

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOPAZZİ 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Her bir film kaplı tablet;

Etkin madde:

Pazopanib hidroklorür.....216,7 mg (200 mg pazopanibe eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat, Tip A.....21 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks, 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.
- VOPAZZİ 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 epitelioid fibrosarkom, malign soliter fibröz tümör), fibrohistiositik sarkomlar (pleomorfik malign fibröz histiositom, dev hücreli malign fibröz histiositom (indiferansiye pleomorfik sarkom (UPS) olarak da bilinir), inflamatuvar malign fibröz histiositom), leiomyosarkom pleomorfik veya alveolar rabdomyosarkom, epitelioid hemanjioendotelyoma, anjiosarkomlar, epitelioid 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:

VOPAZZİ 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 800 mg'dır.

Dozun Değiştirilmesi

Advers reaksiyonları yönetmek için doz modifikasyonu (azaltma veya artırma), bireysel tolerabiliteye göre kademeli bir şekilde 200 mg'lık azalmalar veya artışlar şeklinde olmalıdır. Pazopanib günlük dozu 800 mg'ı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

Pazopanib, oral kullanım içindir. Pazopanib aç karnına (yemeklerden en az bir saat önce veya iki saat sonra) alınır (bkz. Bölüm 5.2). Film kaplı tabletler su ile bütün olarak alınmalı ve kırılmamalı veya ezilmemelidir (bkz. Bölüm 5.2).

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). Bu nedenle kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Bu hasta popülasyonunda pazopanib deneyimi bulunmadığından, kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda dikkatli olunması önerilir.

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 hastalara karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara pazopanib uygulaması dikkatle ve tolerabilite yakından izlenerek yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerinde hafif anormallik bulunan (normal bilirubin ve herhangi bir düzeyde alanin aminotransferaz (ALT) artışı veya ALT değerinden bağımsız olarak normal üst sınırın (NÜS) 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 NÜS kat artış olarak tanımlanır) pazopanib dozunun günde bir kez 200 mg'a düşürülmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (ALT değerine bakılmaksızın toplam bilirubin >3 x NÜS olarak tanımlanır).

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 güvenlik 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).

Halihazırda mevcut veriler, Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır. Fakat pozoloji konusunda herhangi bir öneride bulunulamaz.

Geriatrik 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 bulunmamıştır. Klinik deneyim, yaşlı ve genç hastalar arasındaki yanıtlarda farklılıklar belirlememiştir, ancak bazı yaşlı hastaların daha yüksek duyarlılığı göz ardı edilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

VOPAZZİ 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 yakından izlenmelidir.

Serum karaciğer testlerinde hafif anormallik (ya normal bilirubin ve herhangi bir derece ALT yükselmesi ya da ALT değeri fark etmeksizin $1,5 \times \text{NÜS}$ 'e 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 azaltılmış pazopanib dozu önerilmektedir (ALT değeri fark etmeksizin $> 1,5$ ila $3 \times \text{NÜS}$ bilirubin yükselmesi) (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmez (ALT değeri fark etmeksizin toplam bilirubin $> 3 \times \text{NÜS}$) (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Bu hastalarda 200 mg'lık dozda maruziyet, her ne kadar oldukça değişken olsa da, belirgin şekilde azalmaktadır; değerlerin, klinik açıdan anlamlı bir etki elde etmek için yeterli olmadığı düşünülmektedir.

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda serum transaminazlar (ALT, aspartat aminotransferaz [AST]) ve bilirubin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Olguların çoğunda, alkalın fosfataz ya da bilirubin artışlarının eşlik etmediği izole ALT ve AST yükselmeleri bildirilmiştir. 60 yaşın üzerindeki hastalar hafif ($>3 \times \text{NÜS}$) ila şiddetli ($>8 \times \text{NÜS}$) 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. Serum karaciğer testi daha sonra 3 ve 4. aylarda da yapılmalı ve klinik durumun gerektirdiği durumlarda diğer testler de izlenmelidir. Periyodik izlem, 4. ay sonrasında devam etmelidir.

Tablo 1’de yer alan kılavuzlar, başlangıçta toplam bilirubin değerleri $\leq 1,5 \times \text{NÜS}$ ve AST ve ALT $\leq 2 \times \text{NÜS}$ olan hastalara yöneliktir.

Tablo 1: İlaça bağlı hepatotoksisite için doz modifikasyonları

Karaciğer testi değerleri	Doz modifikasyonu
Serum transaminaz düzeylerinde 3 ila $8 \times \text{NÜS}$ arasında izole artışlar	Serum transaminaz değerleri evre 1 veya başlangıç düzeyine dönene kadar karaciğer fonksiyonu haftalık olarak izlenerek pazopanib tedavisine devam edilebilir.
Serum transaminazlarının değerinin $> 8 \times \text{NÜS}$ olması	Pazopanib tedavisi, serum transaminaz değerleri evre 1 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. Pazopanibin yeniden uygulanmasını takiben ALT değerleri $> 3 \times \text{NÜS}$ düzeyinde yeniden artarsa, pazopanib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.
Serum transaminazlarının düzeylerinin $> 3 \times \text{NÜS}$ ve bilirubin düzeylerinin $> 2 \times \text{NÜS}$ düzeyine yükselmesi	Pazopanib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar, evre 1 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 $> 3 \times \text{NÜS}$ ’lük artış görülen hastalar, izole ALT artışlarına yönelik öneriler uyarınca kontrol edilmelidir.

Pazopanib ve simvastatinin eş zamanlı 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. günden önce 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 olabilen ILD bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar, ILD'ye/pnömoniye işaret edebilecek pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir ve ILD 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 (VEG108844) 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 eş zamanlı 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 değerin %5'inin içerisinde) ve 5'i kısmen iyileşmiştir (normal aralığın içerisinde, fakat %5 temel değerin 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, pazopanib 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 gözlenmiştir. 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 RRC gerekse STS çalışmalarında gözlenmiş olmakla birlikte RCC popülasyonuna (%2) kıyasla STS popülasyonunda insidans daha yüksek olmuştur (%5).

Trombotik Mikroanjiyopati (TMA):

Monoterapi olarak, bevasizumab ile kombinasyon halinde ve topotekan ile kombinasyon halinde pazopanib ile ilişkin klinik çalışmalarda trombotik mikroanjiyopati (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 6 ay içerisinde hemoptizi, serebral hemoraji veya klinik olarak anlamlı gastrointestinal (GI) kanama öyküsü olan hastalarda çalışılmamıştır. Pazopanib anlamlı hemoraji riski bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

VEGF yolak inhibitörlerinin, hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda kullanılması, anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonları oluşumunu kolaylaştırabilir. Pazopanib başlamadan önce, hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Gastrointestinal (GI) perforasyon ve fistül:

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda GI perforasyon veya 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 geciktirebildiği için 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.

Tümör lizis sendromu (TLS):

Pazopanib kullanımı ile ölümcül TLS de dahil olmak üzere TLS oluşumu ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). TLS riski artmış olan hastalar; hızlı büyüyen tümörlere, yüksek bir tümör yüküne, renal disfonksiyona veya dehidrasyona sahip hastalardır. VOPAZZİ başlatılmadan önce, yüksek ürik asit düzeylerinin tedavisi ve intravenöz hidrasyon gibi önleyici tedbirler düşünülmelidir. Risk altındaki hastalar yakından takip edilmeli ve klinik olarak endike olduğu durumlarda tedavi edilmelidir.

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.

Pediyatrik popülasyon:

Pazopanibin etki mekanizması, rodentlerde 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.

Enfeksiyonlar:

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

Diğer sistemik anti-kanser tedavileri ile kombinasyon:

Pazopanibin bir dizi diğer anti-kanser tedavisiyle (örneğin pemetrexed, lapatinib veya pembrolizumab dahil) kombine kullanıldığı klinik çalışmalar, artan toksisite ve/veya mortalite endişeleri nedeniyle erken sonlandırılmıştır ve bu rejimlerle güvenli ve etkili bir kombinasyon dozu belirlenmemiştir.

Gebelik:

Hayvanlar üzerinde yürütülen klinik öncesi çalışmalar üreme toksisite varlığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Eğer pazopanib gebelik sırasında kullanılıyorsa ya da hasta pazopanib kullanırken gebe kalırsa, fetus için oluşabilecek potansiyel tehlike hastaya anlatılmalıdır. Gebe kalma potansiyeli bulunan kadınlara, pazopanib kullandıkları süre boyunca gebelikten kaçınmaları önerilmelidir (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, pazopanib maruziyet riskini artırdığı için 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 glukuronil transferaz 1A1 (UGT1A1) inhibitörü olduğu için, pazopanib UGT1A1 substratları (örn. irinotekan) ile birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Yardımcı maddeler:

Bu tıbbi ürün, film kaplı tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında “sodyum içermez”.

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*sa/mL) farmakokinetik parametreleri karşılaştırmaları (ortalama C_{maks} 59,2 mikrogram/mL, ortalama EAA₍₀₋₂₄₎ 1300 mikrogram*sa/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 gözlenenenden daha fazla sistemik maruziyet gösterebilmektedir.

Pazopanib ile birlikte diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanılması (örn, itrakonazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, 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) dağılım da dahil olmak üzere pazopanibe maruziyeti ve pazopanibin dağılımını 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 pazopanibin 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 eş zamanlı ilaç 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 taşıyıcı indüksiyonu potansiyeli en düşük düzeyde olan veya hiç bulunmayan alternatif eş zamanlı ilaç 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 800 mg pazopanib ile yapılan klinik farmakoloji çalışmaları pazopanibin kanser hastalarında kafein (CYP1A2 prob substratı), varfarin (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 dekstrometorfan (CYP2D6 prob substratı) uygulandıktan sonra idrardaki dekstrometorfan-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 kanalda BCRP ve P-gp'nin pazopanib kullanımı ile oluşabilecek 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 "Eş zamanlı Pazopanib ve Simvastatin kullanımı üzerindeki etkisi") farmakokinetik özelliklerini değiştirme olasılığı göz ardı edilemez.

Pazopanib, *in vitro* ortamda üridin difosfoglukuronil-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 bireyler ile karşılaştırıldığında UGT1A1*28 polimorfizmi olan bireylerde pazopanib, SN-38 dispozisyonu üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olabilir. Ancak UGT1A1 genotipinin SN-38 dispozisyonu üzerindeki etkisinde her zaman prediktif niteliğinin olmadığı görülmüştür. Pazopanib, UGT1A1 substratları ile bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Pazopanib ve simvastatinin eş zamanlı kullanımının etkisi

Pazopanib ve simvastatinin eş zamanlı kullanımı, ALT değerlerinde yükseliş insidansını artırmaktadır. Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalardan toplanan veriler kullanılarak yapılan bir meta-analizin sonuçları, eş zamanlı simvastatin kullanımı olan 11/41 (%27) hastayla karşılaştırıldığında statin kullanmamış 126/895 (%14) hastada ALT >3x NÜS bildirildiğini göstermektedir (p = 0,038). Eş zamanlı simvastatin alan bir hastada ALT düzeyleri artarsa, pazopanib dozaj kılavuzları takip edilmeli ve simvastatin kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Diğer statinlerle pazopanib eş zamanlı 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 uygulanması, 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.

Gastrik pH'yı yükselten ilaçlar

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk 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.

VOPAZZİ, hastanın klinik durumu pazopanib ile tedaviyi gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında pazopanib kullanılırsa veya hasta pazopanib alırken gebe kalırsa, fetüse yönelik potansiyel tehlike hastaya açıklanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Laktasyon sırasında pazopanibin güvenli kullanımı belirlenmemiştir. Pazopanibin veya metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pazopanibin hayvan sütü ile atılımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Emzirilen çocuk açısından risk göz ardı edilemez. Pazopanib tedavisi sırasında emzirme kesilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Hayvan çalışmaları pazopanib ile tedavinin erkek ve kadın fertilitésini etkileyebileceğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VOPAZZI'nin araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur ya da etki ihmal edilebilir düzeydedir. Pazopanib farmakolojisi göz önüne alındığında bu aktiviteler üzerinde zararlı bir etkisi olup olmadığı öngörülemez. Hastanın muhakeme, motor veya kognitif yetenekler gerektiren işleri yapabilme becerisi hastanın klinik durumu ve pazopanibin istenmeyen etki profili göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Hastalar, baş dönmesi, yorgunluk ya da halsizlik hissettiklerinde araç ya da makine kullanımından kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

RRC'li hastalarda pazopanibin (toplam n=1149) güvenliliği ve tolerabilitesinin genel değerlendirilmesinde pivotal 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 tanımlanmış diğer önemli ciddi istenmeyen etkiler, venöz tromboembolik olaylar, sol ventrikül disfonksiyonu ve pnömotoraks olarak belirtilmiştir.

Pazopanib ile muhtemelen 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) aşağıdakilerden oluşmaktadır: Diyare, saç renginde değişiklik, ciltte hipopigmentasyon, eksfoliyatif döküntü, hipertansiyon, bulantı, baş ağrısı, yorgunluk, anoreksi, kusma, tat alma duyusunda bozulma, stomatit, kilo azalması, ağrı, alanin aminotransferaz düzeyinde artış ve aspartat aminotransferaz düzeyinde artış.

RCC ve STS hastalarında bildirilen tedavi ile ilişkili tüm evrelerdeki yan etkiler aşağıda MedDRA vücut organ sistemi sınıfına göre liste halinde sunulmaktadır. Sıklık kategorilendirilmesi için aşağıdaki kategori 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 değerlendirilmiştir. Tüm pazopanib klinik çalışmalarından ve spontan bildirimlerden güvenlilik ve tolerabiliteye ilişkin pazarlama sonrası veriler de değerlendirilmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, aynı sıklığa sahip advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre 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

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

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: Hipofosfatemi, dehidrasyon

Yaygın olmayan: Hipomagnezemi

Bilinmiyor: Tümör lizis sendromu*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tat alma duyusunda bozulma^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 görme

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

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Bradikardi, miyokard infarktüsü, kardiyak disfonksiyon^f, miyokard iskemisi

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Sıcak basması, venöz tromboembolik olaylar^g, al basması

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz, hemoraji

Seyrek: Anevrizmalar ve arter diseksiyonları†

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Epistaksis, disfoni, dispne, hemoptizi

Yaygın olmayan: Rinore, pulmoner hemoraji, pnömotoraks

Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni†

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Yaygın olmayan: Pankreatit, rektal hemoraji, hematokezya, gastrointestinal hemoraji, melena, sık bağırsak hareketleri, anal hemoraji, kalın bağırsak perforasyonu, ağızda hemoraji, üst gastrointestinal hemoraji, enterokutan fistül, hematemez, hemoroidal hemoraji, ileum perforasyonu, özofagus hemorajisi, retroperitoneal hemoraji

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon, hepatotoksisite

Yaygın olmayan: Sarılık, ilaca bağlı karaciğer hasarı, karaciğer yetmezliği†

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

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

Yaygın olmayan: Tırnak bozuklukları, deride ekfoliyasyon (soyulma), foto-duyarlılık reaksiyonu, eritematöz döküntü, cilt bozukluğu, maküler döküntü, pruritik döküntü, kabarcıklı döküntü, jeneralize pruritus, jeneralize döküntü, papüler döküntü, plantar eritema, cilt ülseri†

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, kas spazmları

Yaygın olmayan: Kas-iskelet ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Üriner sistemde hemoraji

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Menoraji, vajinal hemoraji, metroraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk

Yaygın: Mukozal inflamasyon, asteni, ödem^b, göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Ürperme, mukoz membran bozukluğu

Araştırmalar

Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı

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

Yaygın olmayan: Hepatik enzim artışı, kan glukozunda azalma, elektrokardiyogram QT uzaması, transaminaz artışı, anormal tiroid fonksiyon testi, diastolik kan basıncında artış, sistolik kan basıncında artış

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 2: RCC çalışmasında (n=1149) veya pazarlama sonrası dönemde rapor edilen tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Yaygın	Enfeksiyonlar (nötropeninin eşlik ettiği veya etmediği)†	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
		Yaygın olmayan	Diş eti enfeksiyonu	1 (<%1)	0	0

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
			Enfeksiyöz peritonit	1 (<%1)	0	0
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Yaygın olmayan		Tümör ağrısı	1 (<%1)	1 (<%1)	0
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın		Trombositopeni	80 (%7)	10 (<%1)	5 (<%1)
			Nötropeni	79 (%7)	20 (%2)	4 (<%1)
			Lökopeni	63 (%5)	5 (<%1)	0
	Yaygın olmayan		Polisitemi	6 (%0,03)	1	0
	Seyrek		Trombotik mikroanjiyopati (trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom dahil)†	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Endokrin hastalıkları	Yaygın		Hipotiroidizm	83 (%7)	1 (<%1)	0
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın		İştah azalması ^e	317 (%28)	14 (%1)	0
	Yaygın		Hipofosfatemi	21 (%2)	7 (<%1)	0
			Dehidrasyon	16 (%1)	5 (<%1)	0
	Yaygın olmayan		Hipomagnezemi	10 (<%1)	0	0
	Bilinmiyor		Tümör lizis sendromu*	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın		Uykusuzluk	30 (%3)	0	0
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın		Tat alma duyusunda bozulma ^c	254 (%22)	1 (<%1)	0
			Baş ağrısı	122 (%11)	11 (<%1)	0
	Yaygın		Sersemlik	55 (%5)	3 (<%1)	1 (<%1)
			Letarji	30 (%3)	3 (<%1)	0
			Parestezi	20 (%2)	2 (<%1)	0
			Periferik duyuşal nöropati	17 (%1)	0	0

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
		Yaygın olmayan	Hipoestezi	8 (<%1)	0	0
			Geçici iskemik atak	7 (<%1)	4 (<%1)	0
			Uyuklama	3 (<%1)	1 (<%1)	0
			Serebrovasküler olay	2 (<%1)	1 (<%1)	1 (<%1)
			İskemik inme	2 (<%1)	0	1 (<%1)
	Seyrek		Posterior geri dönüşlü ensefalopati sendromu / Geri dönüşlü posterior lökoensefalopati sendromu †	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Yaygın		Bulanık görme	19 (%2)	1 (<%1)	0
	Yaygın olmayan		Retina dekolmanı †	1 (<%1)	1 (<%1)	0
			Retina yırtılması †	1 (<%1)	1 (<%1)	0
			Kirpikte renksizleşme	4 (<%1)	0	0
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan		Bradikardi	6 (<%1)	0	0
			Miyokard infarktüsü	5 (<%1)	1 (<%1)	4 (<%1)
			Kardiyak disfonksiyon ^f	4 (<%1)	1 (<%1)	0
			Miyokard iskemisi	3 (<%1)	1 (<%1)	0
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın		Hipertansiyon	473 (%41)	115 (%10)	1 (<%1)
	Yaygın		Sıcak basması	16 (%1)	0	0
			Venöz tromboembolik olaylar ^g	13 (%1)	6 (<%1)	7 (<%1)
			Al basması	12 (%1)	0	0
	Yaygın olmayan		Hipertansif kriz	6 (<%1)	0	2 (<%1)
			Hemoraji	1 (<%1)	0	0
	Seyrek		Anevrizmalar ve arter diseksiyonları†	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın		Epistaksis	50 (%4)	1 (<%1)	0
			Disfoni	48 (%4)	0	0
			Dispne	42 (%4)	8 (<%1)	1 (<%1)

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
			Hemoptizi	15 (%1)	1 (<%1)	0
	Yaygın olmayan		Rinore	8 (<%1)	0	0
			Pulmoner hemoraji	2 (<%1)	0	0
			Pnömotoraks	1 (<%1)	0	0
	Seyrek		İnterstisyel akciğer hastalığı/ pnömoni†	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın		Diyare	614 (%53)	65 (%6)	2 (<%1)
			Bulantı	386 (%34)	14 (%1)	0
			Kusma	225 (%20)	18 (%2)	1 (<%1)
			Karın ağrısı ^a	139 (%12)	15 (%1)	0
	Yaygın		Stomatit	96 (%8)	4 (<%1)	0
			Dispepsi	83 (%7)	2 (<%1)	0
			Flatulans (karında gaz ve şişkinlik)	43 (%4)	0	0
			Abdominal distansiyon	36 (%3)	2 (<%1)	0
			Ağızda ülser	28 (%2)	3 (<%1)	0
			Ağız kuruluğu	27 (%2)	0	0
	Yaygın olmayan		Pankreatit	8 (<%1)	4 (<%1)	0
			Rektal hemoraji	8 (<%1)	2 (<%1)	0
			Hematokezya	6 (<%1)	0	0
			Gastrointestinal hemoraji	4 (<%1)	2 (<%1)	0
			Melena	4 (<%1)	1(<%1)	0
			Sık bağırsak hareketleri	3 (<%1)	0	0
			Anal hemoraji	2 (<%1)	0	0
			Kalın bağırsak perforasyonu	2 (<%1)	1 (<%1)	0
			Ağızda hemoraji	2 (<%1)	0	0
			Üst gastrointestineal hemoraji	2 (<%1)	1 (<%1)	0
			Enterokutan fistül	1 (<%1)	0	0
			Hematemez	1 (<%1)	0	0
			Hemoroidal hemoraji	1 (<%1)	0	0
			İleum perforasyonu	1 (<%1)	0	1 (<%1)

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
			Özofagus hemorajisi	1 (<%1)	0	0
			Retroperitoneal hemoraji	1 (<%1)	0	0
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın		Hiperbilirubinemi	38 (%3)	2 (<%1)	1 (<%1)
			Anormal hepatik fonksiyon	29 (%3)	13 (%1)	2 (<%1)
			Hepatotoksisite	18 (%2)	11(<%1)	2 (<%1)
	Yaygın olmayan		Sarılık	3 (<%1)	1 (<%1)	0
			İlaça bağlı karaciğer hasarı	2 (<%1)	2 (<%1)	0
			Karaciğer yetmezliği†	1 (<%1)	0	1 (<%1)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın		Saç renginde değişiklik	404 (%35)	1 (<%1)	0
			Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu	206 (%18)	39 (%3)	0
			Alopesi	130 (%11)	0	0
			Döküntü	129 (%11)	7 (<%1)	0
	Yaygın		Deride hipopigmentasyon	52 (%5)	0	0
			Ciltte kuruluk	50 (%4)	0	0
			Prurit	29 (%3)	0	0
			Eritem	25 (%2)	0	0
			Deride depigmentasyon	20 (%2)	0	0
			Hiperhidroz	17 (%1)	0	0
	Yaygın olmayan		Tırnak bozuklukları	11 (<%1)	0	0
			Deride ekfoliyasyon (soyulma)	10 (<%1)	0	0
			Foto-duyarlılık reaksiyonu	7 (<%1)	0	0
			Eritematöz döküntü	6 (<%1)	0	0
			Cilt bozukluğu	5 (<%1)	0	0
			Maküler döküntü	4 (<%1)	0	0
			Pruritik döküntü	3 (<%1)	0	0
			Kabarcıklı döküntü	3 (<%1)	0	0
			Jeneralize pruritus	2 (<%1)	0	0

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
			Jeneralize döküntü	2 (<%1)	1 (<%1)	0
			Papüler döküntü	2 (<%1)	0	0
			Plantar eritema	1 (<%1)	0	0
			Cilt ülseri†	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın		Artralji	48 (%4)	8 (<%1)	0
			Miyalji	35 (%3)	2 (<%1)	0
			Kas spazmları	25 (%2)	0	0
	Yaygın olmayan		Kas-iskelet ağrısı	9 (<%1)	1 (<%1)	0
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Çok yaygın		Proteinüri	135 (%12)	32 (%3)	0
	Yaygın olmayan		Üriner sistemde hemoraji	1 (<%1)	0	0
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan		Menoraji	3 (<%1)	0	0
			Vajinal hemoraji	3 (<%1)	0	0
			Metroraji	1 (<%1)	0	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın		Yorgunluk	415 (%36)	65 (%6)	1 (<%1)
	Yaygın		Mukozal inflamasyon	86 (%7)	5 (<%1)	0
			Asteni	82 (%7)	20 (%2)	1 (<%1)
			Ödem ^b	72 (%6)	1 (<%1)	0
			Göğüs ağrısı	18 (%2)	2 (<%1)	0
	Yaygın olmayan		Ürperme	4 (<%1)	0	0
			Mukoz membran bozukluğu	1 (<%1)	0	0
Araştırmalar	Çok yaygın		Alanin aminotransferaz artışı	246 (%21)	84 (%7)	14 (%1)
			Aspartat aminotransferaz artışı	211 (%18)	51 (%4)	10 (<%1)
	Yaygın		Kilo kaybı	96 (%8)	7 (<%1)	0
			Kanda bilirubin artışı	61 (%5)	6 (<%1)	1 (<%1)
			Kanda kreatinin artışı	55 (%5)	3 (<%1)	0

Sistem Sınıfı	Organ	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler Sayı (%)	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
			Lipaz artışı	51 (%4)	21 (%2)	7 (<%1)
			Beyaz kan hücresi sayısında azalma ^d	51 (%4)	3 (<%1)	0
			Kanda tiroidi uyarıcı hormon artışı	36 (%3)	0	0
			Amilaz artışı	35 (%3)	7 (<%1)	0
			Gama-glutamilttransferaz artışı	31 (%3)	9 (<%1)	4 (<%1)
			Kan basıncında artış	15 (%1)	2 (<%1)	0
			Kanda üre artışı	12 (%1)	1 (<%1)	0
			Anormal karaciğer fonksiyon testi	12 (%1)	6 (<%1)	1 (<%1)
	Yaygın olmayan		Hepatik enzim artışı	11 (<%1)	4 (<%1)	3 (<%1)
			Kan glukozunda azalma	7 (<%1)	0	1 (<%1)
			Elektrokardiyogram QT uzaması	7 (<%1)	2 (<%1)	0
			Transaminaz artışı	7 (<%1)	1 (<%1)	0
			Anormal tiroid fonksiyon testi	3 (<%1)	0	0
			Diastolik kan basıncında artış	2 (<%1)	0	0
			Sistolik kan basıncında artış	1 (<%1)	0	0

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

*Yalnızca pazarlama sonrası dönemde bildirilmiş tedaviyle ilişkili advers reaksiyon. Sıklık mevcut verilerden tahmin edilemez.

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 kardiyomiyopati

^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) ya da pazarlama sonrası dönemde raporlanan tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Gingiva enfeksiyonu

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Çok yaygın: Tümör ağrısı

Kan ve lenf sistemi hastalıkları^f

Çok yaygın: Lökopeni, trombositopeni, nütropeni

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

Endokrin hastalıkları

Yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması, hipoalbuminemi^f

Yaygın: Dehidratasyon

Yaygın olmayan: Hipomagnezemi

Bilinmiyor: Tümör lizis sendromu*

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tat alma duyusunda bozulma^c, baş ağrısı

Yaygın: Periferik duyuşal nöropati, sersemlik

Yaygın olmayan: Somnolans, parestezi, serebral infarktüs

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^d, sıcak basması, al basması

Yaygın olmayan: Hemoraji

Seyrek: Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

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 şişliği, ağız kuruluğu, 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

Yaygın olmayan: Anormal hepatik fonksiyon

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Yaygın: Alopesi, cilt bozukluğu^c, cilt kuruluğu, hiperhidroz, tırnak bozukluğu, pruritus, eritem

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

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, gama glutamiltransferaz artışı

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

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 3: STS çalışmalarında (n=382) ve da pazarlama sonrası dönemde raporlanan tedavi ile ilişkili advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Diş eti enfeksiyonu	4 (%1)	0	0
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar	Çok yaygın	Tümör ağrısı	121 (%32)	32 (%8)	0
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Lökopeni	106 (%44)	3 (%1)	0
		Trombositopeni	86 (%36)	7 (%3)	2 (<%1)
		Nötropeni	79 (%33)	10 (%4)	0
	Yaygın olmayan	Trombotik mikroanjiyopati (trombotik trombositopenik purpura ve hemolitik üremik sendrom dahil)	1 (<%1)	1 (<%1)	0
Endokrin hastalıkları	Yaygın	Hipotiroidizm	18 (%5)	0	0
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	İştah azalması	108 (%28)	12 (%3)	0
		Hipoalbuminemi [†]	81 (%34)	2 (<%1)	0
	Yaygın	Dehidrasyon	4 (%1)	2 (<%1)	0
	Yaygın olmayan	Hipomagnezemi	1 (<%1)	0	0
	Bilinmiyor	Tümör lizis sendromu*	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Uykusuzluk	5 (%1)	1 (<%1)	0
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Tat alma duyusunda bozulma ^c	79 (%21)	0	0
		Baş ağrısı	54 (%14)	2 (<%1)	0
	Yaygın	Periferik duyuşal nöropati	30 (%8)	1 (<%1)	0
		Sersemlik	15 (%4)	0	0

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
	Yaygın olmayan	Uyuklama	3 (<%1)	0	0
		Parestezi	1 (<%1)	0	0
		Serebral infarktüs	1 (<%1)	0	1 (<%1)
Göz hastalıkları	Yaygın	Bulanık görme	15 (%4)	0	0
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kardiyak disfonksiyon ^g	21 (<%5)	3 (<%1)	1 (<%1)
		Sol ventrikül disfonksiyonu	13 (%3)	3 (<%1)	0
		Bradikardi	4 (%1)	0	0
	Yaygın olmayan	Miyokard infarktüsü	1 (<%1)	0	0
Vasküler hastalıklar	Çok yaygın	Hipertansiyon	152 (%40)	26 (%7)	0
	Yaygın	Venöz tromboembolik olaylar ^d	13 (%3)	4 (%1)	5 (%1)
		Sıcak basması	12 (%3)	0	0
		Al basması	4 (%1)	0	0
	Yaygın olmayan	Hemoraji	2 (<%1)	1 (<%1)	0
	Seyrek	Anevrizmalar ve arter diseksiyonları	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Epistaksis	22 (%6)	0	0
		Disfoni	20 (%5)	0	0
		Dispne	14 (%4)	3 (<%1)	0
		Öksürük	12 (%3)	0	0
		Pnömotoraks	7 (%2)	2 (<%1)	1 (<%1)
		Hıçkırık	4 (%1)	0	0
		Pulmoner hemoraji	4 (%1)	1 (<%1)	0
	Yaygın olmayan	Orofaringeal ağrı	3 (<%1)	0	0
		Bronşiyal hemoraji	2 (<%1)	0	0
		Rinore	1 (<%1)	0	0
		Hemoptizi	1 (<%1)	0	0
	Seyrek	İnterstisyel akciğer hastalığı/ pnömoni †	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare	174 (%46)	17 (%4)	0
		Bulantı	167 (%44)	8 (%2)	0
		Kusma	96 (%25)	7 (%2)	0
		Karın ağrısı ^a	55 (%14)	4 (%1)	0

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
		Stomatit	41 (%11)	1 (<%1)	0
	Yaygın	Karın şişliği	16 (%4)	2 (%1)	0
		Ağız kuruluğu	14 (%4)	0	0
		Dispepsi	12 (%3)	0	0
		Ağızda hemoraji	5 (%1)	0	0
		Flatulans	5 (%1)	0	0
		Anal hemoraji	4 (%1)	0	0
	Yaygın olmayan	Gastrointestinal hemoraji	2 (<%1)	0	0
		Rektal hemoraji	2 (<%1)	0	0
		Enterokutan fistül	1 (<%1)	1 (<%1)	0
		Gastrik hemoraji	1 (<%1)	0	0
		Melena	2 (<%1)	0	0
		Özofagus hemorajisi	1 (<%1)	0	1 (<%1)
		Peritonit	1 (<%1)	0	0
		Retroperitoneal hemoraji	1 (<%1)	0	0
		Üst gastrointestinal	1 (<%1)	1 (<%1)	0
		İleum perforasyonu	1 (<%1)	0	1 (<%1)
Hepato-biliyer hastalıklar	Yaygın olmayan	Anormal hepatik fonksiyon	2 (<%1)	0	1 (<%1)
	Bilinmiyor	Karaciğer yetmezliği*	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Çok yaygın	Saç renginde değişiklik	93 (%24)	0	0
		Deride hipopigmentasyon	80 (%21)	0	0
		Eksfoliyatif döküntü	52 (%14)	2 (<%1)	0
	Yaygın	Alopesi	30 (%8)	0	0
		Cilt bozukluğu ^C	26 (%7)	4 (%1)	0
		Cilt kuruluğu	21 (%5)	0	0
		Hiperhidroz	18 (%5)	0	0
		Tırnak bozukluğu	13 (%3)	0	0
		Pruritus	11 (%3)	0	0
		Eritem	4 (%1)	0	0
	Yaygın olmayan	Cilt ülseri	3 (<%1)	1 (<%1)	0
		Döküntü	1 (<%1)	0	0
		Papüler döküntü	1 (<%1)	0	0
		Işığa duyarlılık reaksiyonu	1 (<%1)	0	0
		Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu	2 (<%1)	0	0

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık (tüm evrelerde)	Advers reaksiyon	Tüm evreler	Evre 3 Sayı (%)	Evre 4 Sayı (%)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas-iskelet ağrısı	35 (%9)	2 (<%1)	0
		Miyalji	28 (%7)	2 (<%1)	0
		Kas spazmları	8 (%2)	0	0
	Yaygın olmayan	Artralji	2 (<%1)	0	0
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Proteinüri	2 (<%1)	0	0
Üreme ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Vajinal hemoraji	3 (<%1)	0	0
		Menoraji	1 (<%1)	0	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Yorgunluk	178 (%47)	34 (%9)	1 (<%1)
	Yaygın	Ödem ^b	18 (%5)	1 (<%1)	0
		Göğüs ağrısı	12 (%3)	4 (%1)	0
		Ürperme	10 (%3)	0	0
	Yaygın olmayan	Mukoza enflamasyonu ^e	1 (<%1)	0	0
		Asteni	1 (<%1)	0	0
Araştırmalar^h	Çok yaygın	Kilo kaybı	86 (%23)	5 (%1)	0
	Yaygın	Anormal kulak, burun, boğaz	29 (%8)	4 (%1)	0
		Alanin aminotransferaz artışı	8 (%2)	4 (%1)	0
		Anormal kan kolesterol	6 (%2)	0	0
		Aspartat aminotransferaz	5 (%1)	2 (<%1)	2 (<%1)
		Gama glutamiltransferaz	4 (%1)	0	3 (<%1)
	Yaygın olmayan	Kan bilirubin seviyelerinde artış	2 (<%1)	0	0
		Aspartat aminotransferaz	2 (<%1)	0	2 (<%1)
		Alanin aminotransferaz	1 (<%1)	0	1 (<%1)
		Trombosit sayısında düşüş	1 (<%1)	0	0
		Elektrokardiyogramda	2 (<%1)	1 (<%1)	0

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

*Yalnızca pazarlama sonrası dönemde bildirilmiş tedaviyle ilişkili advers reaksiyon. Sıklık

mevcut verilerden tahmin edilemez.

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 eritrodisestezi 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 kardiyomiyopati 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 eritrodisestezi sendromu Doğu Asya kökenli hastalarda daha sıklıkla gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalardaki güvenlilik profili, ADVL0815 Faz I çalışmasından 44 pediyatrik hasta ve PZP034X2203 Faz II çalışmasından 57 pediyatrik hastadan alınan verilere dayalı olarak onaylanmış endikasyonlarda erişkinlerde pazopanib ile bildirilenle benzerdir (bkz. Bölüm 5.1).

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 (TÜFAM)’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 kadar olan pazopanib dozları klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Günde 2000 mg ve 1000 mg doz uygulanmış 3 hastadan 1’inde sırasıyla Derece 3 yorgunluk (doz sınırlayıcı toksisite) ve Derece 3 hipertansiyon gözlenmiştir.

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 ve immünomodülatör ajanlar, antineoplastik ajanlar, protein-kinaz inhibitörleri; diğer protein-kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EX03

Etki mekanizması

Pazopanib oral yolla uygulamaya yönelik, sırasıyla 10, 30, 47, 71, 84 ve 74 nanomolarlık IC₅₀ değerleri ile Vasküler Endotelyal 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. *In 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 NÜS'ün 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'ye karşı %41, ECOG 1: %58'e karşı %59). Hastaların büyük çoğunluğunda ya olumlu (%39) ya da orta (%54) MSKCC (Memorial Sloan Kettering Kanseri 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.

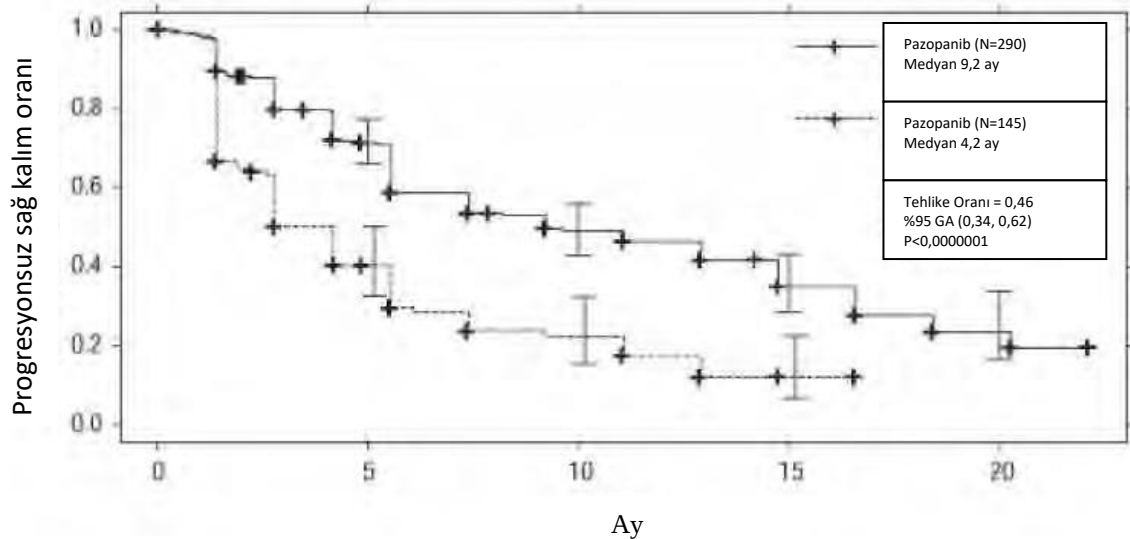
Her iki kolda benzer oranlarda hasta önceden nefrektomi olmuş (pazopanib ve plasebo kollarında sırasıyla %89 ve %88) ve/veya önceden radyoterapi görmüştür (pazopanib ve plasebo kollarında sırasıyla %22 ve %15).

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

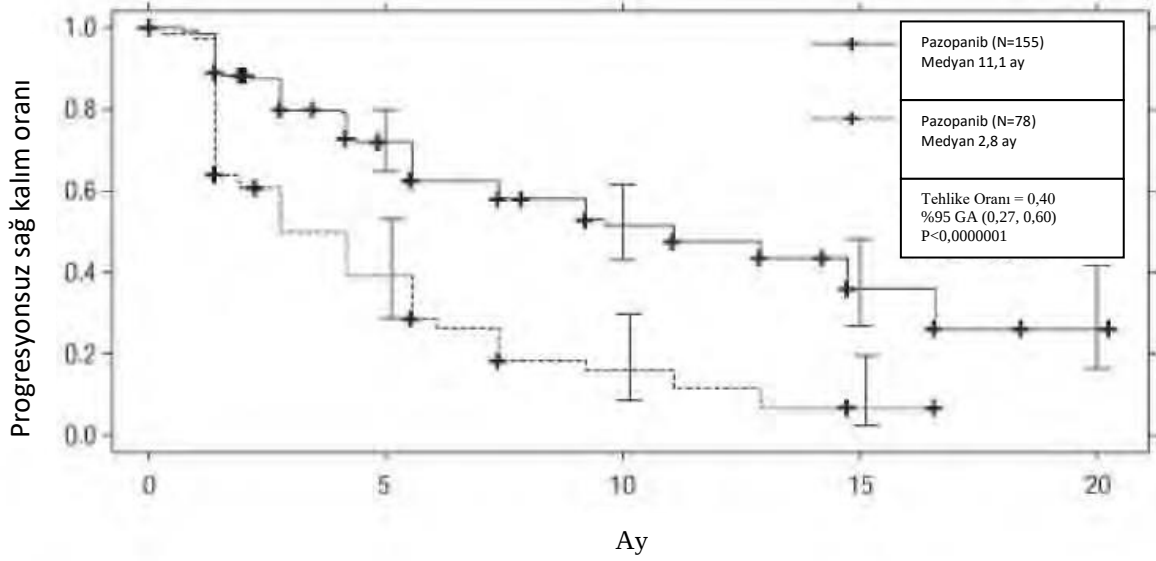
Sonlanma Noktaları/Çalışma Popülasyonu	Pazopanib	Plasebo	HR (%95 GA)	P değeri (tek yönlü)
PFS				
Genel * ITT	N = 290	N = 145		
Ortalama (ay)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Yanıt oranı % (%95 GA)	N = 290 30 (25,1, 35,6)	N = 145 3 (0,5, 6,4)	–	<0,001
HR = Risk oranı; ITT = Tedavi amaçlı; PFS = İlerlemesiz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

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



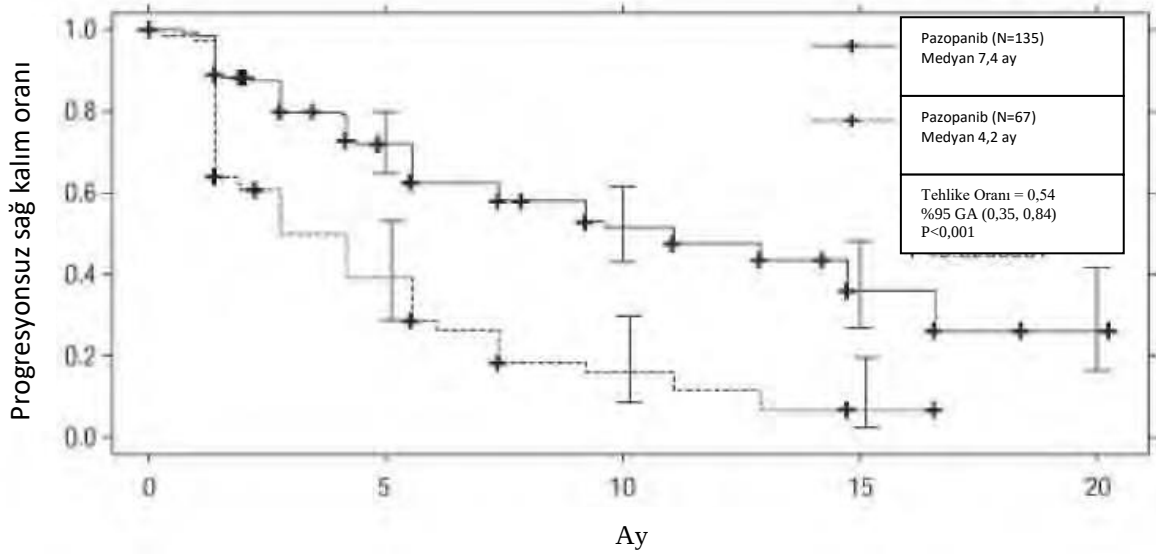
x eksen; Aylar, y eksen; Oran İlerlemesiz, pazopanib ----- (N = 290) Medyan 9,2 ay; Plasebo ----- (N = 145) Medyan 4,2 ay; Tehlike Oranı = 0,46, %95 GA (0,34; 0,62), P<0,0000001

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



x eksen; Aylar, y eksen; Oran İlerlemesiz, Pazopanib ----- (N = 155) Medyan 11,1 ay; Plasebo ----- (N = 78) Medyan 2,8 ay; Tehlike Oranı = 0,4, %95 GA (0,27; 0,6), P<0,0000001

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



x eksen; Aylar, y eksen; Oran İlerlemesiz, Pazopanib ----- (N = 135) Medyan 7,4 ay; Plasebo ----- (N = 67) Medyan 4,2 ay; Tehlike Oranı = 0,54, %95 GA (0,35; 0,84), P<0,001

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 (VEG105192). 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 oldukları için, 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 nükslü 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.

Sunitinibe karşı pazopanibin güvenliliği, etkililiği ve kalitesi randomize, açık etiketli, paralel gruplu Faz III bir “eşdeğerlik” 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.

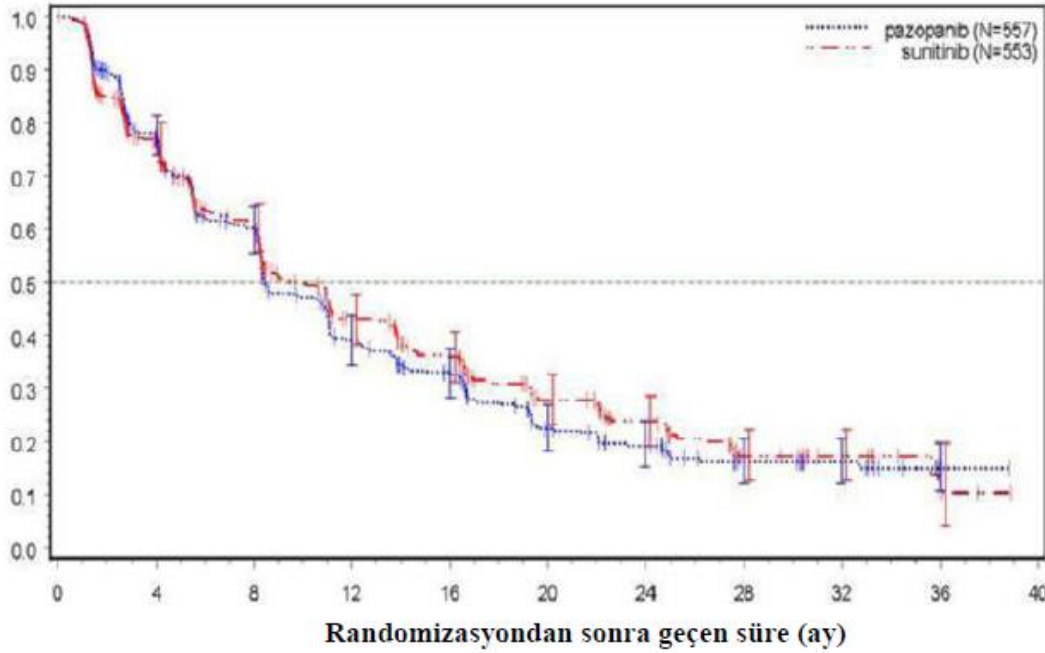
Bu çalışmanın birincil hedefi pazopanib ile tedavi edilen hastalarda PFS'nin değerlendirilmesi ve sunitinib ile tedavi edilenlerle karşılaştırılmasıdır. Demografik özellikler tedavi kolları arasında benzerdir. İlk tanıda ve taramadaki hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengeli olup, hastaların 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 sınırı protokolde belirtilen eşdeğerlik sınırı 1,25 değerinden düşük olduğu için pazopanibin sunitinibe eşdeğer olduğunu kanıtlamıştır. Genel etkililik bulguları Tablo 5'te özetlenmektedir.

Tablo 5. 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)	1,047 (0,898, 1,22)
Genel Sağkalım			
Medyan (ay) (%95 GA)	28,3 (26, 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 yönlü)			

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 olmamış (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 (indiferansiye pleomorfik sarkom (UPS) olarak da bilinir), enflamatuvar MFH), leiomyosarkom, malign glomus tümörleri, iskelet kasları (pleomorfik ve alveolar rabdomiosarkom), vasküler (epitelioid hemanjioendotelyoma, 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) farklılaşmamış (indiferansiye) yumuşak doku sarkomları ve diğer sarkom tipleri (uygun olmayan listesine dahil edilmeyen).

Aşağıdaki tümör tiplerinin uygun olmadığı değerlendirilmiştir:

Adipositik sarkom (tüm alt tipleri), 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 preliminer faz II çalışmada (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 tekrarlama.

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

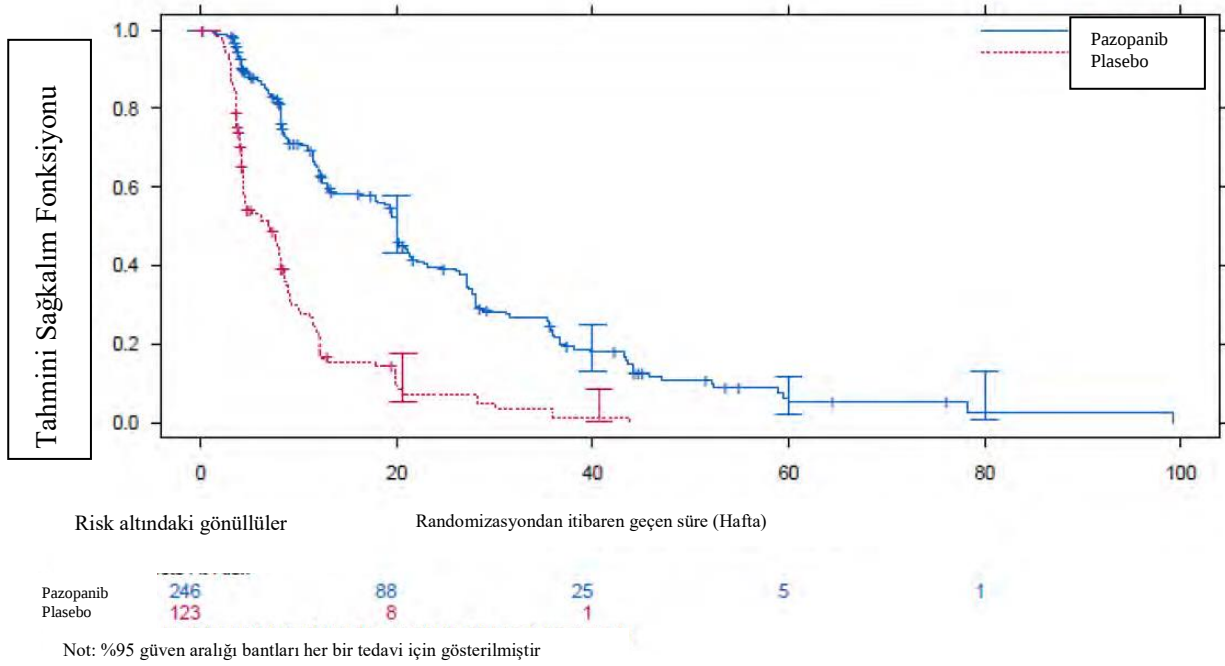
Tablo 6. Bağımsız değerlendirme ile STS'de genel etkililik bulguları (VEG110727)

Sonlanma noktaları/ çalışma popülasyonu	Pazopanib	Plasebo	HR (%95 GA)	P değeri (çift taraflı)
PFS				
Genel ITT				
Medyan (ay)	N=246 20	N=123 7	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Leiomyosarkom				
Medyan (ay)	N=109 20,1	N=49 8,1	0,37 (0,23, 0,6)	<0,001

Sonlanma noktaları/ çalışma popülasyonu	Pazopanib	Plasebo	HR (%95 GA)	P değeri (çift taraflı)
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, 0,6)	<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) Yanıt süresi Medyan (hafta) (%95 GA)	4 (2,3, 7,9) 38,9 (16,7, 40)	0 (0, 3)		
HR = Tehlike 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.				

Plasebo kolu ile karşılaştırıldığında pazopanib kolunda, araştırmacı değerlendirmesine dayalı olarak PFS’de benzer bir iyileşme gözlenmiştir (genel ITT popülasyonunda HR: 0,39; %95 GA, 0,3 ila 0,52, p <0,001).

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

Pazopanib ile ilgili bir Faz I çalışma (ADV0815), çeşitli tekrarlayan veya dirençli katı tümörleri olan 44 pediyatrik hastada yürütülmüştür. Birincil amaç, çocuklarda pazopanibin maksimum tolere edilen dozu (MTD), güvenlik profilini ve farmakokinetik özelliklerini araştırmak olmuştur. Bu çalışmada medyan maruz kalma süresi 3 aydır (1-23 ay).

Rabdomiyosarkom (N= 12), rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu (N= 11), Ewing sarkomu/pPNET (N= 10), osteosarkom (N= 10), nöroblastom (N= 8) ve hepatoblastom (N= 6) dahil olmak üzere refrakter solid tümörü olan 57 pediyatrik hastada pazopanib ile ilgili bir Faz II çalışma (PZP034X2203) yürütülmüştür. Çalışma, pazopanibin 1 ila <18 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda terapötik aktivitesini belirlemek için yapılan tek ajanlı, kontrolsüz, açık etiketli bir çalışmadır. Pazopanib tablet olarak günlük 450 mg/m²/doz dozunda veya oral süspansiyon olarak 225 mg/m²/doz olarak uygulanmıştır. İzin verilen maksimum günlük doz, tablet için 800 mg ve oral süspansiyon için 400 mg'dır. Medyan maruz kalma süresi 1,8 aydır (1 gün-29 ay).

Bu çalışmanın sonuçları, ilgili pediyatrik popülasyonda herhangi bir anlamlı anti-tümör aktivitesi göstermemiştir. Bu nedenle pazopanib, pediyatrik popülasyonda bu tümörlerin tedavisi için önerilmemektedir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı, böbrek ve renal pelvis karsinomunun (nefroblastom, nefroblastomatozis, berrak hücreli sarkom, mezoblastik nefrom, renal medüller karsinom ve böbreğin rabdoid tümörü hariç) tedavisinde pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında pazopanib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan vazgeçmiştir (pediatrik kullanım hakkında 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 ila 11,9 saat aralığında) yaklaşık 19 ± 13 mikrogram/mL'lik maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve yaklaşık 650 ± 500 mikrogram.saat/mL'lik $EAA_{0-\infty}$ elde edilmiştir. Günlük dozlama EAA_{0-T} 'da 1,23- ila 4 kat artışa neden olur.

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, $EAA_{(0-72)}$ 'yı %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* bağlanması %99'dan yüksek olup, 10-100 mikrogram/mL üzerindeki aralıkta konsantrasyona bağlı değildir. *In vitro* çalışmalar pazopanibin P-gp ve BCRP için bir substrat olduğunu düşündürmektedir.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar pazopanib metabolizmasına esas olarak 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 esas olarak 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/dk ila 150 mL/dk aralığında değişen gönüllülerden elde edilen veriler) böbrek yetmezliğinin pazopanib farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olması beklenmemektedir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında olan hastalarda, bu hasta popülasyonunda pazopanib ile deneyim bulunmadığı için 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 NÜS'e 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 5). 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 x ila 3 x NÜS 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 5). 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'tir. Azalan maruziyete ve sınırlı hepatik rezerve dayalı olarak pazopanib, şiddetli karaciğer bozukluğu (ALT değeri fark etmeksizin toplam bilirubin düzeyinin > 3 X NÜS olması) olan hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Tablo 7. 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 (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				

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda pazopanib 225 mg/m² (oral süspansiyon olarak) uygulandığında, farmakokinetik parametreler (C_{maks}, T_{maks} ve EAA), 800 mg pazopanib ile tedavi edilen erişkin hastalarda daha önce bildirilenlere benzer bulunmuştur. Sonuçlar, çocuklar ve erişkinler arasında vücut yüzey alanı ile normalize edilen pazopanib klirensinde belirgin bir fark olmadığını göstermiştir.

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 gözlenen değerler altındaki plazma maruziyet düzeylerinde meydana gelmiştir. Diğer gözlenmiş 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'sının 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 mortaliteye ve böbrek, akciğer, karaciğer ve kalpte anormal organ büyümesi/matürasyonuna neden olmuştur. Süten kesilme dönemi sonrasındaki sıçanlara doğumdan sonraki 21. günden başlanarak doğumdan sonraki 62. güne kadar dozlama yapıldığında toksikolojik bulgular, karşılaştırılabilir maruziyetlerde yetişkin sıçanlardakiler ile benzer olmuştur. Pediyatrik hastalar, erişkin hastalara kıyasla kemik ve diş etkileri açısından daha yüksek risk altındadır zira büyüme baskılanması (daha kısa uzuvlar), kırılğan kemikler ve dişlerin yeniden modellenmesi dahil bu

değişiklikler ≥ 10 mg/kg/gün dozlarında (erişkin insanlarda EAA'nın klinik maruziyetin yaklaşık 0,1-0,2 katına eşit) juvenil sıçanlarda görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Üreme, fertilite ve teratojenik etkiler

Pazopanib sıçanlara ve tavşanlara, insan maruziyetinden > 300 kat daha düşük maruziyetlerde (EAA'ya göre) uygulandığında embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler dişilerde azalan fertilite, artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı, erken rezorpsiyon, embriyoletalite, ölümcül düzeyde azalan vücut ağırlığı ve kardiyovasküler malformasyonu içermiştir. Ayrıca, kemirgenlerde azalan korpora lutea, kistlerde artış ve over atrofisi gözlenmiştir. Bir erkek sıçan fertilite çalışmasında çiftleşme ya da fertilite 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 sıçanlarda *in vivo* mikronükleus testi) genetik hasara neden olmamıştır. Bitmiş üründe de düşük miktarlarda bulunan, pazopanib üretiminde bir ara ürün Ames testinde mutajenik bulunmamıştır fakat fare lenfoma ve *in vivo* fare mikronükleus testinde genotoksik olduğu görülmüştür.

Karsinojenisite

Pazopanib ile yürütülen iki yıllık karsinojenisite çalışmalarında farelerde karaciğer adenomları ve sıçanlarda duodenal adenokarsinomların sayısında artış olduğu belirlenmiştir. Kemirgenlere özgü patojeneze ve bu bulguların mekanizmasına dayanarak, bunların pazopanib alan hastalarda daha yüksek bir karsinojenik risk oluşturduğu düşünülmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz, Tip 102

Sodyum nişasta glikolat, Tip A

Povidon, K30

Magnezyum stearat

Tablet kaplaması:

Opadry Pink® YS-1-14762-A

Titanyum dioksit (E171)

Hipromelloz 2910 (6 cps)

Hipromelloz 2910 (3 cps)

Makrogol

Polisorbat 80

Demir oksit kırmızısı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü:

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak PVC/Aklar ve alüminyum folyo blister ambalaj malzemeleri kullanılmıştır. Blisterler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde 30 adet tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah.

Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Faks: 0212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2021/500

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ