

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOTRIENT™ 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her film kaplı tablette:

Pazopanib (pazopanib hidroklorür olarak).....200 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat..... 21.2 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde GS JT işareti bulunan pembe, kapsül şeklinde film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Pazopanib, daha önce herhangi bir VEGF-TKI (Vasküler endotelial büyüme faktörü-Tirozin kinaz inhibitörü) kullanmamış rezeke edilemeyen lokal relaps veya metastatik renal hücreli kanseri olan hastalarda tek ajan olarak progresyona kadar kullanımda endikedir.
- VOTRIENT metastatik hastalık için en az bir seri kemoterapi/ en fazla iki seri kemoterapi kullanılmış ve sonrasında progresyon göstermiş metastatik sarkomun aşağıda belirtilen alt tiplerinde endikedir:

Fibroblastik sarkomlar (erişkin fibrosarkom, miksofibrosarkom, sklerozan epiteloid fibrosarkom, malign soliter fibröz tümör), fibrohistiositik sarkomlar (pleomorfik malign fibröz histiositom, dev hücreli malign fibröz histiositom, inflamatuvar malign fibröz histiositom), leiomyosarkom pleomorfik veya alveolar rabdomyosarkom, epiteloid hemanjioendotelyoma, anjiosarkomlar, epiteloid sarkomlar, sinoviyal sarkom, alveolar soft part sarkoma, malign glomüs tümörü, berrak hücreli sarkom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli sarkom, malign mezenkimoma, PEComa, intimal sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

VOTRIENT tedavisi ancak kanser ilaçlarının uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Renal hücre karsinomu (Renal Cell Carcinoma; RCC) veya yumuşak doku sarkomu (Soft Tissue Sarkoma; STS) tedavisi için önerilen pazopanib dozu günde bir kez oral alınan 800 mg'dır.

Dozun Değiştirilmesi

İstenmeyen etkilerin kontrolü için sonraki doz değişiklikleri bireysel tolerabiliteye göre kademeli şekilde artırılarak 200 mg'lık dozlarla değiştirilmelidir. Pazopanib günlük dozu 800 mg'ı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

Pazopanib aç karnına (yemeklerden en az bir saat önce veya iki saat sonra) uygulanmalıdır (bkz bölüm 5.2). Tabletler, bölünmeden, parçalanmadan ve çiğnenmeden bütün olarak bol su ile yutulurak alınmalıdır.

Bir dozun alınması unutulursa ve sonraki doza 12 saatten daha az bir süre kaldıysa unutilan doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Pazopanib ve metabolitlerinin renal yolla atılmasının düşük olduğu göz önüne alındığında böbrek yetmezliğinin pazopanib farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etki yapması beklenmez (bkz bölüm 5.2). Kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Ancak kreatin klerensi 30 ml/dak değerinin altında olan hastalarda pazopanib kullanılacaksa dikkatli olunmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan veya peritoneal diyaliz veya hemodiyalize giren hastalarda pazopanib ile ilişkili deneyim mevcut olmadığı için bu hastalarda pazopanibin kullanılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj önerileri, değişik derecelerde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pazopanib ile yapılan farmakokinetik çalışmalara dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Pazopanib tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında karaciğer bozukluklarının olup olmadığını belirlemek üzere tüm hastalar karaciğer fonksiyon testlerinden geçmelidir (bkz. bölüm 4.4). Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar, potansiyel olarak ilaca maruziyetin artması sebebiyle dikkatle ele alınmalı ve izlenmelidirler. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif anormallik bulunan (normal bilirubin ve herhangi bir düzeyde alanin aminotransferaz (ALT) artışı veya ALT değerinden bağımsız olarak üst normal sınırın (ULN) 1,5 katı bilirubin (> %35 direkt) artışı olarak tanımlanan) hastalarda tedaviye günde bir kez 800 mg pazopanib dozu ile başlanması önerilir. Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (ALT değerlerinden bağımsız olarak bilirubinde > 1,5 x ila 3 x ULN kat artış olarak tanımlanır) pazopanib dozunun günde bir kez 200 mg'a düşürülmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği (ALT düzeyinden bağımsız olarak total bilirubin değerinin > 3 x ULN kat artışı şeklinde tanımlanır) olan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve ilaçla indüklenen karaciğer toksisitesi olan hastalarda doz ayarlaması için Bölüm 4.4'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

Organ büyümesi ve matürasyonu ile ilgili güvenlilik endişeleri nedeniyle pazopanib 2 yaş altı çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.3).

Pazopanibin 2 ile 18 yaş arası çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üstündeki hastalarda pazopanib kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda en az 65 yaşın üzerindeki hastalar ile daha genç hastalar arasında pazopanibin güvenliliğine ilişkin klinik açıdan anlamlı fark mevcut değildi. Bildirilen diğer klinik deneyimde yaşlı hastalar ile genç hastalar arasında yanıt açısından bir fark tanımlanmamakla birlikte bazı yaşlı hastaların daha duyarlı olabileceği göz ardı edilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

VOTRIENT gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.6).

2 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatik etkiler:

Pazopanib kullanımı sırasında karaciğer yetmezliği vakaları (ölümle sonuçlananlar dahil) bildirilmiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara pazopanib uygulaması dikkatli yapılmalı ve bu hastalar yakinen izlenmelidir.

Serum karaciğer testlerinde hafif anormallik (ya normal bilirubin ve herhangi bir derece ALT yükselmesi ya da ALT değeri fark etmeksizin 1,5 x ULN'ye kadar bilirubin yükselmesi şeklinde) olan hastalarda tedaviye günde bir kez 800 mg pazopanib dozu ile başlanması önerilir. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 200 mg'lık düşürülmüş pazopanib dozu önerilmektedir (ALT değeri fark etmeksizin > 1,5 ila 3 x ULN bilirubin yükselmesi) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (ALT değeri fark etmeksizin toplam bilirubin > 3 x ULN) (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2). 200 mg dozunda bu hastalarda maruziyet, oldukça değişken olmakla birlikte klinik olarak anlamlı etki elde etmek için yetersiz değerler ile belirgin şekilde azalır.

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda serum transaminazlar (ALT, aspartat aminotransferaz [AST]) ve bilirubin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Olguların çoğunda, alkalik fosfataz ya da bilirubin artışlarının eşlik etmediği izole ALT ve AST yükselmeleri bildirilmiştir. 60 yaşın üzerindeki hastalar hafif (>3xULN) ila şiddetli (>8xULN) ALT yükselmesi açısından daha yüksek risk altında olabilir. HLA-B*57:01 aleli taşıyan hastalar pazopanib ile ilişkili ALT yükselmeleri açısından daha yüksek risk altındadır. Genotip ya da yaşa bakılmaksızın pazopanib kullanan tüm hastalarda karaciğer işlevi izlenmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Pazopanib ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin 3, 5, 7 ve 9. haftalarında serum karaciğer testi izlenmelidir. Daha sonra 3 ve 4. aylarda ve klinik durumun gerektirdiği durumlarda diğer testler de izlenmelidir. Periyodik izlem, 4. ay sonrasında devam etmelidir.

Aşağıdaki kılavuzlar, başlangıçta toplam bilirubin değerleri $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ve AST ve ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$ olan hastalara yöneliktir.

- Serum transaminaz düzeylerinde $3 \times \text{ULN}$ ila $8 \times \text{ULN}$ arasında izole artışlar görülen hastalarda, serum transaminaz değerleri evre 1 (NCI CTCAE) veya başlangıç düzeyine dönene kadar karaciğer fonksiyonu haftalık olarak izlenerek pazopanib tedavisine devam edilebilir.
- Serum transaminazlarının değeri $> 8 \times \text{ULN}$ olan hastalarda pazopanib tedavisi, evre 1 (NCI CTCAE) veya başlangıç düzeyine dönene kadar kesilmelidir. Pazopanib tedavisinin yeniden başlatılmasıyla elde edilecek potansiyel yararın hepatotoksisite riskinden daha fazla olduğu düşünülüyorsa, pazopanib tedavisi günlük 400 mg'lık daha düşük dozda yeniden başlatılmalı ve 8 hafta süreyle haftada bir kez serum karaciğer testleri yapılmalıdır (bkz bölüm 4.2). Pazopanibin yeniden uygulanmasını takiben ALT değerleri $> 3 \times \text{ULN}$ düzeyinde yeniden artarsa, pazopanib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
- Serum transaminazlarının düzeyleri $> 3 \times \text{ULN}$ ve bilirubin düzeyleri $> 2 \times \text{ULN}$ düzeyine yükselirse pazopanib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar, evre 1 (NCI CTCAE) veya başlangıç düzeyine dönene kadar izlenmelidir. Pazopanib bir üridin glukronosilat transferaz (uridine glucuronosyl transferase; UGT1A1) inhibitörüdür. Gilbert sendromu görülen hastalarda hafif, indirekt (konjuge edilmemiş) hiperbilirubinemi meydana gelebilir. Gilbert sendromu olduğu bilinen veya şüphelenilen, sadece hafif indirekt hiperbilirubinemisi olan ve ALT değerlerinde $> 3 \times \text{ULN}$ 'lik artış görülen hastalar, izole ALT artışlarına yönelik öneriler uyarınca kontrol edilmelidir.

Pazopanib ve simvastatinin eşzamanlı kullanımı, ALT düzeylerinde artış riskini artırmaktadır (bkz. bölüm 4.5) ve bu ilaçlar dikkatli bir şekilde ve yakın gözetim altında kullanılmalıdır.

Hipertansiyon:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda, yeni tanı konmuş semptomatik yükselmiş kan basıncı epizodları (hipertansif krizler) dahil olmak üzere hipertansiyon olayları meydana gelmiştir. Pazopanib tedavisinden önce kan basıncı iyi kontrol edilmelidir. Hastalar, tedaviye başlanmasının hemen ardından (pazopanib tedavisine başladıktan sonra bir haftayı geçmeyecek şekilde) hipertansiyon yönünden değerlendirilmeli ve ondan sonra da sıklıkla kan basıncını kontrol altında tutmak amacıyla izlenmelidir. Pazopanib tedavisinin erken dönemlerinde (vakaların yaklaşık %40'ı 9. günde meydana gelirken yaklaşık %90'ı ilk 18 haftada meydana gelmiştir) kan basıncında yükselmeler (sistolik kan basıncı ≥ 150 veya diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg) meydana gelmektedir. Kan basıncı izlenmeli ve anti-hipertansif tedavi ile pazopanib doz modifikasyonundan (klinik karara göre tedaviye ara verme ve daha düşük bir dozda tekrar başlama) oluşan bir kombinasyon ile derhal kontrol altına alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8). Hipertansif kriz yönünde bir gösterge varsa ya da hipertansiyon şiddetli ise ve anti-hipertansif tedavi ve pazopanib dozunda azaltmaya rağmen devam ediyorsa pazopanib tedavisi kesilmelidir.

Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)/Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS)
PRES/RPLS pazopanib ile ilişkili olarak bildirilmiştir. PRES/RPLS baş ağrısı, hipertansiyon, nöbet, letarji, konfüzyon, körlük ve diğer görsel ve nörolojik bozukluklar ile kendini gösterebilir ve ölümcül olabilir. PRES/RPLS gelişen hastalarda pazopanib kalıcı olarak bırakılmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömoni

Pazopanib ile bağlantılı olarak ölümcül olabilenILD bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar,ILD'ye/pnömoniye işaret edebilecek pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir veILD ya da pnömoni geliştiren hastalarda pazopanib tedavisi kesilmelidir.

Kardiyak Disfonksiyon/Kalp yetmezliği

Tedavi öncesinde kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda tedaviye başlamadan önce pazopanibin riskleri ve yararları göz önüne alınmalıdır. Orta şiddet ile şiddetli kalp yetmezliği olan veya normalin altında LVEF olan hastalarda pazopanibin güvenliliği ve farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Pazopanib ile yürütülen klinik çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalması gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu olayları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). RCC'de pazopanib ile sunitinibin karşılaştırıldığı randomize bir klinik çalışmada gönüllülerin çalışma başlangıcında ve sonrasında LVEF ölçümleri yapılmıştır. Miyokard fonksiyon bozukluğu, pazopanib kolundaki hastaların %13'ünde (47/362) görülürken aynı oran sunitinib kolunda %11 (42/369) olmuştur. Konjestif kalp yetmezliği her iki tedavi kolunda da %0,-5 hastada gözlenmiştir. Faz III VEG110727 STS çalışmasında konjestif kalp yetmezliği 240 olgunun 3'ünde bildirilmiştir (%1). Başlangıç sonrası ve takip LVEF ölçümleri olan olgularda LVEF düşüşleri, pazopanib kolundaki hastaların %11'inde (15/140) görülürken aynı oran plasebo kolunda %3 (1/39) bulunmuştur.

Risk faktörleri: STS faz III çalışmasının pazopanib kolundaki 15 hastanın 13'ünde eşzamanlı hipertansiyon olup bu durum, kardiyak art yükü artırma suretiyle risk altındaki hastalarda kardiyak fonksiyon bozukluğunu kötüleştirmiş olabilir. Bu 15 hasta dahil olmak üzere STS faz III çalışmasına katılan hastaların %99'u (243/246) antrasiklin ile tedavi edilmiştir. Önceki antrasiklin tedavisi, kardiyak fonksiyon bozukluğu açısından bir risk faktörü olabilir.

Tedavi sonucu: Sonuç olarak 15 kişinin 4'ü tamamen iyileşirken (temel değer in %5'inin içerisinde) ve 5'i kısmen iyileşmiştir (normal aralığın içerisinde, fakat %5 temel değer in altında). Bir kişi iyileşmemiştir ve diğer 5 kişi için izleme verileri mevcut değildir.

Tedavi: LVEF'de önemli azalmalar görülen hastalarda, klinik olarak endike olduğu şekilde, pazopanibin kesilmesi ve/veya dozunun azaltılmasına hipertansiyon (mevcutsa, yukarıdaki hipertansiyon uyarı bölümünü inceleyiniz) tedavisi de eşlik etmelidir. Hastalar konjestif kalp yetmezliğini gösteren klinik belirti ve semptomlar için dikkatle izlenmelidir. Kardiyak disfonksiyon riski bulunan hastalarda başlangıçta ve periyodik olarak LVEF değerlendirmesi önerilmektedir.

QT uzaması ve Torsade de Pointes:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda QT uzaması ve Torsade de Pointes vakaları meydana gelmiştir (bkz bölüm 4.8). Pazopanib QT aralığı uzama hikayesi olan hastalarda,

antiaritmikler veya QT aralığında uzamaya neden olabilen diğer ilaçları kullanan veya önceden mevcut önemli kardiyak hastalığı olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Pazopanib kullanımı sırasında EKG parametrelerinin başlangıçta ve periyodik olarak izlenmesi ve elektrolit dengesinin (örn, kalsiyum, magnezyum, potasyum) normal aralık dahilinde tutulması önerilmektedir.

Arteriyel trombotik olaylar:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda miyokard infarktüsü, miyokardiyal iskemi, iskemik inme ve geçici iskemik atak gözlenmiştir (bkz bölüm 4.8). Ölümcül olaylar gözlemlenmiştir. Pazopanib, trombotik olay riski yüksek veya bir trombotik olay öyküsü bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Pazopanib, geçmiş 6 ay içerisinde bir olay yaşamış hastalarda incelenmemiştir. Hastanın bireysel yarar/risk durumu değerlendirilerek bir tedavi kararı verilmelidir.

Venöz tromboembolik olaylar:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda, venöz tromboz ve ölümcül pulmoner emboli dahil olmak üzere venöz tromboembolik olaylar meydana gelmiştir. Gerek RCC gerekse STS çalışmalarında gözlenmiş olmakla birlikte RCC popülasyonuna (%2) kıyasla STS popülasyonunda insidans daha yüksek olmuştur (%5).

Trombotik Mikroanjyopati:

Monoterapi olarak, bevasizumab ile kombinasyon halinde ve topotekan ile kombinasyon halinde pazopanibe ilişkin klinik çalışmalarda trombotik mikroanjyopati (TMA) bildirilmiştir (bkz., bölüm 4.8). TMA gelişen hastalarda pazopanib kalıcı olarak bırakılmalıdır. Tedavi bırakıldıktan sonra TMA etkilerinde düzelme gözlenmiştir. Pazopanib diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanım için endike değildir.

Hemorajik olaylar:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda hemorajik olaylar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Ölümcül hemorajik olaylar meydana gelmiştir. Pazopanib son altı ay içerisinde hemoptizi, serebral veya klinik açıdan anlamlı gastrointestinal (GI) hemoraji öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Pazopanib anlamlı hemoraji riski bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Gastrointestinal perforasyon ve fistül:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda GI perforasyon ve fistül olayları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Ölümcül perforasyon olayları meydana gelmiştir. Pazopanib GI perforasyonu veya fistül için yüksek risk bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Yara iyileşmesi:

Yara iyileşmesinde pazopanibin etkisine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) inhibitörleri yara iyileşmesini geciktirebildiğinden pazopanib tedavisi planlanan cerrahiden en az 7 gün önce kesilmelidir. Cerrahiden sonra pazopanib tedavisine devam edilmesi kararı yeterli yara iyileşmesine ilişkin klinik değerlendirmeye dayandırılmalıdır. Yara açılması bulunan hastalarda pazopanib kesilmelidir.

Hipotiroidizm:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda hipotiroidizm olayları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tiroid fonksiyonları için başlangıç laboratuvar ölçümleri tavsiye edilir, hipotiroidizmli

hastalar pazopanib tedavisine başlamadan önce standart medikal uygulamalara bağlı olarak tedavi edilmelidir. Tüm hastalar pazopanib tedavisinde tiroid bozukluk belirtileri için yakından takip edilmelidir. Tiroid fonksiyon testleri periyodik olarak izlenmeli ve standart medikal uygulamalara bağlı olarak tedavi edilmelidir.

Proteinüri:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda proteinüri rapor edilmiştir. Tedavi süresince, başlangıçta ve periyodik olarak idrar analizleri önerilmektedir ve hastalar proteinürinin kötüleşmesi açısından izlenmelidir. Eğer hastada nefrotik sendrom gelişirse pazopanib kesilmelidir.

Pnömotoraks:

İlerlemiş yumuşak doku sarkomunda pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda, pnömotoraks vakaları meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Pazopanib tedavisi gören hastaların pnömotoraks belirtileri ve sendromları açısından yakından izlenmesi gereklidir.

Enfeksiyonlar:

Bazıları ölümlü sonuçlanan ciddi enfeksiyon vakaları (nötropeni ile birlikte veya nötropeni olmadan) bildirilmiştir.

Diğer sistemik anti-kanser tedavileri ile kombinasyon:

Pazopanibin pemetrexed (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)) ve lapatinib (serviks kanseri) ile kombinasyon halinde kullanıldığı klinik çalışmalar, artan toksisite ve/veya mortalite sebebiyle ve bu rejimlerle güvenli ve efektif doz kombinasyonu belirlenemediğinden erken aşamada sonlandırılmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pazopanibin etki mekanizması, erken post natal gelişim döneminde organ büyümesini ve olgunlaşmasını ciddi şekilde etkileyebildiği için (bkz. Bölüm 5.3), pazopanib tedavisi 2 yaşından küçük pediyatrik hastalara uygulanmamalıdır.

Gebelik:

Hayvanlar üzerinde yürütülen klinik öncesi çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Eğer pazopanib gebelik sırasında kullanılıyorsa ya da hasta pazopanib kullanırken hamile kalırsa, fetüse gelebilecek zarar hastaya anlatılmalıdır. Gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlara, pazopanib kullandıkları süre boyunca gebelikten kaçınmaları önerilmektedir (bkz. bölüm 4.6).

Etkileşimler:

Güçlü sitokrom P450(CYP)3A4, meme kanseri direnç proteini (BCRP) veya P-glikoprotein (P-gp) inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı, pazopanibe maruziyet riskini arttırdığından bu bileşiklerde beraber kullanımından kaçınılmalıdır. (bkz bölüm 4.5) CYP3A4, BCRP veya P-gp inhibisyon potansiyeli bulunmayan veya minimum olan tıbbi ürünlerin alternatif kombinasyonlarının seçimi göz önünde bulundurulmalıdır.

Pazopanib maruziyetini azaltma riskinden dolayı CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz bölüm 4.5).

Ketokonazol ile birlikte kullanımında hiperglisemi vakaları gözlenmiştir.

Pazopanib üridin difosfat glukoronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) inhibitörü olduğundan, pazopanib UGT1A1 substratları ile birlikte uygulanırken dikkat edilmelidir.

Pazopanib tedavisi sırasında greyfurt suyu kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün her 200 mg'ında 0,9 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların pazopanib üzerindeki etkileri

In vitro çalışmalar insan karaciğer mikrozomlarında pazopanibin oksidatif metabolizmasına temelde CYP3A4 enziminin aracılık ettiğini ve CYP1A2 ve CYP2C8 enzimlerinin minör katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri pazopanib metabolizmasını değiştirebilir.

CYP3A4, P-gp, BCRP inhibitörleri

Pazopanib, CYP3A4, P-gp ve BCRP için bir substrattır.

Pazopanibin (günde bir kez 400 mg) güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörü, ketokonazol (günde bir kez 400 mg) ile birlikte art arda 5 gün uygulanması sonucunda; pazopanibin tek başına verilmesine (7 gün boyunca günde bir kez 400 mg) kıyasla, ortalama pazopanib Eğri Altı Alan (EAA)₍₀₋₂₄₎ ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %66 ve %45 artış meydana gelmiştir. Tek başına pazopanib 800 mg uygulamasından sonra ve pazopanib 400 mg artı ketokonazol 400 mg uygulamasından sonra yapılan pazopanib C_{maks} (ortalamalar aralığı 27,5 ila 58.1 mikrogram/ml) ve EAA₍₀₋₂₄₎ (ortalamalar aralığı 48,7 ila 1040 mikrogram*h/ml) farmakokinetik parametreleri karşılaştırmaları (ortalama C_{maks} 59,2 mikrogram/ml, ortalama EAA₍₀₋₂₄₎ 1300 mikrogram*h/ml), güçlü CYP3A4 ve P-gp inhibitörü varlığında günde bir kez pazopanib 400 mg dozuna azaltmanın çoğu hastada, tek başına günde bir kez pazopanib 800 mg uygulamasından sonra gözlenen ile benzer sistemik maruziyet ile sonuçlanacağını göstermiştir. Ancak bazı hastalar tek başına günlük 800 mg pazopanib uygulaması sonrasında gözlenenden daha fazla sistemik maruziyet gösterebilmektedir.

Pazopanib ile birlikte diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanılması (örn, itrakonazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromisin, vorikonazol) pazopanib konsantrasyonlarını artırabilir. Greyfurt suyu bir CYP3A4 inhibitörü içermekte olup ayrıca plazmadaki pazopanib konsantrasyonlarını artırabilir.

1500 mg lapatinib (CYP3A4 ve P-gp'nin zayıf bir inhibitörü ve BCRP'nin potent bir inhibitörü) ile 800 mg pazopanib uygulaması tek başına 800 mg pazopanib uygulamasına kıyasla ortalama pazopanib EAA₍₀₋₂₄₎ ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık %50 ila %60 artışa neden olmuştur. Lapatinib tarafından P-gp ve/veya BCRP inhibisyonu, muhtemelen pazopanibe maruziyetin artışına katkıda bulunmuştur.

Pazopanibin lapatinib gibi CYP3A4, P-gp ve BCRP inhibitörleri ile birlikte uygulanması plazma pazopanib konsantrasyonlarında artışla sonuçlanacaktır. Güçlü P-gp veya BCRP inhibitörleriyle birlikte uygulama ayrıca, merkezi sinir sistemine (MSS) dağılımı da dahil olmak üzere pazopanibin dağılımını ve maruziyetini değiştirebilir.

Pazopanibin güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4). Eğer güçlü bir CYP3A4 inhibitörüne tıbbi olarak uygun bir alternatif bulunması söz konusu değilse, eş zamanlı kullanım süresince pazopanib dozu günlük 400 mg'a azaltılmalıdır. Bu durumda advers reaksiyonlar açısından yakından izlem yapılmalıdır ve ilave doz azaltımları, ilaca bağlı yan etkilerin gözlenmesi halinde eğer uygunsa göz ününde bulundurulabilir.

Güçlü P-gp veya BCRP inhibitörleri ile kombinasyondan kaçınılmalıdır veya P-gp veya BCRP için minimum inhibisyon potansiyeli olan veya hiç olmayan alternatif eşzamanlı medikasyon seçilmesi önerilmektedir.

CYP3A4, P-gp, BCRP indükleyiciler

Rifampin gibi CYP3A4 indükleyicileri plazma pazopanib konsantrasyonlarını düşürebilir. Pazopanibin potent P-gp veya BCRP indükleyiciler ile birlikte kullanımı pazopanib maruziyetini ve MSS'ne yayılma da dahil olmak üzere pazopanib dağılımını değiştirebilir. Enzim veya transporter indüksiyonu potansiyeli minimal olan veya hiç bulunmayan alternatif eşzamanlı medikasyon seçilmesi önerilmektedir.

Pazopanibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan *in vitro* çalışmalar pazopanibin CYP enzimleri 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2E1'i inhibe ettiğini göstermiştir. İnsan CYP3A4 enzimlerinin potansiyel indüksiyonu bir *in vitro* insan Pregnane X Receptor (PXR) testinde gösterilmiştir. Günde bir kez pazopanib 800 mg dozu ile yapılan klinik farmakoloji çalışmaları pazopanibin kanser hastalarında kafein (CYP1A2 prob substratı), warfarin (CYP2C9 prob substratı) veya omeprazol (CYP2C19 prob substratı) farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Pazopanib ortalama midazolam EAA ve C_{maks} (CYP3A4 prob substratı) değerlerinde yaklaşık %30 artışa ve oral yolla dekstrometofan (CYP2D6 prob substratı) uygulandıktan sonra idrardaki dekstrometofan-dekstorfan konsantrasyonu oranında %33 ila %64 artışa neden olmuştur. Günde bir kez 800 mg pazopanib ve haftada bir kez 80 mg/m² paklitakselin (CYP3A4 ve CYP2C8 substratı) birlikte uygulanması paklitaksel EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla ortalama %26 ve %31 artışa neden olmuştur.

In vitro IC₅₀ ve *in vivo* C_{maks} değerlerine dayanarak, pazopanibin GSK1268992 ve GSK1268997 metabolitleri, pazopanibin BCRP üzerinden net inhibitör etkisine katkı sağlayabilmektedirler. Ayrıca, gastrointestinal yolda BCRP ve P-gp'nin pazopanib ile inhibisyonu göz ardı edilemez. Pazopanibin diğer oral BCRP ve P-gp substratları ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

In vitro koşullarda pazopanib, insan organik anyon taşıyıcı polipeptidi (OATP1B1) inhibe etmiştir. Pazopanibin, OATP1B1 substratlarının (örn. statinler, bkz. aşağıda "Eşzamanlı Pazopanib ve Simvastatin kullanımı üzerindeki etkisi") farmakokinetik özelliklerini değiştirme olasılığı ekarte edilemez.

Pazopanib, *in vitro* ortamda üridin difosfoglukuronozil-transferaz 1A1 (UGT1A1) enziminin bir inhibitörüdür. İrinotekanın aktif metaboliti SN-38 OATP1B1 ve UGT1A1 substratıdır. Günde bir kez pazopanib 400 mg'ın setuksimab 250 mg/m² ve irinotekan 150 mg/m² ile bir arada uygulanması, SN-38'e sistemik maruziyette yaklaşık %20'lik bir artış ile sonuçlanmıştır. Yabani tip aleli olan olgular ile karşılaştırıldığında UGT1A1*28

polimorfizmi olan olgularda pazopanib, SN-38 dispoziyonu üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olabilir. Ancak UGT1A1 genotipinin SN-38 dispoziyonu üzerindeki etki açısından her zaman öngörü niteliği taşımadığı görülmüştür. Pazopanib, UGT1A1 substratları ile bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Pazopanibin OATP1B1 substratlarının (örn. rosuvastatin) farmakokinetiğini etkileyeceği göz ardı edilemez.

Pazopanib ve simvastatinin eşzamanlı kullanımının etkisi

Pazopanib ve simvastatinin eşzamanlı kullanımı, ALT değerlerinde yükseliş insidansını artırmaktadır. Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalardan toplanan veriler kullanılarak yapılan bir meta-analiz sonuçlarında, statin kullanmayan 126 / 895 (%14) hastada ALT > 3xULN bildirilirken eşzamanlı simvastatin kullananlarda bu oran 11/41 (%27) olmuştur (p = 0,038). Eşzamanlı simvastatin alan bir hastada ALT düzeyleri artarsa, pazopanib dozaj kılavuzları takip edilmeli ve simvastatin kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Diğer statinlerle pazopanib eşzamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır çünkü ALT düzeyleri üzerine etkilerini belirlemek için yeterli veri mevcut değildir. Pazopanibin diğer statinlerin (örn. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin) farmakokinetiğini etkileme olasılığı dışlanamaz.

Yiyecek ve içecek ile kullanılması

Yüksek oranda veya düşük oranda yağ içeren öğünlerle birlikte pazopanib uygulanımı EAA ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık 2 kat artışa neden olmuştur. Bu nedenle pazopanib öğünlerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır.

Mide asiditesini yükselten ilaçlar

Pazopanibin esomeprazol ile birlikte kullanımı pazopanibin biyoyararlanımını yaklaşık olarak %40 (EAA ve C_{maks}) düşürmektedir ve pazopanibin mide asiditesini yükselten ilaçlar ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer proton pompa inhibitörü (PPI) ile birlikte kullanımı medikal açıdan gerekliyse, pazopanib dozunun günde 1 kez akşam saatlerinde aç karnına PPI ile birlikte alınması önerilmektedir. Eğer H2-reseptör antagonistleri ile birlikte uygulanması medikal açıdan gerekliyse, pazopanib H2-reseptör antagonist dozundan en az 2 saat önce veya en az 10 saat sonra aç karnına alınmalıdır. Pazopanib, kısa etkili antasid alınmasından 1 saat önce veya 2 saat sonra alınmalıdır. PPI ve H2-reseptör antagonistlerinin birlikte nasıl uygulanacağı ile ilgili tavsiyeler fiziksel değerlendirmelere bağlıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

ocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Doğurganlık çağındaki kadınlar, pazopanib tedavisi sırasında ve tedaviden en az 2 hafta sonrasına kadar yeterli kontrasepsiyon kullanmaları ve gebelikten kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Erkek hastalar (vasektomi yaptırmış olanlar dahil) pazopanib kullanırken ve son pazopanib dozunu takiben en az 2 hafta boyunca, üreme potansiyeline sahip kadın partnerlerine ve gebe partnerlerine potansiyel ilaç maruziyetinden kaçınmak üzere cinsel ilişki sırasında prezervatif kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pazopanib kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz: bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Kadının klinik durumu pazopanib ile tedaviyi gerektirmedikçe, pazopanib hamilelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında pazopanib kullanılırsa veya hasta pazopanib alırken hamile kalırsa, fetüseye yönelik potansiyel tehlike hastaya açıklanmalıdır.

VOTRIENT, hastanın klinik durumu pazopanib ile tedaviyi gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında pazopanibin güvenli kullanımı belirlenmemiştir. Pazopanibin veya metabolitlerinin insan sütünde atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pazopanibin hayvan sütünden atılımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Pazopanib tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Pazopanib erkek ve kadınlarda fertilitéyi azaltabilir. Dişi sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen üreme toksisitesi çalışmalarında dişi fertilitésinin azaldığı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmaları pazopanib ile tedaviden erkek ve kadın fertilitésinin etkilenebileceğini göstermektedir (Bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Pazopanib farmakolojisi göz önüne alındığında bu aktiviteler üzerinde zararlı bir etkisi olup olmadığı öngörülemmez. Hastanın muhakeme, motor veya kognitif yetenekler gerektiren işleri yapabilme becerisi hastanın klinik durumu ve pazopanibin istenmeyen etki profili göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Hastaların yorgun, zayıf ve sersemlemiş hissetmeleri durumunda araba ve makine kullanmaları önlenmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

RRC'li hastalarda pazopanibin (toplam n=1149) güvenliliği ve tolerabilitesinin genel değerlendirilmesinde pivot RCC çalışması (VEG105192, n=290), uzatma çalışması (VEG107769, n=71), destekleyici Faz II çalışma (VEG102616, n=225) ve randomize, açık etiketli, paralel grup Faz III eşit etkililik çalışmasının (VEG108844, n=557) birleştirilmiş verileri değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Öncü STS çalışması (VEG110727, n=369) ve destekleyici Faz II çalışmadan (VEG20002, n=142) elde edilen birleştirilmiş veriler, STS'li hastalarda (toplam güvenlilik popülasyonu sayısı=382) pazopanibin genel güvenlilik ve tolerabilite incelemesinde değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

RCC veya STS çalışmalarında tespit edilmiş, pazopanib tedavisi ile ilişkili en önemli istenmeyen etkiler geçici iskemik atak, iskemik inme, miyokard iskemisi, miyokard infarktüsü ve serebral infarktüs, kardiyak disfonksiyon, gastrointestinal perforasyon ve fistül, QT uzaması, Torsade de Pointes ve pulmoner, gastrointestinal ve serebral hemoraji olup bu olayların tümü tedavi uygulanan hastaların %1'inden daha azında bildirilmiştir. STS

çalışmalarında belirtilen diğer önemli ciddi istenmeyen etkiler arasında venöz tromboembolik olaylar, sol ventrikül disfonksiyonu ve pnömotoraks bulunur.

Pazopanib ile olasılıkla ilişkili olduğu düşünülen ölümcül olaylar arasında gastrointestinal hemoraji, pulmoner hemoraji/hemoptizi, anormal hepatik fonksiyon, intestinal perforasyon ve iskemik inme bulunmaktadır.

RCC ve STS çalışmalarındaki, tedavi ile ilişkili herhangi bir evredeki en yaygın istenmeyen etkiler (hastaların en az %10'unda meydana gelen) aşağıdakileri içermiştir: Diyare, saç renginde değişiklik, ciltte hipopigmentasyon, ekzfoliyatif döküntü, hipertansiyon, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, anoreksi, kusma, disguzi, stomatit, kilo azalması, ağrı, alanin aminotransferaz düzeyinde artış ve aspartat aminotransferaz düzeyinde artış.

RCC ve STS hastalarında bildirilen tedavi ile ilişkili yan etkiler aşağıda MedDRA vücut organ sistemi sınıfına göre liste halinde sunulmaktadır. Frekansın sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kategoriler klinik çalışma verilerindeki mutlak sıklıklar temelinde atanmıştır. Tüm pazopanib klinik çalışmalarından ve spontan bildirimlerden güvenilirlik ve tolerabiliteye ilişkin pazarlama sonrası veriler de değerlendirilmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, aynı sıklığa sahip advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasında sunulmaktadır.

RCC çalışmasında (n=1149) veya pazarlama sonrası dönemde rapor edilen tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Enfeksiyonlar (nötropeninin eşlik ettiği veya etmediği)†
Yaygın olmayan: Diş eti enfeksiyonu, enfeksiyöz peritonit

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Tümör ağrısı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Trombositopeni, nötropeni, lökopeni
Yaygın olmayan: Polisitemi
Seyrek: Trombotik mikroanjyopati (trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom dahil) †

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması^e
Yaygın: Dehidrasyon, hipofosfatemi
Yaygın olmayan: Hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Disguzi^c, baş ağrısı

Yaygın: Sersemlik, letarji, parestezi, periferik duyuşal nöropati

Yaygın olmayan: Hipoestezi, geçici iskemik atak, uyuklama, serebrovasküler olay, iskemik inme

Seyrek: Posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu / Geri dönüşlü posterior lökoensefalopati sendromu †

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görüş

Yaygın olmayan: Retina dekolmanı †, retina yırtılması †, Kirpikte renksizleşme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi*, kardiyak disfonksiyon (ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve konjestif kalp yetmezliği gibi), miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Sıcak basması, al basması, venöz tromboembolik olaylar

Yaygın olmayan: Hemoraji, hipertansif kriz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, disfoni, dispne, hemoptizi

Yaygın olmayan: Pulmoner hemoraji, rinore, pnömotoraks

Seyrek: İnterstisiyel akciğer hastalığı/ pnömonit

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı^a

Yaygın: Dispepsi, stomatit, flatulans (karında gaz ve şişkinlik), abdominal distansiyon, ağız kuruluğu, ağızda ülser

Yaygın olmayan: Sık bağırsak hareketleri, gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji, kalın bağırsak perforasyonu, ağızda hemoraji, enterokutan fistül, hematemez, hematokezya, hemoroidal hemoraji, ileum perforasyonu, melena, özefageal hemoraji, pankreatit, peritonit, retroperitoneal hemoraji, üst gastrointestinal hemoraji, anal hemoraji

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Anormal hepatik fonksiyon, hiperbilirubinemi, hepatotoksisite

Yaygın olmayan: Sarılık, karaciğer yetmezliği, ilaca bağı karaciğer hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Saç renginde değişiklik, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, alopesi, döküntü

Yaygın: Deride hipopigmentasyon, eritem, prurit, deride depigmentasyon, ciltte kuruluk, hiperhidroz

Yaygın olmayan: Tırnak bozuklukları, deri dökülmesi, fotosensitivite reaksiyonu, deride eksfoliyasyon (soyulma), kabarcıklı döküntü, jeneralize pruritus, papüler döküntü, plantar eritema, eritematöz döküntü, jeneralize döküntü, maküler döküntü, pruritik döküntü, deri bozukluğu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, kas spazmları, artralji

Yaygın olmayan: Kas-iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Üriner sistemde hemoraji

Üreme ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Menoraji, metroraji, vajinal hemoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Asteni, mukozal inflamasyon, ödem^b, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Mukoz membran bozukluğu, ürperme

Araştırmalar

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

Yaygın: Kilo kaybı, kanda kreatinin artışı, kanda bilirubin artışı, beyaz kan hücreleri sayısında azalma^d, lipaz artışı, kan basıncında artış, kanda tiroidi uyarıcı hormon artışı, gama-glutamilttransferaz artışı, amilaz artışı, anormal karaciğer fonksiyon testi, kanda üre artışı

Yaygın olmayan: Elektrokardiyogram QT uzaması, kanda glukoz azalışı, transaminaz artışı, diastolik kan basıncında artış, anormal tiroid fonksiyon testi, sistolik kan basıncında artış, hepatik enzim artışı

†Pazarlama sonrası dönemde bildirilen tedavi ile ilişkili advers reaksiyon (tüm pazopanib klinik çalışmalarından spontan olgu raporları ve ciddi advers reaksiyonlar).

Aşağıdaki terimler birleştirilerek sunulmuştur.

^a Karın ağrısı, üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı

^b Ödem, periferik ödem, gözde ödem, lokalize ödem ve yüzde ödem

^c Disguzi, aguzi ve hipoguzi

^d Beyaz hücre sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma ve lökosit sayısında azalma

^e İştah azalması ve anoreksi

^f Kardiyak disfonksiyon, sol ventrikül disfonksiyonu, kardiyak yetmezlik ve restriktif kardiyomiopati

^g Venöz tromboembolik olay, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve tromboz

Nötropeni, trombositopeni ve palmar- plantar eritrodisestezi sendromu Doğu Asya kökenli hastalarda daha sıklıkla gözlenmiştir.

STS çalışmalarında (n=382) raporlanan tedavi ile ilişkili advers

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Gingiva enfeksiyonu

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Çok yaygın: Tümör ağrısı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları^f

Çok yaygın: Lökopeni, trombositopeni, nötropeni

Yaygın olmayan: Trombotik mikroanjyopati (trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom dahil)

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoalbuminemi, iştah azalması

Yaygın: Dehidratasyon

Yaygın olmayan: Hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Disguzi^c, baş ağrısı

Yaygın: Periferik duyuşal nöropati, sersemlik

Yaygın olmayan: Somnolans, serebral infarktüs, iskemik inme, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Kardiyak disfonksiyon^g, sol ventrikül disfonksiyonu, bradikardi

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Venöz tromboembolik olay, sıcak basması, al basması

Yaygın olmayan: Hemoraji

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, disfoni, dispne, öksürük, pnömotoraks, hıçkırık, pulmoner hemoraji

Yaygın olmayan: Orofaringeal ağrı, bronşiyal hemoraji, rinore, hemoptizi

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni^{††}

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı^a, stomatit

Yaygın: Karın şişliğı, ağız kuruluğı, dispepsi, ağızda hemoraji, flatulans, anal hemoraji

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji, enterokutanöz fistül, gastrik hemoraji, melena, özofagus hemorajisi, peritonit, retroperitoneal hemoraji, üst gastrointestinal hemoraji, ileum perforasyonu

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Anormal hepatik fonksiyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Saç renginde değişiklik, deride hipopigmentasyon, eksfoliyatif döküntü

Yaygın: Alopesi, cilt bozukluğu^c, cilt kuruluğu, tırnak bozukluğu, pruritus, eritem, aşırı terleme, hiperhidrozis

Yaygın olmayan: Cilt ülseri, blister, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, ışığa duyarlılık reaksiyonu, papüler döküntü, döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı, miyalji, kas spazmları

Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Proteinüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vajinal hemoraji, menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Ödem^b, göğüs ağrısı, ürperme

Yaygın olmayan: Mukoza enflamasyonu^e, asteni

Araştırmalar^h

Çok yaygın: Kilo kaybı

Yaygın: Anormal kulak, burun, boğaz muayenesi^e, alanin aminotransferaz artışı, anormal kan kolesterol düzeyi, aspartat aminotransferaz artışı, gamma glutamiltransferaz artışı

Yaygın olmayan: Kan bilirubin artışı, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, trombosit sayısında düşüş, elektrokardiyogramda QT uzaması

† Pazarlama sonrası dönemde bildirilen tedavi ile ilişkili advers reaksiyon (tüm pazopanib klinik çalışmalarından spontan olgu raporları ve ciddi advers reaksiyonlar).

Aşağıdaki terimler birleştirilmiştir:

^a Karın ağrısı, üst karın ağrısı ve gastrointestinal ağrı

^b Ödem, periferik ödem, gözkapağı ödemi

^c Bu olguların büyük çoğunluğu Palmar-plantar eritrodizestezi sendromudur

^d Venöz tromboembolik olaylar –Derin ven trombozu, Pulmoner embolizm ve Tromboz terimlerini içerir

^e Bu olayların büyük çoğunluğu mukozit tariflemektedir

^f Sıklık, VEG110727 çalışmasının laboratuvar değerleri tablolarına dayanmaktadır (N=240). Bunlar araştırmacılar tarafından advers olay olarak laboratuvar değerleri tablolarının gösterdiğinden daha düşük sıklıkla bildirilmiştir.

^g Kardiyak fonksiyon bozukluğu olayları – Sol ventriküler disfonksiyon, Kalp yetmezliği ve Restriktif kardiyomyopati terimlerini içerir.

^h Sıklık, araştırmacılar tarafından bildirilen advers olaylara dayanmaktadır. Laboratuvar anormallikleri araştırmacılar tarafından advers olay olarak laboratuvar değerleri tablolarının gösterdiğinden daha düşük sıklıkla bildirilmiştir.

Nötropeni, trombositopeni ve palmar- plantar eritrodizestezi sendromu Doğu Asya kökenli hastalarda daha sıklıkla gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

2000 mg'a kadarki pazopanib dozları klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Günde 2000 mg ve 1000 mg doz verilmiş 3 hastadan 1'inde sırasıyla Derece 3 yorgunluk (doz sınırlayıcı toksisite) ve Derece 3 hipertansiyon gözlenmiştir.

Semptomlar ve belirtiler

Pazopanib doz aşımı ile sınırlı tecrübe mevcuttur.

Tedavisi

Pazopanib doz aşımı için spesifik antidot mevcut değildir ve doz aşımı vakalarında genel destekleyici önlemlerle tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar – Sinyal transdüksiyon (ileti) inhibitörleri, diğer antineoplastik ajanlar, protein-kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE11

Etki mekanizması

Pazopanib oral yolla uygulamaya yönelik, sırasıyla 10, 30, 47, 71, 84 ve 74 nanomolar'lık IC₅₀ değerleri ile Vasküler Endotelial Büyüme Faktör Reseptörleri (VEGFR)-1, -2 ve -3, platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGFR)- α ve - β , ve kök hücre faktör reseptörünün (c-KIT) potent çok hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Preklinik deneylerde pazopanib hücrelerde VEGFR-2, c-Kit ve PDGFR- β reseptörlerin ligand kaynaklı oto-fosforilasyonunu doza bağlı şekilde inhibe etmiştir. *İn vivo*, pazopanib fare akciğerlerinde VEGF-kaynaklı VEGFR-2 fosforilasyonu, çeşitli hayvan modellerinde anjiyogenezi ve farelerde çoklu insan tümör ksenograftlarının büyümesini inhibe etmiştir.

Farmakogenomik

Monoterapi olarak ya da başka ajanlarla kombinasyon halinde uygulanan pazopanib ile yürütülen 31 klinik çalışmanın verileri üzerinde gerçekleştirilen bir farmakogenomik meta-analizde 5 x ULN'nin üzerinde (NCI CTC Derece 3) ALT değerleri, HLA-B*57:01 alel taşıyıcılarının %19'unda ve taşıyıcı olmayanların %10'unda görülmüştür. Bu veri grubunda hastaların 133/2235'i (%6) HLA-B*57:01 aleli taşıyıcısıdır (bkz. bölüm 4.4).

Klinik Çalışmalar

Renal Hücre Kanseri (RCC)

Pazopanibin güvenlik ve etkililiği bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada renal hücre kanserinde (RCC) değerlendirilmiştir. Lokal olarak ilerlemiş ve/veya metastatik RCC hastaları (N= 435) günde bir kez pazopanib 800 mg veya plasebo uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil amacı, progresyonsuz sağkalım

(PFS) açısından iki tedavi kolunu değerlendirmek ve karşılaştırmak olmuştur ve ana ikincil sonlanma noktası genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. Diğer amaçlar genel yanıt oranını ve yanıt süresini değerlendirmek olmuştur.

Bu çalışmadaki toplam 435 hastadan 233'üne daha önce tedavi uygulanmamış olup 202 hastada daha önce bir IL-2 veya INF α -bazlı tedavi uygulanmıştır. Performans durumu (ECOG), pazopanib ve plasebo grupları arasında benzer olmuştur (ECOG 0: %42 karşısında %41, ECOG 1: %58 karşısında %59). Hastaların büyük çoğunluğunda ya olumlu (%39) ya da orta (%54) MSKCC (Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi) / Motzer prognostik faktörleri söz konusu olmuştur. Tüm hastalarda berrak hücreli histoloji veya ağırlıklı olarak berrak hücreli histoloji belirlenmiştir. Hastaların yaklaşık yarısında 3 veya daha fazla organda hastalık tutulumu tespit edilmiştir ve çoğu hastada, çalışma başlangıcında metastaz yeri olarak akciğer (%74) ve/veya lenf düğümleri (% 54) söz konusu olmuştur.

Her iki kolda benzer oranda hasta önceden tedavi görmemiştir veya sitokin ön tedavisi almıştır (pazopanib kolunda %53 ve %47, plasebo kolunda %54 ve %46). Sitokin ön tedavisi alan alt grupta hastaların büyük çoğunluğu (%75) interferon bazlı tedavi görmüştür.

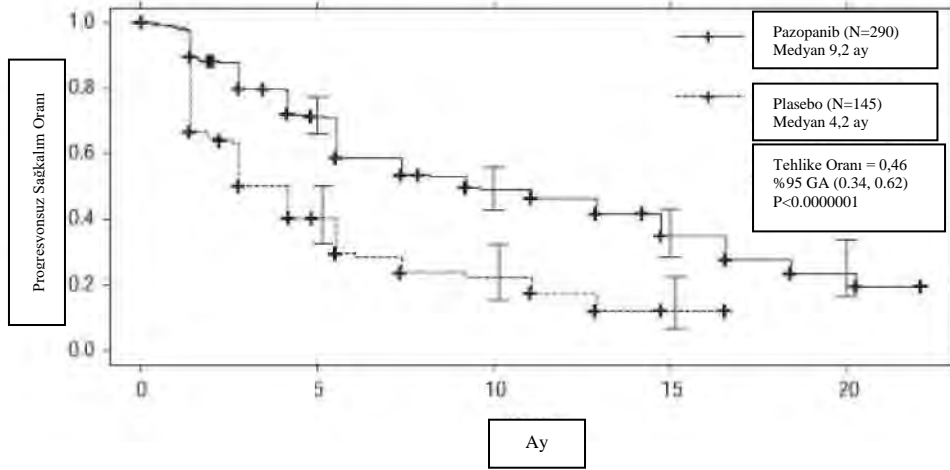
Her iki kolda benzer oranlarda hasta önceden nefrektomi olmuş (pazopanib ve plasebo kollarında sırasıyla %89 ve %88) ve/veya önceden radyoterapi görmüştür (pazopanib ve plasebo kollarında sırasıyla %22 ve %15).

Birincil sonlanma noktası PFS'nin birincil analizi, tüm çalışma popülasyonunda (tedavi görmemiş veya sitokin ön tedavisi almış) bağımsız radyolojik değerlendirme ile hastalık değerlendirmesine dayalıdır.

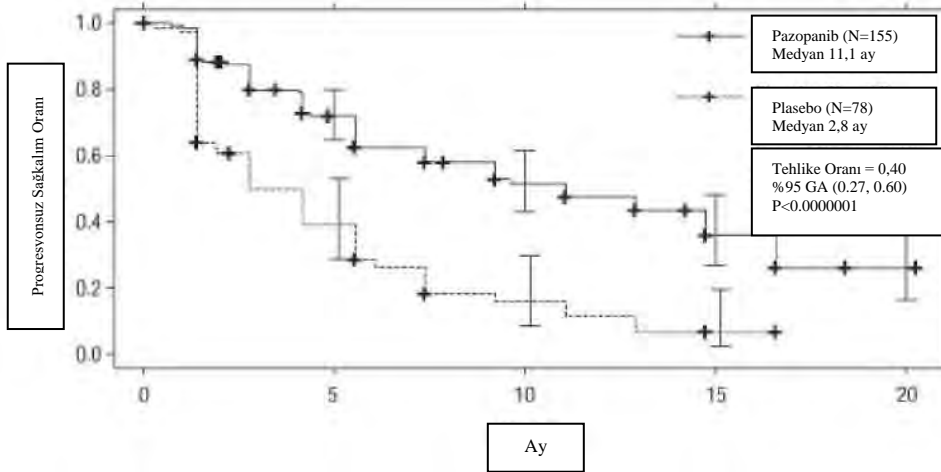
Tablo 1. Bağımsız değerlendirme ile RCC'de genel etkililik bulguları (VEG105192)

| Sonlanma Noktaları/Çalışma Popülasyonu | Pazopanib | Plasebo | HR (%95 GA) | P değeri (tek yönlü) |
|---|-----------------|--------------|-------------------|----------------------|
| PFS | | | | |
| Genel * ITT | N = 290 | N = 145 | | |
| Ortalama (ay) | 9,2 | 4,2 | 0,46 (0,34, 0,62) | <0,0000001 |
| Yanıt oranı | N = 290 | N = 145 | | |
| % (%95 GA) | 30 (25,1, 35,6) | 3 (0,5, 6,4) | – | <0,001 |
| HR = Risk oranı; ITT = Tedavi amaçlı; PFS = İlerlemesiz sağkalım. * - Tedavi Uygulanmamış ve Sitokin Uygulanmış Popülasyonlar, GA = Güven Aralığı | | | | |

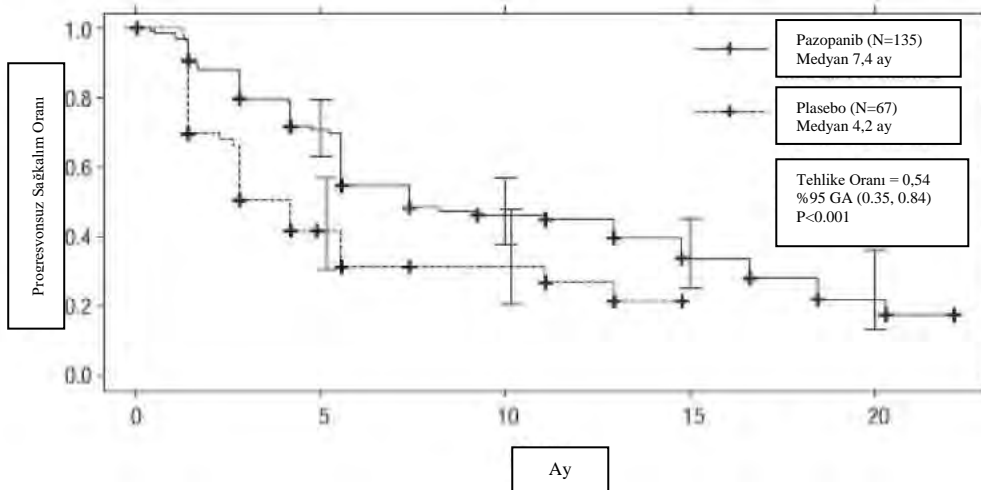
Şekil 1. Genel popülasyon için (tedavi uygulanmamış ve sitokin uygulanmış popülasyonlar) bağımsız değerlendirme ile ilerlemesiz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (VEG105192)



Şekil 2. Tedavi uygulanmamış popülasyon için bağımsız değerlendirme ile ilerlemesiz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi (VEG105192)



Şekil 3. Sitokin uygulanmış popülasyon için bağımsız değerlendirme ile ilerlemesiz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



Tedaviye yanıt veren hastalar için yanıt elde edilene kadar geçen ortalama süre bağımsız incelemeye göre 11,9 hafta ve ortalama yanıt süresi 58,7 haftaydı. Protokolde belirtilmiş nihai sağ kalım analizindeki ortalama genel sağkalım (OS) verisi, pazopanib ve plasebo kollarına randomize edilmiş hastalar için sırasıyla 22,9 ay ve 20,5 aydır [HR = 0,91 (% 95 GA: 0,71, 1,16; p = 0,224)]. Plasebo kolundaki hastaların %54'ü, hastalığın ilerlemesi üzerine bu çalışmanın uzatma kısmında pazopanib almış olduklarından, OS sonuçları potansiyel sapmaya tabidir. Plasebo hastalarının % 66'sı, pazopanib alan hastaların % 30'una kıyasla, çalışma sonrası tedavi almışlardır.

EORTC QLQ-C30 ve EuroQoL EQ-5D kullanılarak ölçülen Global Yaşam Kalitesinde tedavi grupları arasında istatistiksel farklılıklar gözlenmemiştir.

Lokal nüslü ya da metastatik berrak hücreli renal hücre karsinomu olan 225 hastanın yer aldığı bir Faz 2 çalışmada, bağımsız değerlendirmeye göre objektif yanıt oranı %35 ve medyan yanıt süresi 68 hafta olmuştur. Medyan PFS 11,9 ay bulunmuştur.

Primer sonlanma noktası için analiz tarihinde genel sağkalım verileri yeterli değildi.

Sunitinibe karşı pazopanibin güvenliliği, etkililiği ve kalitesi randomize, açık etiketli, paralel gruplu Faz III bir “noninferiorite” çalışmasında (VEG108844) değerlendirilmiştir.

VEG108844'te, daha önce sistemik tedavi görmemiş lokal ilerleme gösteren ve/veya metastatik RCC'li hastalar (N = 1110), 4 haftalık tedaviyi takiben 2 haftalık tedavisiz dönem şeklinde 6 haftalık sikluslar ile günde bir kez 50 mg sunitinib ile kesintisiz günde 1 kez 800 mg pazopanib kullanımına randomize edilmiştir.

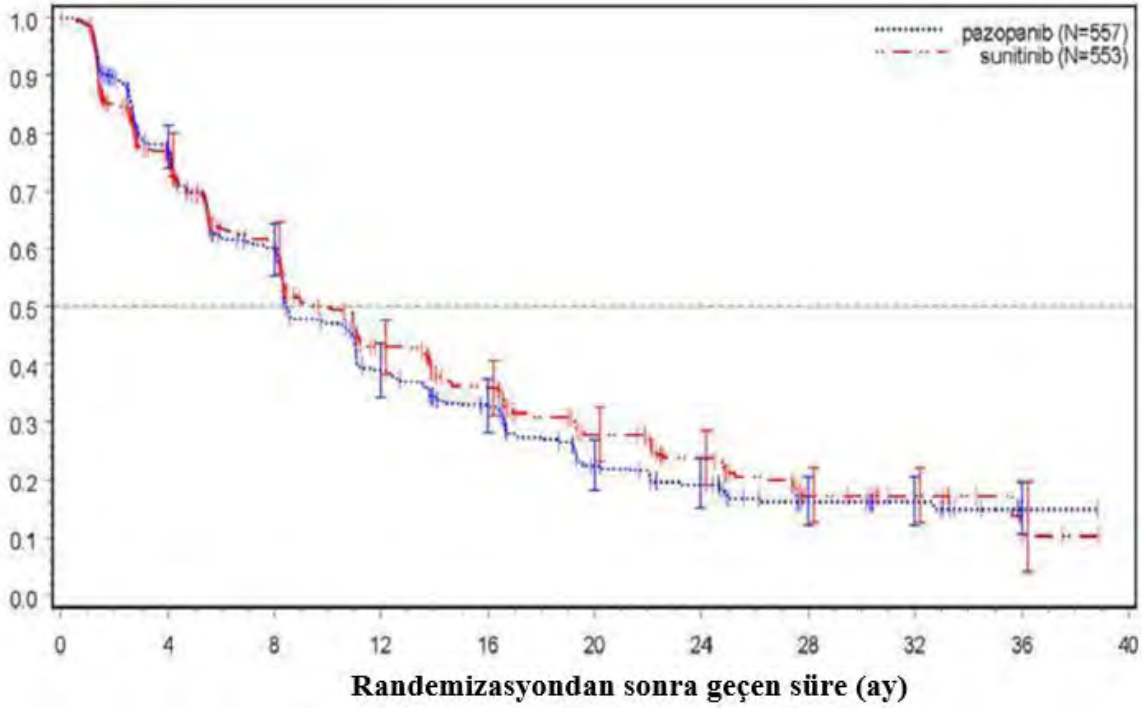
Bu çalışmanın birincil hedefi pazopanib ile tedavi edilen hastalarda PFS'nin değerlendirilmesi ve sunitinib ile tedavi edilenlerle karşılaştırılmasıdır. Demografik özellikler tedavi kolları arasında benzerdir. İlk tanıda ve taramadaki hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeli olup, hastaların büyük kısmında berrak hücreli histoloji ve Evre IV hastalık mevcuttur.

VEG108844 birincil sonlanım noktası PFS'yi elde etmiş ve tehlike oranı için %95 GA'nın üst sınırının protokolde belirtilmiş eşdeğerlik sınırı 1,25'ten düşük olması ile pazopanibin sunitinibe eşdeğer olduğunu göstermiştir. Genel etkililik bulgular Tablo 2'te özetlenmektedir.

Tablo 2. Genel etkililik bulguları (VEG108844)

| Sonlanım noktası | Pazopanib N=557 | Sunitinib N=553 | HR (%95 GA) |
|---|----------------------|----------------------|--------------------------------------|
| PFS | | | |
| Genel | | | |
| Medyan (ay) (%95 GA) | 8,4 (8,3, 10,9) | 9,5 (8,3, 11,0) | 1,047 (0,898, 1,220) |
| Genel Sağkalım | | | |
| Medyan (ay) (%95 GA) | 28,3 (26,0, 35,5) | 29,1 (25,4, 33,1) | 0,915 ^a (0,786, 1,065) |
| HR = Tehlike Oranı; PFS = Bağımsız inceleme komitesi (IRC) değerlendirmesine dayalı olarak Progresyonsuz Sağkalım, GA = Güven Aralığı ^a P değeri = 0,245 (çift taraflı) | | | |

Şekil 4. Genel popülasyon için bağımsız değerlendirme ile progresyonsuz sağ kalım için Kaplan-Meier eğrisi (VEG108844)



20 demografik ve prognostik faktör için PFS'nin alt grup analizleri gerçekleştirilmiştir. Tüm alt grupların %95 güven aralıkları 1 risk oranını içermektedir. Bu 20 alt grubun en küçük üçünde risk oranı için nokta tahmini 1,25'i aşmıştır; yani önceden nefrektomi olmuş (n=186, HR=1,403, %95 GA (0,955, 2,061)), başlangıç LDH değeri > 1,5 x ULN (n=68, HR=1,72, %95 GA (0,943, 3,139)) ve MSKCC: zayıf risk (n=119, HR=1,472, 95 % GA (0,937, 2,313)) değerleri olan hastalar.

Yumuşak Doku Sarkomu (Soft Tissue Sarcoma – STS)

Pazopanibin STS'deki etkililiği ve güvenliliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir pivot faz III çalışmada değerlendirilmiştir (VEG110727). İlerlemiş STS'si olan toplam 369 hasta günde bir kez pazopanib 800 mg veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Önemli bir nokta olarak, bu çalışmaya sadece STS'nin selektif histolojik alt tiplerine sahip hastaların katılmasına izin verilmiştir; bu nedenle, pazopanibin etkililiği ve güvenliliğinin sadece bu alt STS grupları için tespit edildiği kabul edilebilir ve pazopanib ile tedavinin bu STS alt tipleri ile sınırlandırılması gerekir.

Aşağıdaki tümör tipleri uygun görülmüştür:

Fibroblastik (erişkin fibrosarkomu, miksofibrosarkomu, sklerozan epitelioid fibrosarkom, malign soliter fibroz tümörler), fibrohistiyositik (pleomorfik malign fibröz histiositom [MFH], dev hücreli MFH, enflamatuvar MFH), leiomyosarkom, malign glomus tümörleri, iskelet kasları (pleomorfik ve alveolar rabdomiosarkom), vasküler (epitelioid hemanjiyotelyoma, anjiyosarkom), kesin olmayan diferansiyasyon (sinoviyal, epitelioid, alveolar yumuşak kısım, berrak hücre, desmoplastik küçük yuvarlak hücre, ekstra-renal rabdoid, malign mezenkimom, PEComa, intimal sarkom), malign periferik sinir kılıfı tümörleri, başka bir tanıma uymayan (NOS) diferansiye olmayan yumuşak doku sarkomları ve diğer sarkom tipleri (uygun olmayan

olarak listeli değil).

Aşağıdaki tümör tiplerinin uygun olmadığı değerlendirilmiştir:

Adipositik sarkom (tüm alt tipler), alveolar veya pleomorfik olmayan tüm rabdomiosarkomlar, kondrosarkom, osteosarkom, Ewing tümörleri/Primitif nöroektodermal tümörler (PNET), GIST, dermofibromatoz sarkom protüberans, enflamatuvar miyofibroblastik sarkom, malign mezoteliom ve karma mezodermal rahim tümörleri.

Not: Adipositik sarkomu olan hastalar, bir prelininer faz II alışmada (VEG20002) olduğu gibi pivot faz III çalışmanın da dışında tutulmuştur; adipositikte pazopanib ile gözlenen aktivite (hafta 12'de PFS), ek klinik testlere izin verilmesi için gerekli ön şart olan oranı karşılamamıştır.

VEG110727 çalışmasının diğer önemli uygunluk kriterleri şunlardır: Metastatik hastalığa yönelik tedavinin ilk 6 ayı içerisinde yüksek ya da orta dereceli malign STS yönünde histolojik kanıt veya hastalık progresyonu veya (neo)-/adjuvan tedavinin ilk 12 ayı içerisinde rekürens.

Gönüllülerin %98'si önceden doksorubisin, %70'i önceden ifosfamid almıştır ve %65'i çalışmaya alınmadan önce en az 3 veya daha fazla kemoterapi ajanını kullanmıştır.

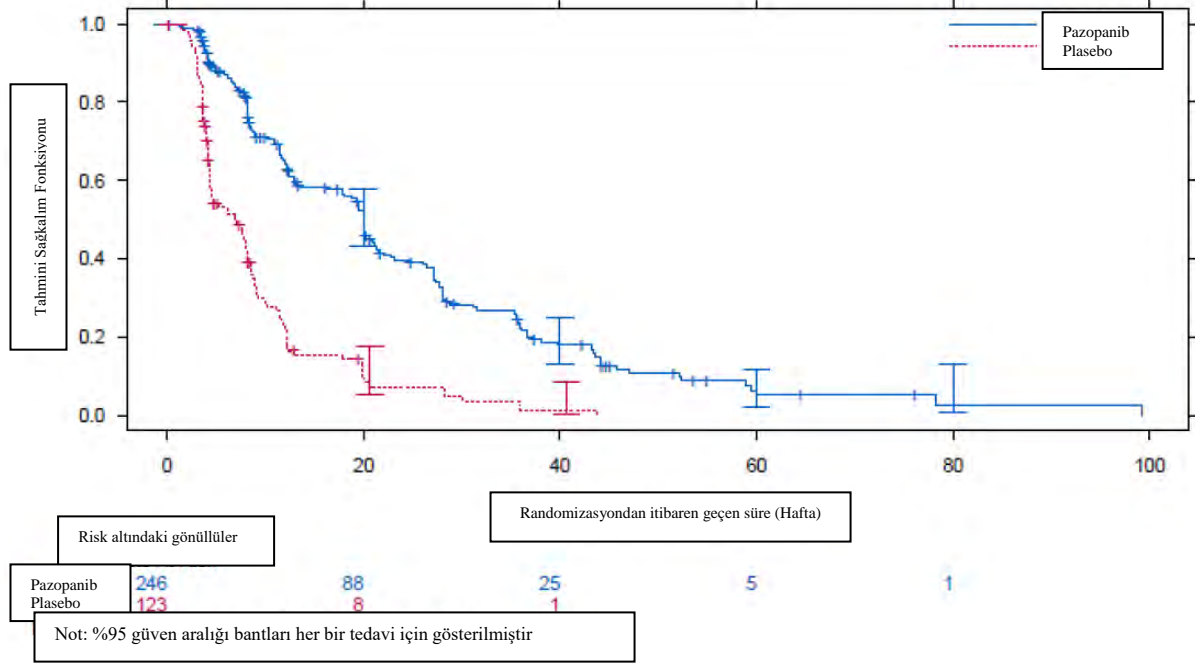
Hastalar, başlangıçtaki WHO performans durumu (WHO PS) (0 veya 1) faktörlerine ve ilerlemiş hastalığa yönelik önceki sistemik tedavi basamağı sayısına (0 veya 1 karşısında 2+) göre sınıflandırılmıştır. Her tedavi grubunda ilerlemiş hastalık için önceden 2+ basamak sistemik tedavi görmüş olan hastaların yüzdesi, önceden 0 veya 1 basamak sistemik tedavi görmüş olan hastalar ile karşılaştırıldığında (plasebo ve pazopanib tedavi kolları için sırasıyla %42 ve %45) hafif daha yüksek bulunmuştur (plasebo ve pazopanib tedavi kolları için sırasıyla %58 ve %55). Hastaların medyan takip süresi (randomizasyon tarihinden son iletişim veya ölçüme kadar geçen süre şeklinde tanımlı) iki tedavi kolu arasında benzer olmuştur (plasebo için 9,36 ay [aralık: 0,69 ila 23,0 ay] ve pazopanib için 10,04 ay [aralık: 0,2 ila 24,3 ay]).

Çalışmanın birincil amacı progresyonsuz sağkalım değerlendirmesidir (bağımsız radyolojik inceleme ile değerlendirilen PFS); ikincil sonlanma noktaları genel sağkalımı (OS), genel yanıt oranını ve yanıt süresini içermiştir.

Tablo 3. Bağımsız değerlendirme ile STS’de genel etkinlik bulguları (VEG110727)

| Sonlanma noktaları/ çalışma popülasyonu | Pazopanib | Plasebo | HR (% 95 GA) | P değeri (çift taraflı) |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|----------------------------|
| PFS | | | | |
| Genel ITT Medyan (ay) | N = 246 20,0 | N = 123 7,0 | 0,35 (0,26, 0,48) | < 0,001 |
| Leiomyosarkom Medyan (ay) | N = 109 20,1 | N = 49 8,1 | 0,37 (0,23, 0,60) | < 0,001 |
| Sinoviyal sarkom alt grupları Medyan (ay) | N = 25 17,9 | N = 13 4,1 | 0,43 (0,19, 0,98) | 0,005 |
| ‘Diğer STS’ alt grupları Medyan (ay) | N = 112 20,1 | N = 61 4,3 | 0,39 (0,25, 0,60) | < 0,001 |
| OS | | | | |
| Genel ITT Medyan (ay) | N = 246 12,6 | N = 123 10,7 | 0,87 (0,67, 1,12) | 0,256 |
| Leiomyosarkom* Medyan (ay) | N = 109 16,7 | N = 49 14,1 | 0,84 (0,56, 1,26) | 0,363 |
| Sinoviyal sarkom alt grupları* Medyan (ay) | N = 25 8,7 | N = 13 21,6 | 1,62 (0,79, 3,33) | 0,115 |
| ‘Diğer STS’ alt grupları* Medyan (ay) | N = 112 10,3 | N = 61 9,5 | 0,84 (0,59, 1,21) | 0,325 |
| Yanıt Oranı (CR+PR) % (% 95 GA) | 4 (2,3, 7,9) | 0 (0,0, 3,0) | | |
| Yanıt süresi Medyan (hafta) (% 95 GA) | 38,9 (16,7, 40,0) | | | |
| <p>HR = Risk oranı; ITT = Tedavi amaçlı; PFS = Progresyonsuz sağ kalım; CR = Tam yanıt; PR = Kısmi yanıt, GA = Güven Aralığı; OS = Genel sağkalım * İlgili STS histolojik alt grupları (leiomyosarkom, sinoviyal sarkom ve “Diğer” STS) için genel sağkalım, düşük olgu sayısı ve geniş güven aralıkları nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.</p> | | | | |

Şekil 5. Genel popülasyon için bağımsız değerlendirme ile STS'de progresyonsuz sağ kalım için Kaplan-Meier eğrisi (VEG110727)



Olayların %76'sı (280-369) meydana geldikten sonra yürütülen nihai OS analizinde iki tedavi kolu arasında OS açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (HR 0,87, %95 GA 0,67, 1,12 p=0,256).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, böbrek ve renal pelvis karsinomunun tedavisinde tüm pediyatrik popülasyon alt kümelerinde VOTRIENT ile yürütülen çalışmaların bulgularının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (nefroblastom, nefroblastomatoz, berrak hücreli sarkom, mezoblastik nefrom, renal medüller karsinom ve rabdoid böbrek tümörü hariç) (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı, rabdomiosarkom, rabdomiosarkom dışı yumuşak doku sarkomu ve Ewing sarkomu tümör ailesinin tedavisinde pediyatrik popülasyonunun bir veya birkaç tüm alt kümelerinde VOTRIENT ile çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir. Pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

800 mg tek doz pazopanibin solid tümörlü hastalara oral yoldan uygulanmasını takiben, ortalama 3,5 saat sonra (1,0 ila 11,9 saat aralığında) yaklaşık 19 ± 13 mikrogram/mL'lik maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve yaklaşık 650 ± 500 mikrogram/mL'lik $EAA_{0-\infty}$ elde edilmiştir. Günlük dozlaşma EAA_{0-T} 'da 1,23- ila 4 kat artışa neden olmaktadır.

EAA veya C_{maks} değerlerinde 800 mg'ın üstündeki pazopanib dozlarında tutarlı artış mevcut değildir.

Pazopanib için sistemik maruziyet gıdalarla birlikte uygulandığında artmaktadır. Yüksek oranda veya düşük oranda yağ içeren öğünlerle birlikte pazopanib uygulanımı EAA ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık 2 kat artışa neden olmuştur. Bu nedenle pazopanib öğünlerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.2).

Bütün olarak uygulanan tablet ile kıyaslandığında, parçalanmış bir tek pazopanib 400 mg tabletin uygulanması, $EAA_{(0-72)}$ 'yi %46 ve C_{maks} 'ı yaklaşık 2 kat artırmış ve t_{maks} 'ı yaklaşık 2 saat azaltmıştır. Bu sonuçlar, tabletlerin bütün uygulanmasına kıyasla parçalanarak uygulanmasının ardından biyoyararlanımın ve pazopanibin oral absorpsiyon hızının arttığını göstermektedir (bkz bölüm 4.2).

Dağılım:

Pazopanibin insan plazma proteinine *in vivo* dağılımı %99'un üstünde olup 10-100 mikrogram/mL aralığında konsantrasyona bağlı değildir. *In vitro* çalışmalar pazopanibin P-gp ve BCRP için bir substrat olduğunu düşündürmektedir.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar pazopanib metabolizmasına temelde CYP3A4'ün aracılık ettiğini ve CYP1A2 ve CYP2C8 enzimlerinin minör katkıda bulunduğunu göstermiştir. Dört temel pazopanib metaboliti plazmadaki maruziyetin sadece %6'sını oluşturmaktadır. Bu metabolitlerden biri, VEGF ile uyarılan insan umbilikal ven endotel hücrelerinin çoğalmasında pazopanibinkine benzer bir potens ile inhibe ederken diğerleri 10 ila 20 kat daha az aktiftirler. Bu nedenle, pazopanibin aktivitesi temel olarak ana pazopanib maruziyetine dayanmaktadır.

Eliminasyon:

Pazopanib önerilen 800 mg dozunun uygulanmasından sonra ortalama 30.9 saatlik yarılanma ömrü ile yavaş elimine edilmektedir. Eliminasyon temelde feçes aracılığıyla gerçekleşmekte olup, renal eliminasyon yolu uygulanan dozun < % 4'ünü oluşturmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Sonuçlar, oral uygulanmış pazopanib dozunun %4'den azının pazopanib ve metabolitleri şeklinde idrar ile atıldığını göstermektedir. Popülasyon farmakokinetik modellemesinden elde edilen sonuçlar doğrultusunda (başlangıç CLCR değerleri 30.8 mL/dak ila 150 mL/dak aralığında değişen deneklerden elde edilen veriler) böbrek yetmezliğinin pazopanib farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olması beklenmemektedir. Böbrek yetmezliğinin pazopanib maruziyetini etkilemesi beklenmemektedir ve kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Kreatinin klirensi 30 mL/dakika'nın altında olan hastalarda, bu hasta popülasyonunda pazopanib ile deneyim bulunmadığından dikkatli olunması tavsiye edilir (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif:

Günde bir kez 800 mg uygulandıktan sonra karaciğer parametrelerinde hafif anormallikler (normal bilirubin ve herhangi bir derece ALT yükselmesi şeklinde veya ALT değeri fark etmeksizin bilirubin düzeyinde 1.5 x ULN'ye kadar yükselme şeklinde tanımlı) olan hastalarda pazopanibin medyan kararlı durum C_{maks} ve $EAA_{(0-24)}$ değerleri, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalardaki medyan değere benzerdir (bkz. Tablo 4). Günde bir kez 800 mg pazopanib, serum karaciğer testlerinde hafif anormallikler olan hastalarda önerilen dozdur (bkz. bölüm 4.2).

Orta dereceli:

Orta dereceli karaciğer bozukluğu (ALT değeri fark etmeksizin bilirubin düzeyinde $>1.5 \times$ ila $3 \times$ ULN yükselme şeklinde tanımlı) olan hastalarda maksimum tolere edilen pazopanib dozu (MTD) günde bir kez 200 mg olmuştur. Günde bir kez 200 mg uygulandıktan sonra orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda pazopanibin medyan kararlı durum C_{maks} ve $EAA_{(0-24)}$ değerleri, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda günde bir kez 800 mg uygulanmasından sonraki karşılık gelen medyan değerlerin sırasıyla yaklaşık %44 ve %39'udur (bkz. Tablo 4).

Güvenlilik ve tolerabilite verilerine dayalı olarak, orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda pazopanib dozajı günde bir kez 200 mg'a düşürülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Şiddetli:

Günde bir kez 200 mg uygulandıktan sonra şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda pazopanibin medyan kararlı durum C_{maks} ve $EAA_{(0-24)}$ değerleri, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda günde bir kez 800 mg uygulanmasından sonraki karşılık gelen medyan değerlerin sırasıyla yaklaşık %18 ve %15'idir. Azalan maruziyete ve sınırlı hepatik rezerve dayalı olarak pazopanib, şiddetli karaciğer bozukluğu (ALT değeri fark etmeksizin toplam bilirubin düzeyinin $> 3 \times$ ULN olması) olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2).

Tablo 4. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda ölçülen medyan kararlı durum pazopanib farmakokinetiği

| Grup | İncelenen doz | C_{maks} (mikrogram/ml) | $EAA_{(0-24)}$ (mikrogram x saat/ml) | Önerilen doz |
|-----------------------------------|---------------|------------------------------|--|---------------------|
| Normal hepatik fonksiyon | 800 mg OD | 52,0 (17,1-85,7) | 888,2 (345,5-1482) | 800 mg OD |
| Hafif karaciğer bozukluğu | 800 mg OD | 33,5 (11,3-104,2) | 774,2 (214,7-2034,4) | 800 mg OD |
| Orta dereceli karaciğer bozukluğu | 200 mg OD | 22,2 (4,2-32,9) | 256,8 (65,7-487,7) | 200 mg OD |
| Şiddetli karaciğer bozukluğu | 200 mg OD | 9,4 (2,4-24,3) | 130,6 (46,9-473,2) | Kullanımı önerilmez |
| OD – Günde bir kez | | | | |

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pazopanibin klinik dışı güvenlilik profili fare, sıçan, tavşan ve maymunlarda değerlendirilmiştir. Kemirgenlerde yapılan tekrarlı doz çalışmalarında çeşitli dokulardaki (kemik, dişler, tırnak yatakları, üreme organları, hematolojik dokular, böbrek ve pankreas) etkilerin VEGFR inhibisyon farmakolojisi ve/veya VEGF sinyal ileti yolağının bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup bu etkilerin büyük bir bölümü klinikte gözlenenin altındaki plazma maruziyet düzeylerinde meydana gelmiştir. Diğer gözlemlenmiş etkiler, kilo kaybı, yüksek lokal mukozal ilaç maruziyetinin (maymunlarda) veya farmakolojik etkilerin (kemirgenlerde) neden olduğu lokal gastrointestinal etkilere bağlı ikincil sonuçlar olan diyare ve/veya morbiditeyi içermektedir. İnsan maruziyetinin EAA bazında 2,5 katı maruziyetlerde dişi farelerde proliferatif hepatik lezyonlar (eozinofilik odaklar ve adenom) görülmüştür.

Jüvenil hayvanlarda yapılan toksisite çalışmalarında, süten kesilme öncesi sıçanlara doğumdan sonra 9. günden başlayarak 14. güne kadar doz uygulandığında pazopanib, erişkin

insanlarda EAA değerine dayanarak klinik maruziyetin yaklaşık 0,1 katı dozda mortalitelere ve böbrek, akciğer, karaciğer ve kalpte anormal organ büyümesi/matürasyonuna neden olmuştur. Sütten kesilme dönemi sonrasında sığanlara doğumdan sonraki 21. günden başlanarak doğumdan sonraki 62. güne kadar dozlar uygulandığında toksikolojik bulgular, karşılaştırılabilir maruziyetlerde yetişkin sığanlardakiler ile benzer olmuştur. İnsan pediatrik hastalar, erişkin hastalara kıyasla kemik ve diş etkileri açısından daha yüksek risk altındadır zira büyüme baskılanması (daha kısa uzuvlar), kırılabilir kemikler ve dişlerin yeniden modellenmesi dahil bu değişiklikler ≥ 10 mg/kg/gün dozlarında (erişkin insanlarda EAA bazında klinik maruziyetin yaklaşık 0,1-0,2 katına eşit) juvenil sığanlarda mevcut olmuştur.

Üreme, fertilité ve teratojenik etkiler

Pazopanibin sığanlara ve tavşanlara, insan maruziyetinden > 300 kat daha düşük maruziyetlerde (EAA'ya göre) uygulandığında embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler dişilerde azalan fertilité, artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı, erken rezorpsiyon, embriyoletalite, ölümcül düzeyde azalan vücut ağırlığı ve kardiyovasküler malformasyonu içermiştir. Ayrıca, kemirgenlerde azalan korpora lutea, artan kistler ve over atrofi gözlenmiştir. Bir erkek sığan fertilité çalışmasında çiftleşme ya da fertilité üzerinde etki olmamış fakat insan maruziyetinin EAA bazında 0,3 katı maruziyetlerde sperm üretim hızı, sperm motilitesi ve epididimal ve testiküler sperm konsantrasyonlarında düşüşler ile birlikte testiküler ve epididimal ağırlıklarda azalmalar gözlenmiştir.

Genotoksisite

Pazopanib genotoksisite testlerinde (Ames testi, insan periferik lenfosit kromozom aberasyon testi ve sığanlarda *in vivo* mikronükleus testi) genetik hasara neden olmamıştır. Bitmiş üründe de düşük miktarlarda bulunan, pazopanib üretiminin bir ara ürünü Ames testinde mutajenik bulunmamıştır fakat fare lenfoma ve *in vivo* fare mikronükleus testinde genotoksik olduğu görülmüştür.

Karsinojenisite

Pazopanib ile yürütölen iki yıllık karsinojenisite çalışmalarında farelerde karaciğer adenomları ve sığanlarda duodenal adenokarsinomların sayısında artış belirlenmiştir. Kemirgenlere özgü patojenez ve bu bulguların mekanizmasına dayalı olarak, bunların pazopanib alan hastalarda daha yüksek bir karsinojenik risk oluşturduğu düşünölmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selöloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Povidon (K30)

Tablet kaplaması:

Titanyum dioksit (E171)
Hipromelloz
Makrogol 400

Polisorbat
Kırmızı Demir Oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü:

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 veya 90 tabletlik, çocuk emniyetli polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ