

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PAZOPANIB TEVA 200 mg comprimate filmate  
PAZOPANIB TEVA 400 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

PAZOPANIB TEVA 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pazopanib echivalent la pazopanib 200 mg.

PAZOPANIB TEVA 400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține clorhidrat de pazopanib echivalent la pazopanib 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

PAZOPANIB TEVA 200 mg comprimate filmate:

Comprimat filmat de forma unei capsule, de culoare roz, marcat cu „200” pe o față, cu dimensiunile 14,3 mm x 5,7 mm ± 5%.

PAZOPANIB TEVA 400 mg comprimate filmate:

Comprimat filmat de forma unei capsule, de culoare albă, marcat cu „400” pe o față, cu dimensiuni de aproximativ 18,0 mm x 7,1 mm ± 5%.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Carcinom cu celule renale (CCR)

PAZOPANIB TEVA este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul cu celule renale (CCR) în stadiu avansat și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în stadiu avansat.

##### Sarcom de țesuturi moi (STM)

PAZOPANIB TEVA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi (STM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Eficacitatea și siguranța au fost stabilite doar pentru anumite subtipuri histologice tumorale de STM (vezi pct. 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu PAZOPANIB TEVA trebuie inițiat doar de către medici cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

### Doze

#### Adulți

Doza recomandată de pazopanib pentru tratamentul CCR și SȚM este de 800 mg o dată pe zi.

#### Modificări ale dozei

Modificarea dozei (scădere sau creștere) se face progresiv, cu reduceri sau creșteri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse. Doza de pazopanib nu trebuie să depășească 800 mg.

#### Copii și adolescenți

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

Siguranța și eficacitatea pazopanib la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

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

#### Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. În general, în studiile cu pazopanib efectuate la pacienți cu CCR nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța administrării pazopanib la pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani comparativ cu pacienții mai tineri. Din experiența clinică nu s-au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici.

#### Insuficiență renală

Este puțin probabil ca insuficiența renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib, dată fiind excreția renală redusă a pazopanib și a metaboliților acestuia (vezi pct. 5.2). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/minut. Se recomandă precauție la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/minut, întrucât nu există experiență privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienți.

#### Insuficiență hepatică

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

Pazopanib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale >3 x LSN indiferent de valoarea ALT).

Vezi pct. 4.4 pentru monitorizarea hepatică și modificarea dozelor la pacienții cu hepatotoxicitate indusă de medicament.

### Mod de administrare

PAZOPANIB TEVA este pentru administrare orală. Acesta trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă (vezi pct. 5.2). Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate (vezi pct. 5.2).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Efecte hepatice

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

În studiile clinice cu pazopanib, au fost observate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT, aspartataminotransferaza [AST]) și ale bilirubinemiei (vezi pct. 4.8). În majoritatea cazurilor, au fost raportate creșteri izolate ale valorilor serice ale ALT și AST, care nu au fost însoțite de creșteri concomitente ale concentrațiilor plasmatiche ale fosfatazei alcaline sau bilirubinei. Pacienții cu vârstă peste 60 de ani pot prezenta un risc mai mare de creștere a valorilor ALT moderată (>3 x LSN) până la severă (>8 x LSN). Pacienții care sunt purtători de alele HLA-B\*57:01 prezintă, de asemenea, un risc crescut de creștere a valorilor ALT în asociere cu administrarea pazopanib. Trebuie monitorizată funcția hepatică la toți pacienții cărora li s-a administrat pazopanib, indiferent de genotip sau vârstă (vezi pct. 5.1).

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

Vezi tabelul 1 pentru recomandări cu privire la modificarea dozelor la pacienții cu valori inițiale ale bilirubinei totale  $\leq 1,5$  x LSN și cu AST și ALT  $\leq 2$  x LSN.

**Tabelul 1 Modificarea dozei în cazul hepatotoxicității induse de medicament**

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de Gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor >8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de Gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică de 400 mg zilnic și se vor efectua teste hepatice plasmatiche săptămânale, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatiche ale transaminazelor >3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

Creșterea valorilor serice ale transaminazelor >3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei >2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de Gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT >3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.
--	--

Utilizarea concomitentă a pazopanib cu simvastatină mărește riscul de creștere a valorilor serice ale ALT (vezi pct. 4.5) și trebuie efectuată cu precauție și monitorizată strict.

#### Hipertensiune arterială

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

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

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

#### Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

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

#### Disfuncție cardiacă/Insuficiență cardiacă

Înainte începerii tratamentului cu pazopanib la pacienții cu disfuncție cardiacă pre-existentă, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile utilizării pazopanib. Nu au fost studiate siguranța și farmacocinetica pazopanib la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă sau la cei cu o valoare a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) mai mică decât valoarea normală.

În studiile clinice efectuate cu pazopanib, au apărut evenimente de disfuncție cardiacă, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă și scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) (vezi pct. 4.8). Într-un studiu clinic randomizat care a comparat pazopanib și sunitinib în CCR (VEG108844), subiecților li s-a determinat FEVS la intrarea în studiu și ulterior acestuia. Disfuncția cardiacă a apărut la 13% (47/362) din subiecții din brațul cu pazopanib comparativ cu 11% (42/369) din subiecții din brațul cu sunitinib. Insuficiența cardiacă congestivă a fost observată la 0,5% dintre subiecții din fiecare braț de tratament. Insuficiența cardiacă congestivă a fost raportată la 3 pacienți din 240 (1%) în studiul SŢM de fază III VEG110727. La pacienții la care s-au făcut determinări ale FEVS după evaluarea

valorii inițiale și ulterior acestuia au fost observate scăderi ale FEVS la 11% (15/140) în grupul cu administrare de pazopanib, comparativ cu 3% (1/39) în grupul cu administrare de placebo.

#### Factori de risc

Treisprezece din cei 15 pacienți din grupul cu pazopanib, incluși în studiul SȚM de fază III, au avut hipertensiune arterială simultană care ar fi putut agrava disfuncția cardiacă la pacienții care prezentau risc prin creșterea postsarcinii cardiace. La 99% dintre pacienții înrolați în studiul SȚM de fază III (243/246), incluzând cei 15 subiecți, s-a administrat antraciclina. Administrarea anterioară de antraciclina poate fi un factor de risc pentru disfuncția cardiacă.

#### Rezultat

Patru din cei 15 pacienți au prezentat recuperare totală (în limita a 5% din valoarea inițială) și 5 pacienți au prezentat recuperare parțială (în limitele normale, dar >5% sub valoarea inițială). Un pacient nu a recuperat, iar pentru ceilalți 5 pacienți nu au fost disponibile datele ulterioare.

#### Tratament

La pacienții cu scădere semnificativă a FEVS, oprirea administrării de pazopanib și/sau scăderea dozei trebuie realizate în asociere cu administrarea tratamentului pentru hipertensiune arterială (dacă este prezentă, a se consulta secțiunea de mai sus referitoare la avertismentul legat de hipertensiune arterială), conform indicațiilor clinice.

Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru semnele clinice sau simptomele de insuficiență cardiacă congestivă. La pacienții cu risc de disfuncție cardiacă se recomandă evaluarea inițială și periodică a FEVS.

#### Prelungire a intervalului QT și torsada vârfurilor

În studiile clinice cu pazopanib, au apărut cazuri de prelungire a intervalului QT și torsadă a vârfurilor (vezi pct. 4.8). Pazopanib trebuie administrat cu prudență la pacienții cu interval QT prelungit preexistent, la pacienții care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT, precum și la pacienții cu boală cardiacă relevantă, preexistentă. La inițierea tratamentului cu pazopanib și periodic după aceea se recomandă monitorizarea electrocardiogramelor și menținerea concentrațiilor plasmatiche ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu) în limitele valorilor normale.

#### Evenimente trombotice arteriale

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

#### Evenimente tromboembolice venoase

În studiile clinice efectuate cu pazopanib, au apărut evenimente tromboembolice venoase, incluzând tromboză venoasă și embolie pulmonară letală. Deși au fost observate în ambele studii la pacienți cu CCR și SȚM, incidența acestora a fost mai mare în populația de pacienți cu SȚM (5%) decât în populația de pacienți cu CCR (2%).

#### Microangiopatie trombotică (MAT)

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

### Evenimente hemoragice

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

### Anevrisme și disecții arteriale

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

### Perforații și fistule gastrointestinale (GI)

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

### Vindecare a leziunilor

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

### Hipotiroidism

În studiile clinice cu pazopanib, au existat cazuri de hipotiroidism (vezi pct. 4.8). Se recomandă efectuarea unor teste de laborator ale funcției tiroidiene înainte de inițierea tratamentului, iar pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib. În cursul tratamentului cu pazopanib, toți pacienții trebuie supravegheați atent, în vederea depistării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană. Se recomandă monitorizarea paraclinică periodică a funcției tiroidiene și abordarea unor măsuri terapeutice, în conformitate cu practicile medicale standard.

### Proteinurie

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

### Sindromul lizei tumorale (SLT)

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

### Pneumotorax

În studiile clinice efectuate cu pazopanib în sarcomul de țesuturi moi în stadiu avansat, au apărut evenimente de pneumotorax (vezi pct. 4.8). Pacienții aflați în tratament cu pazopanib trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de pneumotorax.

### Copii și adolescenți

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

### Infecții

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

### Asociere cu alte terapii anti-neoplazice sistemice

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

### Sarcină

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

### Interacțiuni

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

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

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

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

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

### Excipienți

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

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra pazopanib

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

### Inhibitorii CYP3A4, P-gp, BCRP

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

Administrarea concomitentă a pazopanib (400 mg administrat în doză unică zilnică) cu un inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp, și anume ketoconazol (400 mg administrat în doză unică zilnică) timp de

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

Administrarea pazopanib concomitent cu alți inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu itraconazol, claritromicină, atazanavir, indinavir, nefazodonă, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicină, voriconazol) poate crește concentrațiile plasmatice ale pazopanib. Sucul de grapefruit conține un inhibitor al CYP3A4 și, de asemenea, poate crește concentrațiile plasmatice ale pazopanib.

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

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

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

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

#### Inductorii CYP3A4, P-gp, BCRP

Inductorii CYP3A4, cum este rifampicina, pot scădea concentrațiile plasmatice de pazopanib. Administrarea concomitentă a pazopanib cu inductori puternici ai P-gp sau BCRP poate influența expunerea la pazopanib și distribuția acestuia, incluzând distribuția la nivelul SNC. În cazul administrării concomitente, se recomandă alegerea unui medicament alternativ, fără sau cu potențial minim de inducție enzimatică sau a transportorilor.

#### Efectele pazopanib asupra altor medicamente

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



o dată pe săptămână a determinat o creștere medie de 26% a ASC, respectiv o creștere medie de 31% a  $C_{max}$  ale pazopanibului.

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

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

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

#### Efectele utilizării concomitente a pazopanib cu simvastatină

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

#### Efecte ale alimentelor asupra pazopanib

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

#### Medicamente care cresc pH-ul gastric

Administrarea concomitentă de pazopanib cu esomeprazol scade biodisponibilitatea pazopanibului cu aproximativ 40% (ASC și  $C_{max}$ ) prin urmare, administrarea concomitentă a pazopanib cu medicamente care cresc pH-ul gastric trebuie evitată. Dacă din punct de vedere medical este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni (IPP) se recomandă ca doza de pazopanib să fie luată o dată pe zi, seara, pe stomacul gol, concomitent cu un IPP. Dacă din punct de vedere medical este necesară administrarea concomitentă a unui antagonist al receptorilor H<sub>2</sub>, pazopanib trebuie administrat pe stomacul gol, cu cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 10 ore după administrarea dozei de antagonist al receptorilor H<sub>2</sub>. Pazopanib trebuie luat cu cel puțin o oră înainte și cel puțin 2 ore după administrarea antiacidelor cu durată scurtă de acțiune. Recomandările privind modul în care IPP-urile și antagoniștii receptorilor H<sub>2</sub> pot fi administrați concomitent cu alte medicamente se bazează pe considerații fiziologice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina/ Contracepția la bărbați și femei

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

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

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

PAZOPANIB TEVA nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pe baza proprietăților farmacologice ale pazopanib, nu se poate anticipa un efect negativ asupra acestor tipuri de activități. Starea clinică a pacientului și profilul reacțiilor adverse la pazopanib trebuie luate în considerare atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a desfășura activități care necesită judecată, abilității motorii sau cognitive. Pacienții trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor, dacă se simt amețiți, obosiți sau slăbiți.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Datele cumulate din studiul clinic pivot efectuat la pacienți cu CCR (VEG105192, n=290), studiul de extensie (VEG107769, n=71) și studiul clinic suport de fază II (VEG102616, n=225) și studiul deschis, de fază III, de non-inferioritate, randomizat, efectuat la grupuri paralele (VEG108844, n=557) au fost analizate în cadrul evaluării globale a siguranței și tolerabilității pazopanib (n total=1149) la subiecți cu CCR (vezi pct. 5.1).

Datele cumulate din studiul clinic pivot efectuat la pacienți cu SȚM (VEG110727, n=369) și din studiul clinic suport de fază II (VEG20002, n=142) au fost analizate în scopul evaluării globale a siguranței și tolerabilității pazopanib (populația totală pentru evaluarea siguranței n=382) la pacienții cu SȚM (vezi pct. 5.1).

Cele mai importante reacții adverse grave identificate în studiile clinice efectuate la pacienți cu CCR sau SȚM au fost accidentul vascular cerebral ischemic tranzitoriu, accidentul vascular cerebral ischemic, ischemia miocardică, disfuncția cardiacă, perforațiile și fistulele gastrointestinale, prelungirea intervalului QT, torsada vârfurilor și hemoragiile pulmonare, gastrointestinale și cerebrale, toate reacțiile adverse fiind raportate de <1% dintre pacienții tratați. Alte reacții adverse grave

importante identificate în studiile clinice efectuate la pacienți cu SȚM au inclus evenimente tromboembolice venoase, disfuncție a ventriculului stâng și pneumotorax.

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

Cele mai frecvente reacții adverse (care au apărut la cel puțin 10% dintre pacienți), de orice grad, în studiile clinice efectuate la pacienți cu CCR și SȚM, au inclus: diaree, modificare a culorii părului, hipopigmentare cutanată, erupție exfoliativă, hipertensiune arterială, greață, cefalee, fatigabilitate, anorexie, vărsături, disgeuzie, stomatită, scădere ponderală, durere, creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei și creștere a valorii serice a aspartat aminotransferazei.

Reacțiile adverse induse de tratament, de toate gradele, care au fost raportate la subiecții cu CCR și SȚM sau în timpul supravegherii după punerea pe piață sunt prezentate mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență și grad de severitate. Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Categoriile au fost delimitate pe baza frecvențelor absolute din datele provenind din studii clinice. După punerea pe piață au fost evaluate, de asemenea, datele referitoare la siguranță și tolerabilitate provenite din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib precum și din raportările spontane. În cadrul fiecărei clase a clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse cu aceeași frecvență sunt prezentate în ordine descrescătoare din punct de vedere al severității.

#### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență (toate gradele)	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradul 3 n (%)	Gradul 4 n (%)
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	Infecții (însoțite sau nu de neutropenie)†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
	Mai puțin frecvente	Infecții gingivale	1 (<1%)	0	0
		Peritonită infecțioasă	1 (<1%)	0	0
<b>Neoplasme benigne, maligne și nespecifice (inclusiv chisturi și polipi)</b>	Mai puțin frecvente	Durere asociată formațiunii tumorale	1 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Frecvente	Trombocitopenie	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenie	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenie	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Policitemie	6 (0.03%)	1	0
	Rare	Microangiopatie trombotică (incluzând purpură trombotică trombocitopenică și sindrom hemolitic uremic) †	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută

<b>Tulburări endocrine</b>	Frecvente	Hipotiroidism	83 (7%)	1 (<1%)	0
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar <sup>e</sup>	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecvente	Hipofosfatemie	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Deshidratare	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie	10 (<1%)	0	0
	Cu frecvență necunoscută	Sidromul lizei tumorale*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	Insomnie	30 (3%)	0	0
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Disgeuzie <sup>c</sup>	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Cefalee	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Frecvente	Amețeli	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargie	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestezii	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Neuropatie senzitivă periferică	17 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie	8 (<1%)	0	0
		Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolență	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accident vascular cerebral	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Accident vascular cerebral ischemic	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Rare	Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile / sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Vedere încetoșată	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Dezlipire de retină†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ruptură retiniană†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Decolorare a genelor	4 (<1%)	0	0
<b>Tulburări cardiace</b>	Mai puțin frecvente	Bradicardie	6 (<1%)	0	0
		Infarct miocardic	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfuncție cardiacă <sup>f</sup>	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ischemie miocardică	3 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială	473 (41%)	115 (10%)	(<1%)
	Frecvente	Bufeuri	16 (1%)	0	0
		Evenimente tromboembolice venoase <sup>g</sup>	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Eritem facial	12 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Puseu de hipertensiune arterială	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemoragii	1 (<1%)	0	0

	Rare	Anevrisme și disecții arteriale†	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0	
		Disfonie	48 (4%)	0	0	
		Dispnee	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)	
		Hemoptizie	15 (1%)	1 (<1%)	0	
	Mai puțin frecvente	Rinoree	8 (<1%)	0	0	
		Hemoragie pulmonară	2 (<1%)	0	0	
		Pneumotorax	1 (<1%)	0	0	
Rare	Boală pulmonară interstițială/ pneumonită †	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Diaree	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)	
		Greață	386 (34%)	14 (1%)	0	
		Vărsături	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)	
		Durere abdominală <sup>a</sup>	139 (12%)	15 (1%)	0	
	Frecvente	Stomatită	96 (8%)	4 (<1%)	0	
		Dispepsie	83 (7%)	2 (<1%)	0	
		Flatulență	43 (4%)	0	0	
		Distensie abdominală	36 (3%)	2 (<1%)	0	
		Ulcerații la nivelul cavității bucale	28 (2%)	3 (<1%)	0	
		Xerostomie	27 (2%)	0	0	
		Mai puțin frecvente	Pancreatită	8 (<1%)	4 (<1%)	0
	Hemoragie rectală	8 (<1%)	2 (<1%)	0		
	Hematochezie	6 (<1%)	0	0		
	Hemoragie gastro-intestinală	4 (<1%)	2 (<1%)	0		
	Melenă	4 (<1%)	1 (<1%)	0		
	Accelerare a tranzitului intestinal	3 (<1%)	0	0		
	Hemoragie anală	2 (<1%)	0	0		
	Perforație a colonului	2 (<1%)	1 (<1%)	0		
	Hemoragie a cavității bucale	2 (<1%)	0	0		
	Hemoragie digestivă superioară	2 (<1%)	1 (<1%)	0		
	Fistule enterocutanate	1 (<1%)	0	0		
	Hematemeză	1 (<1%)	0	0		
	Sângerare hemoroidală	1 (<1%)	0	0		
	Perforație a ileonului	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
	Hemoragie esofagiană	1 (<1%)	0	0		
	Hemoragie retroperitoneală	1 (<1%)	0	0		
	<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Frecvente	Hiperbilirubinemie	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
			Funcție hepatică anormală	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
Hepatotoxicitate			18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)	
Mai puțin frecvente		Icter	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
		Afectare hepatică datorată medicamentului	2 (<1%)	2 (<1%)	0	

		Insuficiență hepatică†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Foarte frecvente	Modificare a culorii părului	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecie	130 (11%)	0	0
		Erupție cutanată tranzitorie	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frecvente	Hipopigmentare cutanată	52 (5%)	0	0
		Xerodermie	50 (4%)	0	0
		Prurit	29 (3%)	0	0
		Eritem	25 (2%)	0	0
		Depigmentare cutanată	20 (2%)	0	0
		Hiperhidroză	17 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale unghiilor	11 (<1%)	0	0
		Exfoliere cutanată	10 (<1%)	0	0
		Reacție de fotosensibilitate	7 (<1%)	0	0
		Erupție eritematoasă	6 (<1%)	0	0
		Afecțiuni ale pielii	5 (<1%)	0	0
		Erupție maculară	4 (<1%)	0	0
		Erupție pruriginoasă	3 (<1%)	0	0
		Erupție veziculară	3 (<1%)	0	0
		Prurit generalizat	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Erupție generalizată		2 (<1%)	0	0	
Erupție papuloasă		2 (<1%)	0	0	
Eritem plantar		1 (<1%)	0	0	
Ulcerație cutanată†		cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Frecvente	Artalgie	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Mialgie	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Spasme musculare	25 (2%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Dureri musculo-scheletice	9 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Foarte frecvente	Proteinurie	135 (12%)	32 (3%)	0
	Mai puțin frecvente	Sângerare la nivelul căilor urinare	1 (<1%)	0	0
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Mai puțin frecvente	Menoragie	3 (<1%)	0	0
		Sângerări vaginale	3 (<1%)	0	0
		Metrorație	1 (<1%)	0	0
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Fatigabilitate	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frecvente	Inflamație a mucoaselor	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenie	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edeme <sup>b</sup>	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Durere toracică	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Frisoane	4 (<1%)	0	0
Afecțiuni ale mucoaselor		1 (<1%)	0	0	

<b>Investigații diagnostice</b>	Foarte frecvente	Creștere a concentrației serice a alanin aminotransferazei	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Creștere a concentrației serice a aspartat aminotransferazei	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	Frecvente	Scădere ponderală	96 (8%)	7 (<1%)	0	
		Creștere a bilirubinemiei	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Creștere a creatininemiei	55 (5%)	3 (<1%)	0	
		Creștere a lipazemiei	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)	
		Scădere a numărului de leucocite <sup>d</sup>	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale TSH (hormon stimulant tiroidian)	36 (3%)	0	0	
		Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale amilazei	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale gama-glutamil transferazei	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		Creștere a tensiunii arteriale	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		Creștere a uremiei	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		Valori anormale ale testelor funcționale hepatice	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Mai puțin frecvente	Creștere a concentrațiilor serice ale enzimelor hepatice	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			Scădere a valorilor glicemiei	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă		7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Creșteri ale concentrațiilor serice ale transaminazelor		7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Valori anormale ale testelor funcționale tiroidiene		3 (<1%)	0	0	
	Creștere a tensiunii arteriale diastolice		2 (<1%)	0	0	
	Creștere a tensiunii arteriale sistolice		1 (<1%)	0	0	

† Reacții adverse induse de tratament raportate după punerea pe piață (raportări spontane și reacții adverse grave din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib).

\* Reacție adversă asociată cu tratamentul, raportată numai în perioada de după punerea pe piață.

Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Următorii termeni au fost reuniți:
<sup>a</sup> Durere abdominală, durere abdominală superioară și durere abdominală inferioară
<sup>b</sup> Edeme, edeme periferice, edeme palpebrale, edeme localizate și edem facial
<sup>c</sup> Disgeuzie, ageuzie și hipogeuzie
<sup>d</sup> Scădere a numărului de leucocite, scădere a numărului de neutrofile și scădere a numărului de leucocite
<sup>e</sup> Scădere a apetitului alimentar și anorexie
<sup>f</sup> Evenimente de disfuncție cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie restrictivă
<sup>g</sup> Evenimente tromboembolice venoase, tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboză

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

**Tabelul 3 Reacțiile adverse induse de tratament raportate în studiile S<sub>TM</sub> (n=382) sau pe durata perioadei de după punere pe piață**

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență (toate gradele)	Reacții adverse	Toate gradele n (%)	Gradul 3 n (%)	Gradul 4 n (%)
<b>Infecții și infestări</b>	Frecvente	Infecție gingivală	4 (1%)	0	0
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	Foarte frecvente	Dureri datorate tumorii	121 (32%)	32 (8%)	0
<b>Tulburări hematologice și limfatice<sup>f</sup></b>	Foarte frecvente	Leucopenie	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenie	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenie	79 (33%)	10 (4%)	0
	Mai puțin frecvente	Microangiopatia trombotică (incluzând purpura trombotică trombocitopenică și sindromul hemolitic uremic)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
<b>Tulburări endocrine</b>	Frecvente	Hipotiroidism	18 (5%)	0	0
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar	108 (28%)	12 (3%)	0
		Scăderea valorilor albuminei serice <sup>f</sup>	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Deshidratare	4 (1%)	2 (1%)	0
	Mai puțin frecvente	Hipomagnezie mie	1 (<1%)	0	0
	Cu frecvență necunoscută	Sidromul lizei tumorale*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută



<b>Tulburări psihice</b>	Frecvente	Insomnie	5 (1%)	1 (<1%)	0
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Foarte frecvente	Disgeuzie	79 (21%)	0	0
		Cefalee	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecvente	Neuropatie senzitivă periferică	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Amețeli	15 (4%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Somnolență	3 (<1%)	0	0
		Parestezii	1 (<1%)	0	0
Infarct cerebral		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Încețoșarea vederii	15 (4%)	0	0
<b>Tulburări cardiace</b>	Frecvente	Disfuncție cardiacă <sup>g</sup>	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfuncție a ventriculului stâng	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradicardie	4 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic	1 (<1%)	0	0
<b>Tulburări vasculare</b>	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială	152 (40%)	26 (7%)	0
	Frecvente	Evenimente tromboembolice venoase <sup>d</sup>	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Bufeuri	12 (3%)	0	0
		Eritem facial	4 (1%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Hemoragii	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Rare	Anevrisme și disecții arteriale	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Disfonie	20 (5%)	0	0
		Dispnee	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Tuse	12 (3%)	0	0
		Pneumotorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Sughituri	4 (1%)	0	0
		Hemoragie pulmonară	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Mai puțin frecvente	Dureri orofaringiene	3 (<1%)	0	0
		Hemoragie bronșică	2 (<1%)	0	0
		Rinoree	1 (<1%)	0	0
		Hemoptizie	1 (<1%)	0	0
Rare	Boală pulmonară interstițială/ pneumonită <sup>†</sup>	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Diaree	174 (46%)	17 (4%)	0
		Greață	167 (44%)	8 (2%)	0
		Vărsături	96 (25%)	7 (2%)	0
		Durere abdominală <sup>a</sup>	55 (14%)	4 (1%)	0

	Frecvente	Stomatită	41 (11%)	1 (<1%)	0		
		Distensie abdominală	16 (4%)	2 (1%)	0		
		Xerostomie	14 (4%)	0	0		
		Dispepsie	12 (3%)	0	0		
		Hemoragie la nivelul cavității bucale	5 (1%)	0	0		
		Flatulență	5 (1%)	0	0		
		Hemoragie retroperitoneală	4 (1%)	0	0		
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală	2 (<1%)	0	0		
		Hemoragie rectală	2 (<1%)	0	0		
		Fistule enterocutanate	1 (<1%)	1 (<1%)	0		
		Hemoragie gastrică	1 (<1%)	0	0		
		Melenă	2 (<1%)	0	0		
		Hemoragie esofagiană	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
		Peritonită	1 (<1%)	0	0		
		Hemoragie retroperitoneală	1 (<1%)	0	0		
		Hemoragie digestivă superioară	1 (<1%)	1 (<1%)	0		
		Perforație a ileonului	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
		<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Mai puțin frecvente	Funcție hepatică anormală	2 (<1%)	0	1 (<1%)
			Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică*	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Foarte frecvente	Modificare a culorii părului	93 (24%)	0	0		
		Hipopigmentare cutanată	80 (21%)	0	0		
		Erupție exfoliativă	52 (14%)	2 (<1%)	0		
	Frecvente	Alopecie	30 (8%)	0	0		
		Afecțiuni ale pielii <sup>c</sup>	26 (7%)	4 (1%)	0		
		Xerodermie	21 (5%)	0	0		
		Hiperhidroză	18 (5%)	0	0		
		Modificări unghiale	13 (3%)	0	0		
		Prurit	11 (3%)	0	0		
		Eritem	4 (1%)	0	0		
	Mai puțin frecvente	Ulcere cutanate	3 (<1%)	1 (<1%)	0		

		Erupție cutanată tranzitorie	1 (<1%)	0	0
		Erupție papuloasă	1 (<1%)	0	0
		Reacție de fotosensibilitate	1 (<1%)	0	0
		Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară	2 (<1%)	0	0
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Frecvente	Dureri musculo-scheletice	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgie	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Spasme musculare	8 (2%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Arthralgie	2 (<1%)	0	0
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Mai puțin frecvente	Proteinurie	2 (<1%)	0	0
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Mai puțin frecvente	Hemoragii vaginale	3 (<1%)	0	0
		Menoragie	1 (<1%)	0	0
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Foarte frecvente	Fatigabilitate	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Frecvente	Edeme <sup>b</sup>	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Durere toracică	12 (3%)	4 (1%)	0
		Frisoane	10 (3%)	0	0
	Mai puțin frecvente	Inflamație a mucoaselor <sup>c</sup>	1 (<1%)	0	0
		Astenie	1 (<1%)	0	0
<b>Investigații diagnostice<sup>h</sup></b>	Foarte frecvente	Scădere ponderală	86 (23%)	5 (1%)	0
	Frecvente	Modificări la examinarea urechii, nasului și gâtului <sup>e</sup>	29 (8%)	4 (1%)	0
		Creștere a concentrației plasmatice a alanin aminotransferazei	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Valori anormale ale colesterolului sanguin	6 (2%)	0	0
		Creștere a concentrațiilor plasmatice a aspartat aminotransferazei	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)

		Creșterea a concentrațiilor plasmatică ale gama-glutamil transferazei	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Mai puțin frecvente	Creșterea a bilirubinemiei serice	2 (<1%)	0	0
		Aspartat aminotransferază	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanin aminotransferază	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Scădere a numărului de trombocite	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă	2 (<1%)	1 (<1%)	0
<p>† Reacții adverse induse de tratament raportate după punerea pe piață (raportări spontane și reacții adverse grave din toate studiile clinice în care s-a utilizat pazopanib).</p> <p>* Reacție adversă asociată cu tratamentul, raportată numai în perioada de după punerea pe piață. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.</p> <p>Următorii termeni au fost reuniți:</p> <p><sup>a</sup> Durere abdominală, durere în etajul abdominal superior și durere gastrointestinală</p> <p><sup>b</sup> Edeme, edeme periferice, edeme palpebrale</p> <p><sup>c</sup> Majoritatea acestor cazuri au fost sindrom de eritrodisezie palmo-plantară</p> <p><sup>d</sup> Evenimente tromboembolice venoase – includ tromboză venoasă profundă, embolism pulmonar și tromboză</p> <p><sup>e</sup> Majoritatea acestor cazuri descriu mucozita</p> <p><sup>f</sup> Frecvența se bazează pe rezultatele de laborator din studiul VEG110727 (N=240). Acestea au fost raportate de către investigatori ca evenimente adverse mai puțin frecvente decât cele determinate ca rezultate de laborator.</p> <p><sup>g</sup> Evenimente de disfuncție cardiacă – includ disfuncție ventriculară stângă, insuficiență cardiacă și cardiomiopatie restrictivă</p> <p><sup>h</sup> Frecvența se bazează pe evenimente adverse raportate de către investigatori. Valorile anormale de laborator au fost raportate ca evenimente adverse mai puțin frecvente decât cele determinate ca rezultate de laborator.</p>					

Neutropenia, trombocitopenia și sindromul de eritrodisezie palmo-plantară au fost observate mai frecvent la pacienții de origine est asiatică.

#### Copii și adolescenți

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului

național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.  
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

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

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

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

#### Mecanism de acțiune

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

#### Farmacogenomică

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

#### Studii clinice

##### Carcinom cu celule renale (CCR)

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

Din cei 435 de pacienți înrolați în acest studiu, 233 nu mai utilizaseră anterior tratament (pacienți naivi), iar 202 au fost pacienți la care s-a administrat anterior o terapie pe bază de IL-2 sau INF-  $\alpha$ . Scorul de performanță (ECOG) a fost similar între grupurile la care s-a administrat pazopanib și placebo (ECOG 0: 42% comparativ cu 41%, ECOG 1: 58% comparativ cu 59%). Majoritatea

pacienților au avut factori de prognostic MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer favorabili (39%) sau intermediari (54%). Din punct de vedere histologic, toți pacienții au prezentat celule clare sau predominant celule clare. Aproximativ jumătate din pacienți au avut 3 sau mai multe organe afectate de boală și majoritatea pacienților au avut plămânul (74%) și/sau ganglionii limfatici (54%) ca localizare a metastazelor la includerea în studiu.

Un procent similar de pacienți din fiecare braț au fost naivi terapeutic și tratați anterior cu citokine (53% și 47% în brațul de tratament cu pazopanib, 54% și 46% în brațul la care s-a administrat placebo). În subgrupul tratat anterior cu citokine, majoritatea pacienților (75%) utilizaseră tratament pe bază de interferon.

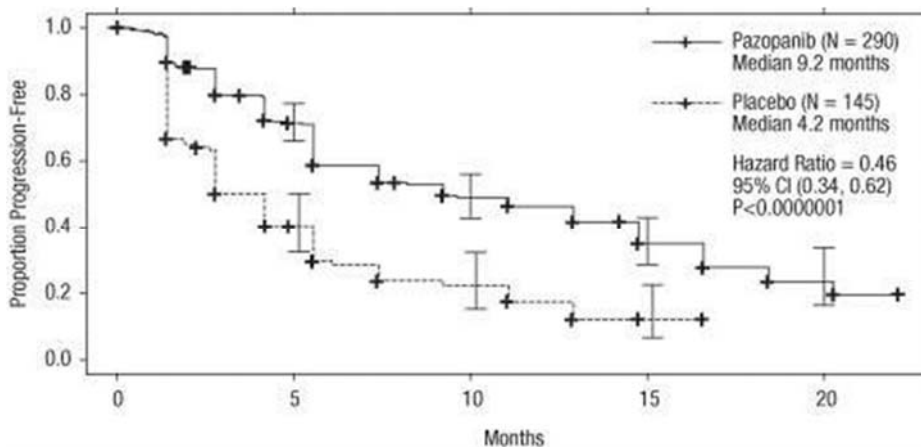
Procente similare de pacienți din fiecare braț au fost nefrectomizați anterior (89% în grupul de tratament cu pazopanib, respectiv 88% în grupul la care s-a administrat placebo) și/sau au efectuat anterior radioterapie (22% în grupul de tratament cu pazopanib, respectiv 15% în grupul la care s-a administrat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

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

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

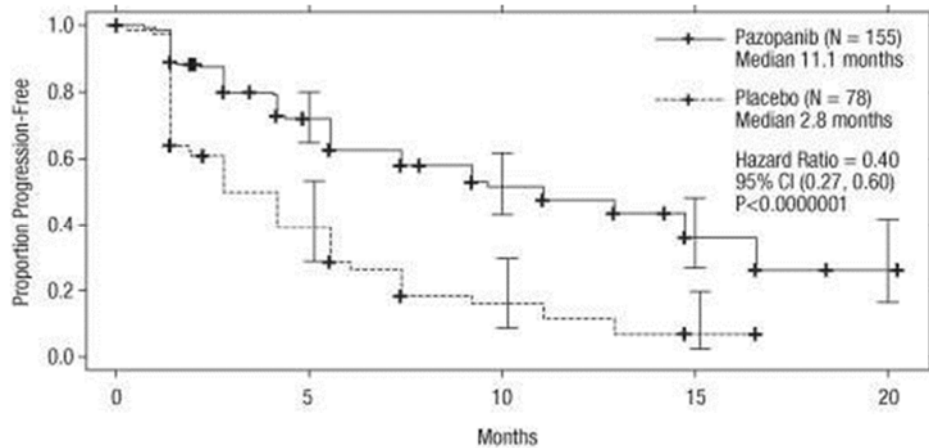
Criterii finale de evaluare / Populația inclusă în studii	Pazopanib	Placebo	RR (ÎI 95%)	Valoarea p (unidirecțională)
<b>SFP</b>				
ITT total*	N = 290	N = 145		
Mediana (luni)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
<b>Rata de răspuns</b>	N = 290	N = 145		
% (ÎI 95%)	30 (25,1, 35,6)	3 (0,5, 6,4)	–	<0,001
RR=risc relativ; ITT=populație în intenție de tratament; SFP=supraviețuirea fără progresie a bolii * - populația de pacienți naivi terapeutic și pacienți tratați anterior cu citokine.				

**Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu (pacienți naivi terapeutic și pacienți tratați anterior cu citokine) (VEG105192)**



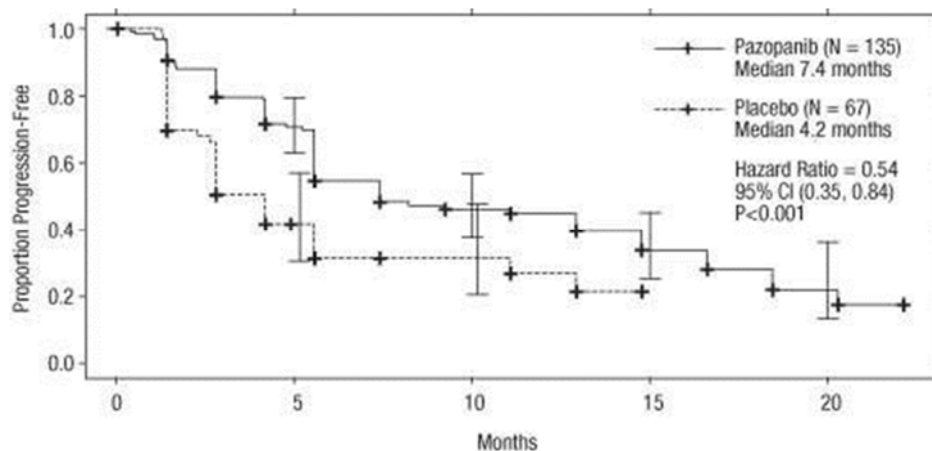
Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supraviețuirea fără progresie a bolii, Pazopanib — (N=290) Interval Median 9,2 luni; Placebo ----- (N=145) Interval Median 4,2 luni; Risc Relativ=0,46, ÎI 95% (0,34, 0,62), p<0,0000001

**Figura 2** Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente pentru populația de pacienți naivi terapeutic (VEG105192)



Axa x: Luni; Axa y: Procentul pentru Supraviețuirea fără progresie a bolii, Pazopanib — (N=155) Interval Median 11,1 luni; Placebo ----- (N=78) Interval Median 2,8 luni; Risc Relativ=0,40, Î 95% (0,27, 0,60), p<0,000001

**Figura 3** Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente a populației de pacienți tratați anterior cu citokine (VEG105192)



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

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

Datele de supraviețuire totală mediană (ST) din analiza finală a supraviețuirii specificată în protocol au fost de 22,9 luni și de 20,5 luni [RR=0,91 (Î 95%: 0,71, 1,16; p=0,224)] pentru pacienții randomizați în grupurile de tratament cu pazopanib și, respectiv, cu administrare de placebo. Rezultatele ST sunt subiectul unei potențiale erori, din cauza faptului că la 54% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo li s-a administrat, de asemenea, pazopanib în extensia acestui studiu, ca urmare a progresiei bolii. La șaiszeci și șase la sută dintre pacienții din grupul placebo li s-a administrat

tratament post-studiu, comparativ cu procentul de 30% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat pazopanib.

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

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

Siguranța, eficacitatea și calitatea vieții pacienților tratați cu pazopanib comparativ cu cei tratați cu sunitinib au fost evaluate într-un studiu de non-inferioritate de fază III, efectuat la grupuri paralele, deschis, randomizat (VEG108844).

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

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

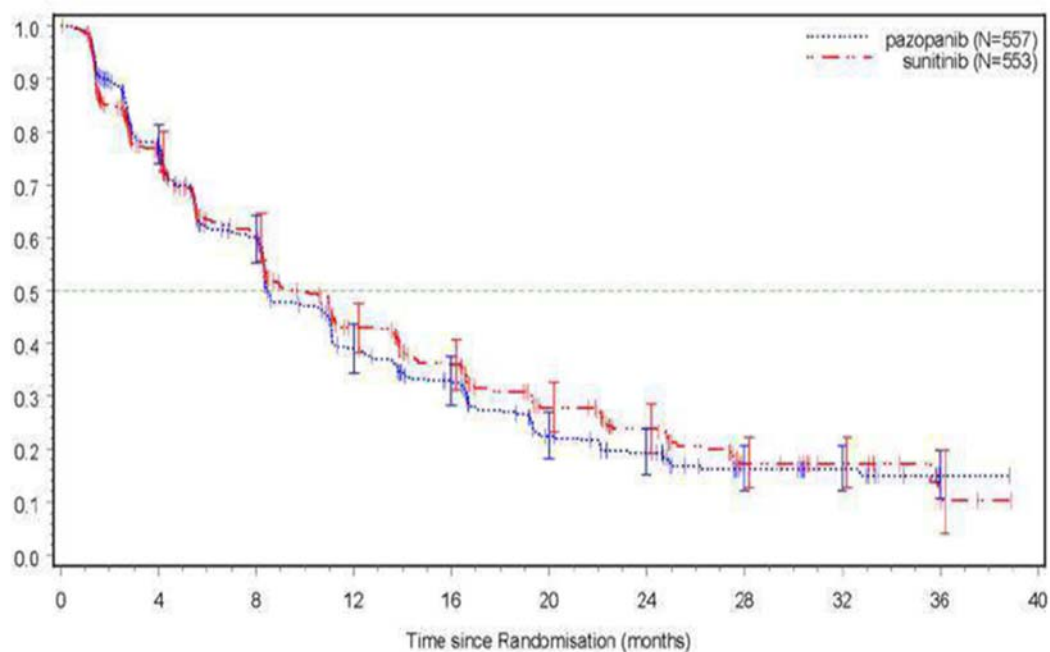
Studiul VEG108844 și-a atins obiectivul final al SFP și a demonstrat non-inferioritatea pazopanib față de sunitinib, limita superioară a ÎI 95% pentru risc relativ a fost inferioară limitei de 1,25 specificate în protocol pentru non-inferioritate. Rezultatele globale privind eficacitatea sunt prezentate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

**Tabel 5 Rezultatele globale privind eficacitatea (VEG108844)**

<b>Obiectivul final de evaluare</b>	<b>Pazopanib N = 557</b>	<b>Sunitinib N = 553</b>	<b>RR (ÎI 95%)</b>
<b>SFP</b>			
Total			
Mediana (luni) (ÎI 95%)	8,4 (8,3, 10,9)	9,5 (8,3, 11,0)	1,047 (0,898, 1,220)
<b>Rata totală de supraviețuire</b>			
Mediana (luni) (ÎI 95%)	28,3 (26,0, 35,5)	29,1 (25,4, 33,1)	0,915 <sup>a</sup> (0,786, 1,065)
RR=risc relativ; SFP=supraviețuirea fără progresie a bolii <sup>a</sup> valoarea P=0,245 (2 părți).			

**Figura 4 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii obținute în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu (VEG108844)**





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

#### Sarcom de țesuturi moi (STM)

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

Următoarele tipuri de tumori au fost eligibile:

Fibroblastice (fibrosarcom adult, mixofibrosarcom, fibrosarcom epitelioid sclerozant, tumori fibroase solitare maligne), așa-numite fibrohistiocitare (fibrohistiocitom malign pleomorf [MFH - malignant fibrous histiocytoma], MFH cu celule gigante, MFH inflamator), leiomiomasarcom, tumori glomice maligne, ale mușchilor scheletici (rabdomyosarcom alveolar și pleomorf), vasculare (hemangioendoteliom epitelioid, angiosarcom), slab diferențiate (sinovial, epitelioid, de țesut moale alveolar, cu celule clare, desmoplastice cu celule rotunde mici, rabdoid extra-renal, mezenchimal malign, tumori epitelioid perivasculare [PEComa – perivascular epithelioid cell tumour], sarcom intimal), tumori maligne ale tecii nervilor periferici, sarcoame nediferențiate de țesuturi moi neclasificate (NOS - not otherwise specified) și alte tipuri de sarcoame (nelistate ca ineligibile).

Următoarele tipuri de tumori nu au fost eligibile:

Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomyosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET - Primitive neuroectodermal tumours), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST – gastrointestinal stromal tumour), protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (dermatofibrosarcoma protuberans), sarcom miofibroblastice inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului.

De notat că pacienții cu liposarcom au fost excluși din studiul clinic pivot de fază III, pentru că într-un studiu preliminar de fază II (VEG20002), activitatea (SFP la săptămâna 12) observată cu pazopanib în acest tip de sarcom nu a îndeplinit condiția esențială pentru a permite testarea clinică ulterioară.

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

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

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

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

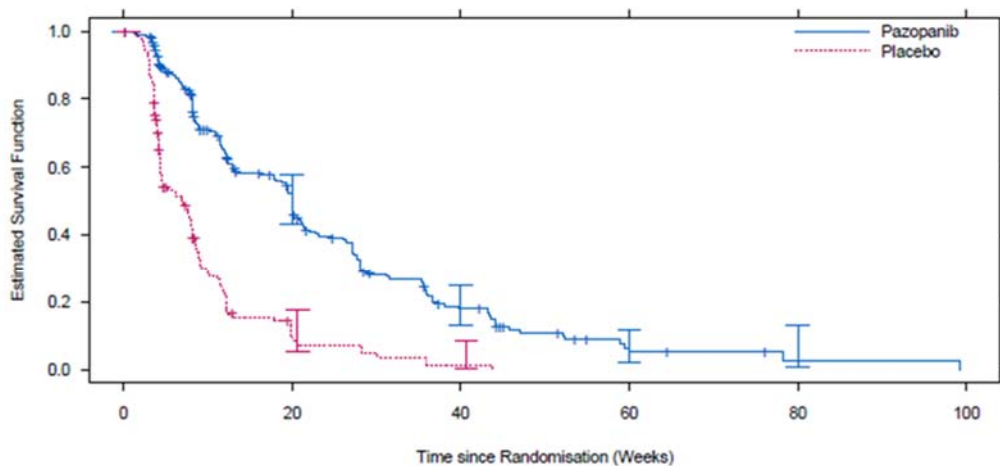
**Tabel 6 Rezultatele totale de eficacitate în SȚM obținute în urma evaluării independente (VEG110727)**

<b>Criterii finale de evaluare / Populația inclusă în studii</b>	<b>Pazopanib</b>	<b>Placebo</b>	<b>RR (ÎÎ 95%)</b>	<b>Valoarea p (bidirecțională)</b>
<b>SFP</b>				
ITT total	N = 246	N = 123		
Mediana (săptămâni)	20,0	7,0	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Leiomiocarcom	N = 109	N = 49		
Mediana (săptămâni)	20,1	8,1	0,37 (0,23, 0,60)	<0,001
Subgrupuri de sarcom sinovial	N = 25	N = 13		
Mediana (săptămâni)	17,9	4,1		0,005
‘Alte subgrupuri de SȚM’	N = 112	N = 61		
Mediana (săptămâni)	20,1	4,3	0,43 (0,19, 0,98)	<0,001
			0,39 (0,25, 0,60)	
<b>SG</b>				
ITT total	N = 246	N = 123		
Mediana (luni)	12,6	10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Leiomiocarcom*	N = 109	N = 49		
Mediana (luni)	16,7	14,1		0,363

Subgrupuri de sarcom sinovial*	N = 25 8,7	N = 13 21,6	0,84 (0,56, 1,26)	0,115
Mediana (luni)				
‘Alte grupuri de SȚM’*	N = 112 10,3	N = 61 9,5	1,62 (0,79, 3,33)	0,325
Median (luni)				
			0,84 (0,59, 1,21)	
<b>Rata de răspsuns (RC+RP)</b>				
% (Î 95%	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Durata răspsunsului				
Mediana (săptămâni)	38,9 (16,7, 40,0)			
(95% CI)				
RR=risc relativ; ITT=populație în intenție de tratament; SFP=supraviețuirea fără progresie a bolii; RC=Răspuns Complet; RP = Răspuns parțial; SG=Supraviețuirea generală * Supraviețuirea generală pentru subgrupurile histologice de SȚM (leiomiosarcom, sarcom sinovial și “Alte” SȚM) trebuie să fie interpretate cu precauție, din cauza numărului mic de pacienți și a intervalelor de confidență largi				

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

**Figura 5 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără progresie a bolii în SȚM obținute în urma evaluării independente a întregii populații incluse în studiu (VEG110727)**



La analiza finală a SG nu a fost observată

Subjects At Risk  
Pazopanib 246 88 25 5 1  
Placebo 123 8 1  
Note: 95% confidence interval bands are shown for each treatment

nicio diferență semnificativă între cele 2 grupuri de tratament, această analiză fiind realizată după ce s-au produs 76% (280/369) dintre evenimente (RR 0,87, Î 95% 0,67, 1,12 p=0,256).

### Copii și adolescenți

Un studiu de fază I (ADVL0815) privind pazopanib a fost efectuat la 44 pacienți copii și adolescenți, cu diverse tumori solide recurente sau refractare. Obiectivul principal a fost investigarea dozei maxime

tolerate (DMT), profilului de siguranță și proprietăților farmacocinetice ale pazopanib la copii și adolescenți. Durata mediană a expunerii în acest studiu a fost de 3 luni (1-23 luni).

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

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

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice de pazopanib 800 mg la pacienți cu tumori solide, concentrația plasmatică maximă (C<sub>max</sub>) de aproximativ 19 ± 13 μg/ml a fost obținută după un interval median de 3,5 ore (limite 1,0-11,9 ore), iar ASC<sub>0-∞</sub> obținută a fost de aproximativ 650 ± 500 μg·ora/ml. Administrarea zilnică are drept rezultat o creștere de 1,23 – 4 ori a ASC<sub>0-T</sub>.

Nu a existat o creștere constantă a ASC sau a C<sub>max</sub> în cazul administrării unor doze de pazopanib mai mari de 800 mg.

Expunerea sistemică la pazopanib este crescută în cazul administrării cu alimente. Administrarea pazopanib cu alimente bogate sau sărace în grăsimi are drept rezultat o creștere de aproximativ 2 ori a ASC și C<sub>max</sub>. De aceea, pazopanib trebuie administrat cu cel puțin două ore după mese sau cu cel puțin o oră înainte de mese (vezi pct. 4.2).

Administrarea unui comprimat sfărâmat de pazopanib 400 mg a determinat o creștere a ASC<sub>(0-72)</sub> cu 46% și a C<sub>max</sub> de aproximativ 2 ori și o scădere a t<sub>max</sub> cu aproximativ 2 ore, comparativ cu administrarea comprimatului întreg. Aceste rezultate indică faptul că biodisponibilitatea și rata de absorbție a pazopanib administrat oral cresc după administrarea comprimatului sfărâmat, comparativ cu administrarea unui comprimat întreg (vezi pct. 4.2).

### Distribuție

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

### Metabolizare

Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat că metabolizarea pazopanib este mediată în principal de CYP3A4, contribuția CYP1A2 și a CYP2C8 fiind minoră. Cei patru metaboliți principali ai pazopanib sunt responsabili doar de un procent de 6% din expunerea plasmatică. Unul dintre acești metaboliți inhibă proliferarea celulelor endoteliale umane din vena ombilicală stimulate de VEGF, cu o potență

similară celei a pazopanibului, ceilalți având o potență de circa 10 - 20 de ori mai mică. De aceea, activitatea pazopanib este dependentă în principal de expunerea la substanța parentală, pazopanib.

### Eliminare

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

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

Rezultatele indică faptul că în urină este excretat un procent mai mic de 4% dintr-o doză de pazopanib administrată oral, sub formă de pazopanib și metaboliți ai acestuia. Rezultatele unui model farmacocinetic populațional (date de la subiecți cu valori inițiale ale CLCR situate între 30,8 ml/minut și 150 ml/minut) indică faptul că este puțin probabil ca insuficiența renală să aibă un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pazopanib. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu clearance-ul creatininei peste 30 ml/minut. Se recomandă precauție la pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/minut, întrucât nu există experiență privind utilizarea pazopanib la această grupă specială de pacienți (vezi pct. 4.2).

#### Insuficiență hepatică

##### *Ușoară*

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

##### *Moderată*

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

##### *Severă*

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

**Tabelul 7 Parametri farmacocinetici mediani la starea de echilibru a pazopanib măsurați la subiecți cu insuficiență hepatică**

Grup	Doză investigată	$C_{max}$ (μg/ml)	$ASC_{(0-24)}$ (μg x oră/ml)	Doză recomandată
<b>Funcție hepatică normală</b>	800 mg OZ	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg OZ
<b>Insuficiență hepatică ușoară</b>	800 mg OZ	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg OZ
<b>Insuficiență hepatică moderată</b>	200 mg OZ	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg OZ

<b>Insuficiență hepatică severă</b>	200 mg OZ	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	nerecomandat
OZ – o dată pe zi				

### *Copii și adolescenți*

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

În studiile de toxicitate juvenilă, efectuate la șobolani înainte de înțarcare, cu administrare de pazopanib începând din ziua 9 post-partum până în ziua 14 post-partum, s-a observat că acesta a cauzat deces și dezvoltare/maturare anormală a organelor la nivelul rinichiului, plămânului, ficatului și inimii, la o doză de aproximativ 0,1 ori mai mare decât expunerea clinică, pe baza ASC determinate la adulții umani. În urma administrării de pazopanib la șobolani după înțarcare începând din ziua 21 post-partum până în ziua 62 post-partum, rezultatele toxicologice au fost similare cu cele observate la șobolani adulți la expuneri comparabile. Copiii și adolescenții prezintă risc crescut de efecte asupra oaselor și dinților, comparativ cu adulții, din cauza faptului că aceste modificări, incluzând inhibarea creșterii (membre scurte), fragilitatea oaselor și remodelarea dinților, au fost prezente la șobolani tineri la  $\geq 10$  mg/kg și zi (egal cu aproximativ 0,1-0,2 ori mai mari decât expunerea clinică, pe baza ASC determinate la adulții umani) (vezi pct. 4.4).

#### Efecte asupra reproducerii, fertilității și teratogenitate

S-a demonstrat că pazopanib este embriotoxic și teratogen atunci când este administrat la șobolan și șoarece, la expuneri de peste 300 de ori mai mici decât expunerea la om (evaluată pe baza ASC). Efectele au inclus scădere a fertilității la femele, creștere a pierderilor pre- și postimplantare, resorbție precoce, letalitate embrionară, greutate mică a fetoșilor și malformații cardiovasculare. La rozătoare s-a observat corp galben redus, creștere a chisturilor și atrofi ovariană. Într-un studiu asupra fertilității, la șoarecii masculi nu au existat efecte asupra împerecherii sau fertilității, dar s-a observat greutate testiculară și epididimală scăzută, cu reducere a ratei de producție a spermei, a motilității spermei și a concentrațiilor de spermă în epididim și testicule, la expuneri de 0,3 ori din expunerea la om, evaluată pe baza ASC.

#### Genotoxicitate

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

#### Carcinogeneză

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### PAZOPANIB TEVA 200 mg comprimate filmate

##### Nucleu:

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

##### Film:

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

#### PAZOPANIB TEVA 400 mg comprimate filmate

##### Nucleu:

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

##### Film:

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

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

### 6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni.

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

#### PAZOPANIB TEVA 200 mg comprimate filmate:

Blistere incolore/transparente din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 30, 60, 90 de comprimate filmate, ambalaje multiple de 60 (2 pachete a câte 30) sau ambalaje multiple de 90 (3 pachete a câte 30) de comprimate filmate.

#### PAZOPANIB TEVA 400 mg comprimate filmate:

Blistere incolore/transparente din PVC-PE-PVdC/Al care conțin 30, 60, 90 de comprimate filmate, ambalaje multiple de 60 (2 pachete a câte 30) sau ambalaje multiple de 90 (3 pachete a câte 30) de comprimate filmate.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem,  
Olanda

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

<PAZOPANIB TEVA 200 mg comprimate filmate>

14403/2022/01-05

<PAZOPANIB TEVA 400 mg comprimate filmate>

14404/2022/01-05

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2022

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2022