostejše ciste in atrofije jajčnikov. Pri študiji plodnosti pri samcih podgan niso opazili učinkov na parjenje ali plodnost, opazili pa so zmanjšanje mase mod in epididimisov z manjšim nastajanjem sperme, manjšo gibljivostjo semenčic in manjšo koncentracijo sperme v nadmodkih in modih, in sicer pri izpostavljenosti, ki je na osnovi AUC ustrezala 0,3-kratni izpostavljenosti človeka.

#### Genotoksičnost

Pazopanib pri testih genotoksičnosti (Amesov test, test kromosomskih aberacij na humanih perifernih limfocitih ter *in vivo* mikronukleusni test pri podganah) ni povzročal genetskih poškodb. Sintetični intermediat, ki se uporablja pri izdelavi pazopaniba in je v majhnih količinah prisoten tudi v končni zdravilni učinkovini pri Amesovem testu ni deloval mutageno, je pa bil genotoksičen pri testu na mišjem limfomu ter *in vivo* testu na mišjih mikronukleusih.

#### Kancerogenost

V študijah kancerogenega potenciala pazopaniba, ki so trajale 2 leti, so opazili povečano število adenomov jeter pri miših in povečano število adenokarcinomov dvanajstnika pri podganah. Glede na specifično patogenezo pri glodalcih in mehanizem nastanka teh sprememb, se smatra, da ne predstavljajo povečanega kancerogenega tveganja za bolnike, ki jemljejo pazopanib.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

magnezijev stearat

mikrokristalna celuloza

povidon (K30)

natrijev karboksimetilškrob

#### Obloga tablete

hipromeloza  
rdeči železov oksid (E172)  
makrogol 400  
polisorbat 80  
titanov dioksid (E171)

#### Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

#### Jedro tablete

magnezijev stearat  
mikrokristalna celuloza  
povidon (K30)  
natrijev karboksimetilškrob

#### Obloga tablete

hipromeloza  
makrogol 400  
polisorbat 80  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet.

#### Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko, ki vsebujejo 30 ali 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Votrient 200 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/628/001  
EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg filmsko obložene tablete

EU/1/10/628/003  
EU/1/10/628/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14. junij 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 08. januar 2018

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11. avgust 2023

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.