

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Votrient 200 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg pazopaniba (pazopanib) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Kapsulas formas sārta apvalkota tablete ar iespaidumu GS JT vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Nieru šūnu karcinoma (RCC)

Votrient ir indicēts progresējošas nieru šūnu karcinomas (*renal cell carcinoma; RCC*) pirmās izvēles terapijai pieaugušajiem un pacientiem, kas progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš saņēmuši citokīnu terapiju.

#### Mīksto audu sarkoma (STS)

Votrient indicēts noteiktu progresējošas mīksto audu sarkomas (*soft tissue sarcoma; STS*) apakštipu ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai vai kuriem slimība progresējusi 12 mēnešu laikā pēc (neo)adjuvantas terapijas.

Efektivitāte un drošība pierādīta tikai noteiktu STS histoloģisko audzēja apakštipu gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Votrient drīkst sākt vienīgi ārsts, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

#### Devas

#### Pieaugušie

Ieteicamā pazopaniba deva RCC vai STS ārstēšanai ir 800 mg vienreiz dienā.

#### Devas pielāgošana

Deva jāpielāgo, to pakāpeniski palielinot pa 200 mg, ņemot vērā zāļu panesamību konkrētam pacientam, lai novērstu blakusparādības. Pazopaniba deva nedrīkst pārsniegt 800 mg.

### Pediatriskā populācija

Pazopanību nedrīkst lietot bērniem jaunākiem par 2 gadiem drošības apsvērumu, kas saistīti ar orgānu augšanu un nobriešanu, dēļ (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Pazopanība drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

### Gados vecāki cilvēki

Informācija par pazopanība lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota. Kopumā RCC pētījumos klīniski nozīmīgas pazopanība drošības īpašību atšķirības vismaz 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem nenovēroja. Klīniskā pieredze neliecina, ka būtu kādas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pacientiem, bet nevar izslēgt dažu gados vecāku cilvēku lielāku jutību.

### Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumiem nav raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz pazopanība farmakokinētiku, jo pazopanība un tā metabolīti caur nierēm izdalās nelielā daudzumā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pārsniedz 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min, ieteicams ievērot piesardzību, jo nav pieredzes par pazopanība lietošanu šīs grupas pacientiem.

### Aknu darbības traucējumi

Dozēšanas ieteikumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pamatojas uz pazopanība farmakokinētikas pētījumiem, kas veikti pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pazopanība jālieto piesardzīgi un rūpīgi kontrolējot panesamību. Pacientiem ar vieglām novirzēm aknu testu rezultātos (definētas kā normāls bilirubīna līmenis un alanīnaminotransferāzes (AlAT) jebkādas pakāpes paaugstināšanās vai arī bilirubīna paaugstināšanās (> 35% tiešais), līdz pat 1,5 x pārsniedzot augšējo normas robežu (ANR), neatkarīgi no AlAT vērtības) ieteicamā deva ir 800 mg pazopanība vienreiz dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > 1,5 x līdz 3 x ANR, neatkarīgi no AlAT vērtības) ieteicams lietot mazāku pazopanība devu - 200 mg vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pazopanība nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējā bilirubīna paaugstināšanās > 3 x ANR, neatkarīgi no AlAT vērtības).

### Lietošanas veids

Pazopanību nedrīkst lietot kopā ar uzturu, tas jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc maltītes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Votrient apvalkotās tabletes jālieto veselas, uzdzerot ūdeni, tās nedrīkst salauzt vai sasmalcināt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

## **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### Ietekme uz aknām

Lietojot pazopanību, ziņots par aknu mazspējas gadījumiem (arī ar letālu iznākumu). Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pazopanību jālieto piesardzīgi un veicot stingru uzraudzību. Pacienti ar vieglām novirzēm aknu testu rezultātos (normāls bilirubīna līmenis un AlAT jebkādas pakāpes paaugstināšanās, vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās līdz  $1,5 \times \text{ANR}$ , neatkarīgi no AlAT vērtības) ieteicamā deva ir 800 mg pazopanība vienreiz dienā. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmeņa paaugstināšanās  $> 1,5$  līdz  $3 \times \text{ANR}$ , neatkarīgi no AlAT vērtības) ieteicams lietot mazāku pazopanība devu - 200 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pazopanību nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās  $> 3 \times \text{ANR}$ , neatkarīgi no AlAT vērtības) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem, lietojot 200 mg devu, iedarbība ir ievērojami samazināta, kaut arī ļoti mainīga; iedarbības rādītāji nav pietiekami, lai panāktu klīniski būtisku iedarbību.

Pazopanība klīniskos pētījumos novērota seruma transamināžu (AlAT, AsAT) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu ziņots par izolētu AlAT un AsAT līmeņa paaugstināšanos, bez vienlaicīgas sārmainās fosfatāzes vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

Seruma aknu funkcionālo rādītāju analīzes jāveic pirms ārstēšanas sākšanas ar pazopanību un 3., 5., 7. un 9. nedēļā. Pēc tam jākontrolē 3. un 4. mēnesī, kā arī atbilstoši klīniskām indikācijām. Pēc 4. mēneša jāturpina periodiska kontrole.

- Pacienti, kuriem konstatēta izolēta transamināžu līmeņa paaugstināšanās  $\leq 8 \times$  virs augšējās normas robežas (ANR), var turpināt lietot pazopanību, reizi nedēļā kontrolējot aknu darbību, līdz transamināžu līmenis sasniedz 1. pakāpi vai atjaunojas sākotnējā līmenī.
- Pacienti, kuriem transamināžu līmenis ir  $> 8 \times \text{ANR}$ , pazopanība lietošana jāpārtrauc, līdz līmenis sasniedz 1. pakāpi vai atjaunojas sākotnējā līmenī. Ja tiek uzskatīts, ka pazopanība terapijas atsākšanas iespējamais ieguvums attaisno hepatotoksicitātes risku, tad pazopanība lietošana jāatsāk ar samazinātu devu un 8 nedēļas reizi nedēļā jānosaka seruma aknu funkcionālie rādītāji (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pēc pazopanība lietošanas atsākšanas transamināžu līmenis atkal paaugstinās  $3 \times \text{ANR}$ , pazopanība lietošana ir jāpārtrauc.
- Ja transamināžu līmenis  $> 3 \times \text{ANR}$  paaugstinās vienlaikus ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos  $> 2 \times \text{ANR}$ , jānosaka bilirubīna frakcijas. Ja tiešais (konjugētais) bilirubīns veido  $> 35\%$  no kopējā bilirubīna, pazopanība lietošana jāpārtrauc.

Pazopanība un simvastatīna vienlaicīga lietošana palielina AlAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu), un tās gadījumā jāievēro piesardzība un jānodrošina rūpīga uzraudzība.

### Hipertensija

Pazopanība klīniskajos pētījumos ir novēroti hipertensijas gadījumi, ieskaitot pirmreizēji diagnosticētas paaugstināta asinsspiediena simptomātiskas epizodes (hipertensīvu krīzi). Pirms ārstēšanas sākšanas ar pazopanību asinsspiedienam ir jābūt labi kontrolētam. Lai nodrošinātu asinsspiediena kontroli, uzreiz pēc ārstēšanas uzsākšanas (ne vēlāk kā vienu nedēļu pēc pazopanība lietošanas sākšanas) un arī pēc tam bieži jāpārbauda, vai pacientam

nav hipertensijas. Asinsspiediena paaugstināšanās (sistoliskais asinsspiediens  $\geq 150$  vai diastoliskais asinsspiediens  $\geq 100$  mm Hg) radās agrīni terapijas gaitā (aptuveni 40% gadījumu radās līdz devītajai ārstēšanas dienai un aptuveni 90% gadījumu radās pirmo 18 nedēļu laikā). Asinsspiediens jākontrolē un nekavējoties jāpazemina, izmantojot antihipertensīvos līdzekļus apvienojumā ar pazopaniba devas korekciju (lietošanas pārtraukšana un atsākšana mazākā devā, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu) (skatīt 4.2 un 4.8. apakšpunktu). Ja ir pierādījumi par pastāvīgi paaugstinātu asinsspiedienu (140/90 mm Hg) vai arteriālā hipertensija ir smaga un saglabājas, neraugoties uz antihipertensīvo terapiju un pazopaniba devas samazināšanu, terapija ar pazopanību ir jāpārtrauc.

#### Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms/atgriezenisks mugurējas leikoencefalopātijas sindroms

Saistībā ar pazopaniba lietošanu ir ziņots par mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES*)/atgriezenisku mugurējas leikoencefalopātijas sindromu (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS*). PRES/RPLS var izpausties ar galvassāpēm, hipertensiju, krampju lēkmēm, letarģiju, apjukumu, aklumu un citiem redzes un neiroloģiskiem traucējumiem, kā arī izraisīt nāvi. Pacientiem, kuriem rodas PRES/RPLS, pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar pazopanību.

#### Sirdsdarbības traucējumi/sirds mazspēja

Pacientiem, kuriem jau ir sirdsdarbības traucējumi, pirms terapijas uzsākšanas jānovērtē pazopaniba lietošanas risks un guvumi. Pazopaniba drošība un farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagu vai smagu sirds mazspēju, kā arī tiem, kuriem KKIF ir zem normas, nav pētīta.

Pazopaniba klīniskajos pētījumos bijuši tādi sirdsdarbības traucējumu gadījumi kā sastrēguma sirds mazspēja un samazināta kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Par sastrēguma sirds mazspēju ziņoja 2 no 382 pētāmajām personām (0,5 %) STS populācijā. KKIF samazināšanos pētāmajām personām, kurām tā tika noteikta pēc pētījuma sākuma, atklāja 11 % (15/140) pazopaniba grupā, salīdzinot ar 3 % (1/39) placebo grupā.

*Riska faktori:* trīspadsmit no 15 pētāmajām personām STS III fāzes pētījuma pazopaniba grupā vienlaikus bija hipertensija, kas varēja pastiprināt sirdsdarbības traucējumus riskam pakļautiem pacientiem, palielinot sirds pēcslodzi. 99 % pacientu (243/246), kas tika iekļauti STS III fāzes pētījumā, to vidū 15 pētāmās personas, saņēma antraciklīnu. Iepriekšēja ārstēšana ar antraciklīnu var būt sirdsdarbības traucējumu riska faktors.

*Iznākums:* četras no 15 pētāmajām personām pilnībā izveseļojās (5 % apmērā no sākotnējā stāvokļa) un piecas personas izveseļojās daļēji (normas robežās, bet > 5 % zem sākotnējā līmeņa). Viena pētāmā persona neizveseļojās, un par pārējām piecām pētāmajām personām novērošanas dati nebija pieejami.

*Ārstēšana:* pacientiem ar nozīmīgi samazinātu KKIF pazopaniba lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana jāapvieno ar hipertensijas ārstēšanu (ja tāda ir, skatīt brīdinājumu par hipertensiju iepriekšējā sadaļā) atbilstoši klīniskām indikācijām. Uzmanīgi jākontrolē, vai pacientiem nerodas sastrēguma sirds mazspējas klīniskie simptomi. Pacientiem, kuriem ir sirdsdarbības traucējumu risks, ieteicams sākotnēji un vēlāk periodiski noteikt KKIF.

#### QT pagarināšanās un Torsade de Pointes

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novēroti QT pagarināšanās un *Torsade de Pointes* gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskus līdzekļus vai citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu, un tiem, kuriem ir attiecīga sirds slimība. Lietojot pazopanību, ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu ārstēšanas sākumā un periodiski pēc tam, kā arī uzturēt elektrolītu (piemēram, kalcija, magnija, kālija) līmeni normas robežās.

#### Arteriālas trombozes gadījumi

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novērots miokarda infarkts, išēmisks insults un pārejošas išēmijas lēkmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir paaugstināts šādu traucējumu risks. Lēmums par ārstēšanu jāpieņem, pamatojoties uz ieguvuma/riska vērtējumu konkrētam pacientam.

#### Venozas trombembolijas gadījumi

Pazopaniba klīniskajos pētījumos bijuši venozas trombembolijas gadījumi, arī vēnu tromboze un plaušu embolija ar letālu iznākumu. Traucējumi atklāti gan RCC, gan STS pētījumos, taču sastopamība STS populācijā (5 %) bija lielāka nekā RCC populācijā (2 %).

#### Trombotiska mikroangiopātija

Klīniskos pazopaniba monoterapijas, kombinācijas ar bevacizumabu un kombinācijas ar toptekānu pētījumos ziņots par trombotisku mikroangiopātiju (TMA) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas TMA, pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar pazopanību. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas novērota TMA izzušana. Pazopanibs nav indicēts lietošanai kombinācijā ar citiem līdzekļiem.

#### Hemorāģiski traucējumi

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novēroti hemorāģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanību nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir asins spļaušana, galvas smadzeņu vai klīniski nozīmīga kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar nozīmīgu asiņošanas risku.

#### Kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistula

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novēroti kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumi un fistulas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas rašanās risks.

#### Brūču dzīšana

Oficiāli pētījumi par pazopaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF*) inhibitori var kavēt brūču dzīšanu, tādēļ ārstēšana ar pazopanību jāpārtrauc vismaz 7 dienas pirms plānveida operācijas. Lēmums atsākt pazopaniba lietošanu pēc operācijas jāpieņem, klīniski novērtējot, vai brūce ir pietiekami labi sadzijusi. Pazopaniba lietošana jāpārtrauc pacientiem ar pēcoperācijas brūces atvēršanos.

#### Hipotireoze

Pazopaniba klīniskos pētījumos novēroti hipotireozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms pazopaniba terapijas uzsākšanas ieteicams veikt vairogdziedzera darbības analīzes, un pacienti ar hipotireozi jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei. Visi pacienti rūpīgi jānovēro, vai ārstēšanas laikā ar pazopanibu nerodas vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmes un simptomi. Periodiski jāveic vairogdziedzera darbības laboratoriskas pārbaudes un jārikojas atbilstoši standarta medicīniskai praksei.

### Proteinūrija

Pazopaniba klīniskajos pētījumos ziņots par proteinūrijas gadījumiem. Ieteicams veikt urīna analīzi pirms terapijas sākšanas un periodiski ārstēšanas laikā. Pacienti jānovēro, lai konstatētu iespējamu proteinūrijas pastiprināšanos. Pazopaniba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas 4. pakāpes proteinūrija.

### Pneimotorakss

Pazopaniba klīniskajos pētījumos progresējošas mīksto audu sarkomas gadījumā bijuši pneimotoraksa gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri tiek ārstēti ar pazopanibu, rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu, vai nerodas pneimotoraksa pazīmes un simptomi.

### Pediātriskā populācija

Pazopaniba darbības mehānisma dēļ grauzējiem var būt stipri traucēta orgānu augšana un nobriešana agrīnā postnatālās attīstības stadijā (skatīt 5.3. apakšpunktu), tāpēc pazopanibu nevajadzētu lietot pediātriskiem pacientiem jaunākiem par 2 gadiem.

### Infekcijas

Ir ziņots par smagu infekciju gadījumiem (ar vai bez neitropēnijas), dažos gadījumos ar letālu iznākumu.

### Kombinācija ar citiem sistēmiskajiem pretvēža līdzekļiem

Klīniskie pētījumi, kuros pazopanibu lietoja kombinācijā ar pemetreksedu (nesīkšūnu plaušu vēža (NSCLC) gadījumā) vai lapatinibu (dzemdes kakla vēža gadījumā), tika priekšlaikus pārtraukti, jo bija bažas par palielinātu toksicitāti un/vai mirstību; šīm shēmām nav noteiktas drošas un efektīvas kombinētās devas.

### Grūtniecība

Preklīniskos pētījumos dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja pazopanibu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar pazopanibu, viņai jāizskaidro risks, kādam var būt pakļauts auglis. Reproductīvā vecuma sievietēm jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas laikā ar pazopanibu (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### Mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgiem CYP3A4, P-glikoproteīna (P-gp) vai krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*; *BCRP*) inhibitoriem, jo pastāv pastiprinātas pazopaniba iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvi vienlaikus lietojamie līdzekļi, kas nedomāc vai minimāli nomāc CYP3A4, P-gp vai BCRP.

Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar CYP3A4 induktoriem, jo pastāv samazinātas pazopaniba iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ārstējot ar ketokonazolu, novēroti hiperglikēmijas gadījumi.

Pazopanibs vienlaikus ar uridīna difosfātglikuronoziltransferāzes 1A1 (UGT1A1) substrātiem (piemēram, irinotekānu) jālieto piesardzīgi, jo pazopanibs ir UGT1A1 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar pazopanību jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Citu zāļu ietekme uz pazopanību

*In vitro* pētījumi liecināja, ka pazopaniba oksidatīvo metabolismu cilvēka aknu mikrosomās īsteno galvenokārt CYP3A4, nedaudz piedaloties CYP1A2 un CYP2C8. Tādēļ CYP3A4 inhibitori un induktori var izmainīt pazopaniba metabolismu.

##### *CYP3A4, P-gp, BCRP inhibitori*

Pazopanibs ir CYP3A4, P-gp un BCRP substrāts.

Lietojot pazopanību (400 mg reizi dienā) vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 un P gp inhibitoru – ketokonazolu (400 mg reizi dienā) – 5 dienas pēc kārtas, vidējais pazopaniba  $AUC_{(0-24)}$  un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi 66 % un 45 %, salīdzinot ar tikai pazopaniba lietošanu (400 mg reizi dienā 7 dienas). Pazopaniba  $C_{max}$  (vidēji robežās no 27,5 līdz 58,1  $\mu\text{g/ml}$ ) un  $AUC_{(0-24)}$  (vidēji robežās no 48,7 līdz 1040  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) farmakokinētikas parametru salīdzinājums pēc tikai pazopaniba 800 mg lietošanas un pēc pazopaniba 400 mg plus ketokonazola 400 mg lietošanas (vidējais  $C_{max}$  59,2  $\mu\text{g/ml}$ , vidējais  $AUC_{(0-24)}$  1300  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ) parādīja, ka spēcīga CYP3A4 un P-gp inhibitora klātbūtnē devas samazināšana līdz 400 mg pazopaniba reizi dienā vairumam pacientu nodrošinās tādu pašu sistēmisko iedarbību kā pēc tikai 800 mg pazopaniba lietošanas reizi dienā. Tomēr dažiem pacientiem varētu būt lielāka pazopaniba sistēmiskā iedarbība nekā tā, kas novērota pēc tikai 800 mg pazopaniba lietošanas.

Lietojot pazopanību vienlaikus ar citiem spēcīgiem CYP3A4 grupas inhibitoriem (piemēram, itrakonazolu, klaritromicīnu, atazanaviru, indinaviru, nefazodonu, nelfinaviru, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicīnu, vorikonazolu), var palielināties pazopaniba koncentrācija. Greipfrūtu sula satur CYP3A4 inhibitoru un arī var palielināt pazopaniba koncentrāciju plazmā.

Lietojot 1500 mg lapatiniba (CYP3A4 un P-gp substrāts un vājš inhibitors, kā arī spēcīgs BCRP inhibitors) vienlaikus ar 800 mg pazopaniba, vidējais pazopaniba  $AUC_{(0-24)}$  un  $C_{max}$  palielinājās aptuveni par 50 - 60%, salīdzinot ar gadījumiem, kad lietoti tikai 800 mg pazopaniba. Iespējams, lapatiniba izraisītais P-gp un/vai BCRP nomākums veicināja pazopaniba iedarbības pastiprināšanos.

Lietojot pazopanību vienlaikus ar CYP3A4, P-gp un BCRP inhibitoru, piemēram, lapatinību, palielināsies pazopaniba koncentrācija plazmā. Lietojot vienlaikus ar spēcīgiem P-gp vai BCRP inhibitoriem, iespējamas pazopaniba iedarbības un izkļiedes pārmaiņas, tai skaitā izkļiedes pārmaiņas centrālajā nervu sistēmā (CNS).



Jāizvairās no pazopaniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nav pieejama medicīniski atbilstoša spēcīga CYP3A4 inhibitora alternatīva, vienlaicīgas lietošanas laikā pazopaniba deva jāsamazina līdz 400 mg dienā. Šādos gadījumos jāpievērš īpaša uzmanība blakusparādībām, un, ja novērotas iespējamās zāļu blakusparādības, var apsvērt turpmāku devas samazināšanu.

Jāizvairās no lietošanas kombinācijā ar spēcīgiem P-gp vai BCRP inhibitoriem vai ieteicams izvēlēties alternatīvu vienlaikus lietojamo līdzekli, kas neinhibē vai minimāli inhibē P-gp vai BCRP.

#### *CYP3A4, P-gp, BCRP induktori*

CYP3A4 induktori, piemēram, rifampīns, var pazemināt pazopaniba koncentrāciju plazmā. Lietojot pazopanību vienlaikus ar spēcīgiem P-gp vai BCRP induktoriem, var mainīties pazopaniba iedarbība un izkliede, tai skaitā izkliede CNS. Ieteicams izvēlēties alternatīvu vienlaikus lietojamo līdzekli, kas neinducē vai minimāli inducē enzīmu vai transportvielu.

#### *Pazopaniba ietekme uz citām zālēm*

*In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām konstatēts, ka pazopanibs nomāc CYP enzīmus 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2E1. *In vitro* cilvēka PXR testā pierādīta spēja inducēt cilvēka CYP3A4. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot 800 mg pazopaniba vienreiz dienā, pierādīts, ka pazopanibam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz kofeīna (CYP1A2 testsubstrāta), varfarīna (CYP2C9 testsubstrāta) vai omeprazola (CYP2C19 testsubstrāta) farmakokinētiku vēža slimniekiem. Pazopanibs izraisīja midazolāma (CYP3A4 testsubstrāta) vidējā AUC un  $C_{max}$  palielināšanos par aptuveni 30% un deksstrometorfāna un deksstofāna attiecības urīnā palielināšanos par 33 – 64% pēc deksstrometorfāna (CYP2D6 testsubstrāta) perorālas lietošanas. Lietojot vienlaikus 800 mg pazopaniba vienreiz dienā un 80 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela (CYP3A4 un CYP2C8 substrāts) vienreiz nedēļā, paklitaksela AUC un  $C_{max}$  palielinājās vidēji par attiecīgi 25% un 31%.

Ņemot vērā *in vitro* noteiktās IC<sub>50</sub> un *in vivo* noteiktās plazmas  $C_{max}$  vērtības, pazopaniba metabolīti GSK1268992 un GSK1268997 var veicināt kopējo pazopaniba nomācošo iedarbību pret BCRP. Turklāt nevar izslēgt iespēju, ka pazopanibs kuņģa-zarnu traktā inhibē BCRP un P-gp. Pazopanibs vienlaikus ar citiem perorāli lietojamiem BCRP un P-gp substrātiem jālieto piesardzīgi.

*In vitro* pazopanibs nomāca cilvēka organisko anjonu transporta polipeptīdu (*organic anion transporting polypeptide; OATP1B1*). Iespējams, ka pazopanibs ietekmēs OATP1B1 substrātu, piemēram, stafīnu, farmakokinētiku (skatīt „Pazopaniba un simvastatīna vienlaicīgas lietošanas radītā ietekme” zemāk).

Pazopanibs *in vitro* ir enzīma uridīna difosfoglikuronoziltransferāzes 1A1 (UGT1A1) inhibitors. Irinotekāna aktīvais metabolīts SN-38 ir OATP1B1 un UGT1A1 substrāts. Vienlaicīga 400 mg pazopaniba lietošana reizi dienā kopā ar 250 mg/m<sup>2</sup> cetuksimaba un 150 mg/m<sup>2</sup> irinotekāna izraisīja SN-38 kopējās sistēmiskās iedarbības palielināšanos par aptuveni 20%. Pazopanibam var būt lielāka ietekme uz SN-38 sadalījumu indivīdiem, kuriem ir UGT1A1\*28 polimorfisms, nekā indivīdiem ar savvaļas tipa alēli. Tomēr UGT1A1 genotips ne vienmēr noteica pazopaniba ietekmi uz SN-38 sadalījumu. Lietojot pazopanību kopā ar UGT1A1 substrātiem, jāievēro piesardzība.

### Pazopaniba un simvastatīna vienlaicīgas lietošanas radītā ietekme

Pazopaniba un simvastatīna vienlaicīga lietošana palielina paaugstināta ALAT līmeņa sastopamību. Pazopaniba klīnisko pētījumu metaanalīzes apvienotie dati liecina, ka ALAT vērtību  $> 3 \times$  ANR (augšējā normas robeža) novēroja 126 no 895 pacientiem (14%), kuri nelietoja statīnus, un 11 no 41 pacienta (27%), kuri vienlaikus lietoja simvastatīnu ( $p = 0,038$ ). Ja pacientam, kurš vienlaikus saņem simvastatīnu, paaugstinās ALAT līmenis, sekojiet vadlīnijām par pazopaniba devām un pārtrauciet simvastatīna lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turklāt pazopanibs un citi statīni vienlaicīgi jālieto ievērojot piesardzību, jo nav pieejams pietiekami daudz datu, lai novērtētu to ietekmi uz ALAT līmeni. Nevar izslēgt, ka pazopanibs ietekmēs citu statīnu (piem., atorvastatīna, fluvastatīna, pravastatīna, rosuvastatīna) farmakokinētiku.

### Uztura ietekme uz pazopanību

Lietojot pazopanību treknas maltītes vai maltītes ar pazeminātu tauku saturu laikā, AUC un  $C_{\max}$  palielinās aptuveni 2 reizes. Tādēļ pazopanibs jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes.

### Zāles, kas paaugstina kuņģa pH

Pazopaniba un esomeprazola vienlaicīga lietošana aptuveni par 40 % samazina pazopaniba biopieejamību (AUC un  $C_{\max}$ ); jāizvairās no pazopaniba lietošanas vienlaikus ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH. Ja medicīnisku apsvērumu dēļ vienlaikus jālieto protonu sūkņa inhibitori (PSI), pazopaniba devu ieteicams lietot atsevišķi no ēdiena uzņemšanas vienreiz dienā vakarā, kopā ar PSI. Ja medicīnisku apsvērumu dēļ vienlaikus ir jālieto H<sub>2</sub> receptoru antagonists, pazopanibs jālieto atsevišķi no ēdiena uzņemšanas vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc H<sub>2</sub> receptoru antagonista devas lietošanas. Pazopanibs jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc īsas darbības antacīdu lietošanas. Ieteikumi par gadījumiem, kad vienlaikus tiek lietoti PSI vai H<sub>2</sub> receptoru antagonisti, ir balstīti uz fizioloģiskiem apsvērumiem.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par pazopaniba lietošanu grūtniecēm. Pētījumos dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Pazopanību nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietei klīniskā stāvokļa dēļ nepieciešama ārstēšana ar pazopanību. Ja pazopanību lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar pazopanību, viņai jāizskaidro risks, kādam var būt pakļauts auglis.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas līdzekli un izvairīties no grūtniecības ārstēšanas laikā ar pazopanību.

### Barošana ar krūti

Pazopaniba lietošanas drošība zīdīšanas laikā nav noteikta. Nav zināms, vai pazopanibs izdalās mātes pienā cilvēkiem. Datu par pazopaniba izdalīšanos ar mātes pienu dzīvniekiem nav. Nevar izslēgt risku zīdāinim. Ārstēšanas laikā ar pazopanību bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

## Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka ārstēšana ar pazopanību var ietekmēt vīriešu un sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vērtējot pazopanība farmakoloģiju, nelabvēlīga ietekme uz šīm darbībām nav paredzama. Vērtējot pacienta spēju veikt uzdevumus, kuriem nepieciešamas spriešanas spējas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un pazopanība blakusparādību spektrs. Pacienti jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, ja viņi jūt reiboni, vājumu vai ir noguruši.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošības profila kopsavilkums

Apvienotie RCC pivotālā pētījuma (VEG105192, n = 290), pētījuma pagarinājuma (VEG107769, n = 71), atbalstoša II fāzes pētījuma (VEG102616, n = 225) un randomizēta, atklāta, paralēlu grupu III fāzes līdzvērtīguma pētījuma (VEG108844, n = 557) dati tika vērtēti, veicot vispārējo pazopanība drošības un panesamības novērtējumu (kopā n = 1149) pacientiem ar RCC (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Apvienotie STS pivotālā pētījuma (VEG110727, n = 369) un atbalstoša II fāzes pētījuma (VEG20002, n=142) dati tika vērtēti, veicot vispārējo pazopanība drošības un panesamības novērtējumu (kopējā drošuma populācija n = 382) pētāmajām personām ar STS (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nozīmīgākās nopietnās RCC vai STS pētījumos atklātās blakusparādības bija pārejoša išēmijas lēkme, išēmisks insults, miokarda išēmija, miokarda un galvas smadzeņu infarkts, sirds funkcijas traucējumi, kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistula, QT pagarināšanās un plaušu, kuņģa-zarnu trakta un galvas smadzeņu asiņošana; par visām šīm blakusparādībām ziņots < 1% ārstēto pacientu. Citas nozīmīgas smagas blakusparādības, kas atklātas STS pētījumos, bija venoza trombembolija, kreisā kambara funkcijas traucējumi un pneimotorakss.

Letāli gadījumi, kurus uzskatīja par iespējami saistītiem ar pazopanība lietošanu, ietvēra kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, plaušu asiņošanu/asins spļaušanu, aknu funkciju traucējumus, zarnu perforāciju un išēmisku insultu.

Biežākās jebkādas smaguma pakāpes blakusparādības (radušās vismaz 10% pacientu) RCC un STS pētījumos: caureja, matu krāsas pārmaiņas, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvi izsitumi, hipertensija, slikta dūša, galvassāpes, nespēks, anoreksija, vemšana, garšas sajūtas pārmaiņas, stomatīts, ķermeņa masas samazināšanās, sāpes, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis.

Tālāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un smaguma pakāpei norādītas visas jebkādas pakāpes ar ārstēšanu saistītās blakusparādības, par kurām ziņots RCC un STS pētāmajām personām vai pēcreģistrācijas periodā. Biežuma klasifikācijai izmantota šāda pieeja:

ļoti bieži  $\geq 1/10$ ;

bieži  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ;

retāk  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ;

reti  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ;

ļoti reti  $< 1/10\ 000$ ;

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Iedalīšana grupās veikta atbilstoši absolūtai sastopamībai, kas novērota klīniskos pētījumos. Tika novērtēti arī drošības un panesamības pēcreģistrācijas dati no visiem pazopaniba klīniskajiem pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem. Katrā orgānu sistēmu grupā blakusparādības ar vienādu sastopamības biežumu norādītas nopietnības samazinājuma secībā.

*Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulu veidā*

1. tabula. Ar ārstēšanu saistītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots RCC pētījumos (n = 1149) vai pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Infekcijas (ar neitropēniju vai bez tās)†	nav zināms	nav zināms	nav zināms
	Retāk	Smaganu infekcija	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Infekciozs peritonīts	1 (< 1 %)	0	0
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Audzēja izraisītas sāpes	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Bieži	Neitropēnija	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Bieži	Leikopēnija	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotireoze	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba <sup>c</sup>	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Bieži	Hipofosfatēmija	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Dehidratācija	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Retāk	Hipomagnēmija	10 (< 1 %)	0	0
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs	30 (3 %)	0	0
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Disgeizija <sup>c</sup>	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Ļoti bieži	Galvassāpes	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Bieži	Reibonis	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Letarģija	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Parestēzijas	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Perifērā sensorā neiropātija	17 (1 %)	0	0
	Retāk	Hipoestēzija	8 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Īslaicīga išēmijas lēkme	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Retāk	Miegainība	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Cerebrovaskulāri traucējumi	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Retāk	Išēmisks insults	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Skropstu krāsas pārmaiņas	4 (< 1 %)	0	0
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Bradikardija	6 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Miokarda infarkts	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)

Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
	Retāk	Sirds funkcijas traucējumi <sup>f</sup>	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Miokarda išēmija	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Karstuma viļņi	16 (1 %)	0	0
	Bieži	Venoza tromboembolija <sup>g</sup>	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Bieži	Pietvīkums	12 (1 %)	0	0
	Retāk	Hipertensīvā krīze	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Retāk	Asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Deguna asiņošana	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Disfonija	48 (4 %)	0	0
	Bieži	Aizdusa	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Hemoptīze	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Rinoreja	8 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Plaušu asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Pneimotorakss	1 (< 1 %)	0	0
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Ļoti bieži	Slikta dūša	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Ļoti bieži	Vemšana	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Ļoti bieži	Sāpes vēderā <sup>a</sup>	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Bieži	Stomatīts	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Bieži	Dispepsija	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Meteorisms	43 (4 %)	0	0
	Bieži	Vēdera apjoma palielināšanās	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Čūlas mutes dobumā	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Sausa mute	27 (2 %)	0	0
	Retāk	Pankreatīts	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Retāk	Asiņošana no taisnās zarnas	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Hematohezijs	6 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Melēna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Bieža vēdera izeja	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana no anālās atveres	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Resnās zarnas perforācija	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Mutes asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Retāk	Enterokutāna fistula	1 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Asins vemšana	1 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Hemoroīdu asiņošana	1 (< 1 %)	0	0	

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Biežums (visas pakāpes)</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Visas pakāpes n (%)</b>	<b>3. pakāpe n (%)</b>	<b>4. pakāpe n (%)</b>
	Retāk	Likumainās zarnas perforācija	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Retāk	Barības vada asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Retroperitoneāla asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Hiperbilirubinēmija	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Aknu darbības traucējumi	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Bieži	Hepatotoksicitāte	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Retāk	Dzelte	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Zāļu izraisīts aknu bojājums	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Aknu mazspēja	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ļoti bieži	Matu krāsas pārmaiņas	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Ļoti bieži	Plamāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Ļoti bieži	Alopēcija	130 (11 %)	0	0
	Ļoti bieži	Izsitumi	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Ādas hipopigmentācija	52 (5 %)	0	0
	Bieži	Sausa āda	50 (4 %)	0	0
	Bieži	Nieze	29 (3 %)	0	0
	Bieži	Eritēma	25 (2 %)	0	0
	Bieži	Ādas depigmentācija	20 (2 %)	0	0
	Bieži	Hiperhidroze	17 (1 %)	0	0
	Retāk	Nagu bojājumi	11 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Ādas lobīšanās	10 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Fotosensitivitātes reakcija	7 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Eritematozi izsitumi	6 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Ādas bojājumi	5 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Makulāri izsitumi	4 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Niezoši izsitumi	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Vezikulāri izsitumi	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Ģeneralizēta nieze	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Ģeneralizēti izsitumi	2 (< 1 %)	0	0
Retāk	Papulāri izsitumi	2 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Plantāra eritēma	1 (< 1 %)	0	0	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Bieži	Artralģija	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Bieži	Mialģija	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Muskuļu spazmas	25 (2 %)	0	0
	Retāk	Skeleta muskuļu sāpes	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Proteinūrija	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Retāk	Urīnceļu asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
<b>Reproduktīvās</b>	Retāk	Menorāģija	3 (< 1 %)	0	0

Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Asiņošana no maksts	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana no dzemdes	1 (< 1 %)	0	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Gļotādas iekaisums	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Bieži	Astēnija	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Tūska <sup>b</sup>	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Sāpes krūtīs	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Drebuļi	4 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Gļotādu bojājums	1 (< 1 %)	0	0
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts lipāzes līmenis	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Bieži	Samazināts leukocītu skaits <sup>d</sup>	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs	36 (3 %)	0	0
	Bieži	Paaugstināts amilāzes līmenis	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Bieži	Paaugstināts asinsspiediens	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Patoloģisks aknu funkcionālo testu rezultāts	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Retāk	Pazemināts glikozes līmenis asinīs	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Retāk	Elektrokardiogrammā	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0



Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
		pagarināts QT intervāls			
	Retāk	Paaugstināts transamināžu līmenis	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Patoloģisks vairogdziedzera funkcionālā testa rezultāts	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Paaugstināts diastoliskais asinsspiediens	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Paaugstināts sistoliskais asinsspiediens	1 (< 1 %)	0	0

† Ar ārstēšanu saistīta nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots pēcreģistrācijas periodā (spontāni ziņojumi un nopietni nevēlami notikumi no visiem pazopaniba klīniskiem pētījumiem).

Apvienoti šādi termini:

<sup>a</sup> sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejasdaļā;

<sup>b</sup> tūska, perifēra tūska, acu tūska, lokalizēta tūska un sejas tūska;

<sup>c</sup> disgeizija, ageizija un hipogeizija;

<sup>d</sup> samazināts leikocītu skaits, samazināts neitrofilo leikocītu skaits un samazināts leikocītu skaits;

<sup>e</sup> samazināta ēstgriba un anoreksija;

<sup>f</sup> sirdsdarbības traucējumi, kreisā kambara disfunkcija, sirds mazspēja un restriktīva kardiomiopātija;

<sup>g</sup> venoza trombembolija, dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tromboze.

2. tabula. Ar ārstēšanu saistītas blakusparādības, par kurām ziņots STS pētījumos (n = 382)

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Bieži	Smaganu infekcija	4 (1 %)	0	0
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	Ļoti bieži	Audzēja izraisītas sāpes	121 (32 %)	32 (8 %)	0
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi<sup>f</sup></b>	Ļoti bieži	Leikopēnija	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Ļoti bieži	Trombocitopēnija	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Ļoti bieži	Neitropēnija	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Reti	Trombotiska mikroangiopātija (arī trombotiska trombocitopēniska purpura un hemolītiski urēmiskais sindroms)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Hipotireoze	18 (5 %)	0	0
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Ļoti bieži	Hiperalbuminēmija <sup>f</sup>	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Dehidratācija	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Retāk	Hipomagnēmija	1 (< 1 %)	0	0
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Bieži	Bezmiags	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Disgeizija <sup>c</sup>	79 (21 %)	0	0
	Ļoti bieži	Galvassāpes	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Perifērā sensorā neiropātija	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Reibonis	15 (4 %)	0	0
	Retāk	Miegainība	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Parestēzija	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Galvas smadzeņu infarkts	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Acu bojājumi</b>	Bieži	Redzes miglošanās	15 (4 %)	0	0
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bieži	Sirds funkcijas traucējumi <sup>g</sup>	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Kreisā kambara funkcijas traucējumi	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Bradikardija	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Miokarda infarkts	1 (< 1 %)	0	0
<b>Asinsvadu</b>	Ļoti bieži	Hipertensija	152 (40 %)	26 (7 %)	0

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
<b>sistēmas traucējumi</b>			%)		
	Bieži	Venoza trombembolija <sup>d</sup>	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Bieži	Karstuma viļņi	12 (3 %)	0	0
	Bieži	Pietvīkums	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Bieži	Deguna asiņošana	22 (6 %)	0	0
	Bieži	Disfonija	20 (5 %)	0	0
	Bieži	Aizdusa	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Klepus	12 (3 %)	0	0
	Bieži	Pneimotorakss	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Žagas	4 (1 %)	0	0
	Bieži	Plaušu asiņošana	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Orofaringeālas sāpes	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Bronhu asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Rinoreja	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Hemoptīze	1 (< 1 %)	0	0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Ļoti bieži	Caureja	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Ļoti bieži	Slikta dūša	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Ļoti bieži	Vemšana	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Ļoti bieži	Sāpes vēderā <sup>a</sup>	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Ļoti bieži	Stomatīts	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Vēdera apjoma palielināšanās	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Bieži	Sausa mute	14 (4 %)	0	0
	Bieži	Dispepsija	12 (3 %)	0	0
	Bieži	Mutes asiņošana	5 (1 %)	0	0
	Bieži	Meteorisms	5 (1 %)	0	0
	Bieži	Asiņošana no anālās atveres	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana no taisnās zarnas	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Enterokutāna fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Kuņģa asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Melēna	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Barības vada asiņošana	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Retāk	Peritonīts	1 (< 1 %)	0	0
Retāk	Retroperitoneāla asiņošana	1 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
		asiņošana			
	Retāk	Līkumainās zarnas perforācija	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Retāk	Aknu darbības traucējumi	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ļoti bieži	Matu krāsas pārmaiņas	93 (24 %)	0	0
	Ļoti bieži	Ādas hipopigmentācija	80 (21 %)	0	0
	Ļoti bieži	Eksfoliatīvi izsitumi	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Alopēcija	30 (8 %)	0	0
	Bieži	Ādas bojājumi <sup>c</sup>	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Bieži	Sausa āda	21 (5 %)	0	0
	Bieži	Hiperhidroze	18 (5 %)	0	0
	Bieži	Nagu bojājumi	13 (3 %)	0	0
	Bieži	Nieze	11 (3 %)	0	0
	Bieži	Eritēma	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Ādas čūlas	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Izsitumi	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Papulozi izsitumi	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Fotosensitivitātes reakcijas	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Palmāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	2 (< 1 %)	0	0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Bieži	Skeleta-muskuļu sāpes	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Mialģija	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Muskuļu spazmas	8 (2 %)	0	0
	Retāk	Artralģija	2 (< 1 %)	0	0
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Retāk	Proteinūrija	2 (< 1 %)	0	0
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	Retāk	Asiņošana no maksts	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Menorāģija	1 (< 1 %)	0	0
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Ļoti bieži	Nogurums	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Tūska <sup>b</sup>	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Sāpes krūtīs	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Bieži	Drebuļi	10 (3 %)	0	0

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
	Retāk	Gļotādas iekaisums <sup>e</sup>	1 (<1 %)	0	0
	Retāk	Astēnija	1 (<1 %)	0	0
<b>Izmeklējumi<sup>h</sup></b>	Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Bieži	Ausu, deguna un rīkles izmeklējumu rezultātu novirzes <sup>e</sup>	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (<1 %)
	Bieži	Holesterīna līmeņa asinīs novirzes	6 (2 %)	0	0
	Bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	5 (1 %)	2 (<1 %)	2 (<1 %)
	Bieži	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	4 (1 %)	0	3 (<1 %)
	Retāk	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	2 (<1 %)	0	0
	Retāk	Aspartāta aminotransferāzes līmenis	2 (<1 %)	0	2 (<1 %)
	Retāk	Alanīna aminotransferāzes līmenis	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Retāk	Samazināts trombocītu skaits	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Retāk	Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0

Apvienoti šādi termini:

<sup>a</sup> sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un gastrointestinālas sāpes;

<sup>b</sup> tūska, perifēra tūska un plakstiņu tūska;

<sup>c</sup> vairums šo gadījumu bija palmāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms;

<sup>d</sup> venoza trombembolija – ietver terminus „dziļo vēnu tromboze”, „plaušu embolija” un „tromboze”;

<sup>e</sup> vairums šo gadījumu apraksta mukozītu.

<sup>f</sup> sastopamības biežums pamatots ar VEG1 10727 pētījuma (N = 240) laboratorisko rādītāju tabulām.

Par tām kā blakusparādībām pētnieki ziņoja retāk nekā redzams laboratorisko rādītāju tabulās.

<sup>g</sup> sirds funkcijas traucējumi – ietver kreisā kambara funkcijas traucējumus, sirds mazspēju un restriktīvu kardiomiopātiju.

<sup>h</sup> sastopamības biežums pamatots ar pētnieku ziņotajām blakusparādībām. Par laboratorisko rādītāju novirzēm kā blakusparādībām pētnieki ziņoja retāk nekā redzams laboratorisko rādītāju tabulās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes rašanās novērtētas līdz 2000 mg lielas pazopaniba devas.

Pazopaniba pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav un pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārēji uzturoši pasākumi.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE11

##### Darbības mehānisms

Pazopanibs ir perorāli lietojams, spēcīgs vairāku mērķu tirozīnkināzes inhibitori (TKI), kas iedarbojas uz asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptoriem (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptors; VEGFR*)-1, -2 un -3, trombocītu augšanas faktoru (*platelet-derived growth factor; PDGFR*)  $\alpha$  un  $\beta$  un cilmes šūnu faktora receptoriem (c-KIT) ar  $IC_{50}$  vērtībām attiecīgi 10, 30, 47, 71, 84 un 74 nM. Preklīniskos eksperimentos pazopanibs no devas atkarīgā veidā nomāca ligandu inducētu VEGFR-2, c-Kit un PDGFR- $\beta$  receptoru autofosforilēšanos šūnās. *In vivo* pazopanibs inhibēja VEGF ierosinātu VEGFR-2 fosforilēšanos peļu plaušās, angiogēnēzi dažādos dzīvnieku modeļos un vairāku cilvēka audzēju ksenotransplantātu augšanu pelēm.

##### Klīniskie pētījumi

##### Nieru šūnu karcinoma (RCC)

Pazopaniba drošību un efektivitāti RCC gadījumā vērtēja randomizētā, dubultmaskētā placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā. Pacienti (N = 435) ar lokāli progresējošu un/vai metastātisku RCC tika nejaušināti, lai saņemtu 800 mg pazopaniba vienreiz dienā vai placebo. Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt un salīdzināt dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival; PFS*) abās terapijas grupās, un galvenais sekundārais vērtētais raksturlielums bija kopējā dzīvildze (*overall survival; OS*). Citi mērķi bija novērtēt kopējo atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu.

No kopumā 435 pacientiem, kas piedalījās šajā pētījumā, 233 pacienti nebija iepriekš ārstēti un 202 pacienti saņēma otrās izvēles terapiju - viņi iepriekš bija saņēmuši vienu IL-2 vai  $INF\alpha$  saturošu terapijas kursu. Veiktspējas statuss (ECOG) pazopaniba un placebo grupās bija līdzīgs (ECOG 0: 42% salīdzinājumā ar 41%, ECOG 1: 58% salīdzinājumā ar 59%). Lielākajai daļai pacientu MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*) / *Motzer* prognostiskie faktori bija labvēlīgi (39%) vai mēreni labvēlīgi (54%). Visiem pacientiem bija gaišo šūnu histoloģiskā aina vai galvenokārt gaišo šūnu histoloģiskā aina. Aptuveni pusei pacientu slimība bija skārusi 3 vai vairāk orgānus, un lielākajai daļai pacientu pētījuma sākumā bija metastāzes plaušās (74%) un/vai limfmezglos (54%).

Iepriekš neārstēto un ar citokīniem iepriekš ārstēto pacientu daļa abās grupās bija līdzīga (53% un 47% pazopaniba grupā, 54% un 46% placebo grupā). Ar citokīniem iepriekš ārstētajā apakšgrupā lielākā daļa pacientu (75%) bija saņēmuši interferonu saturošu terapiju.

Līdzīgam daudzumam pacientu abās grupās iepriekš bija veikta nefrektomija (89% un 88% attiecīgi pazopaniba un placebo grupā) un/vai staru terapija (22% un 15% attiecīgi pazopaniba un placebo grupā).

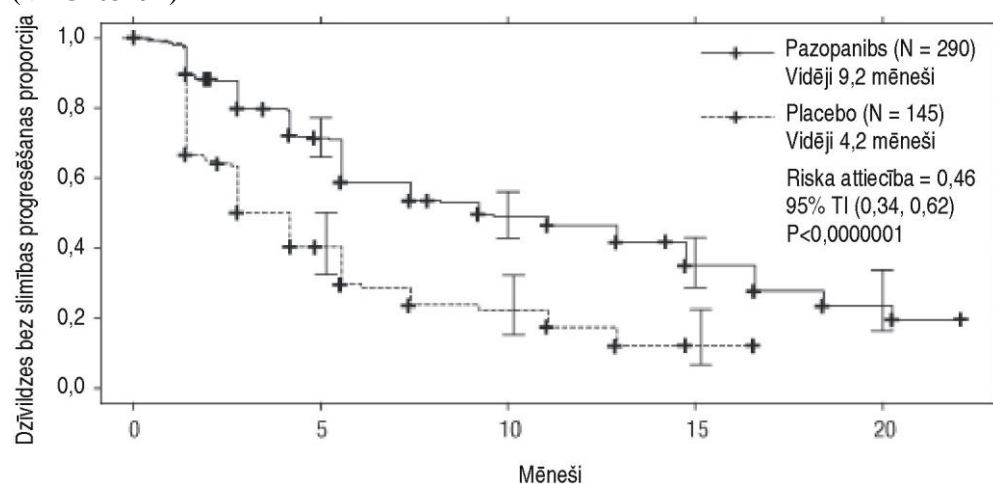
Primārā vērtētā raksturlieluma PFS primārā analīze pamatojas uz neatkarīgu radioloģisku slimības novērtējumu visā pētījuma populācijā (iepriekš neārstētiem un iepriekš ar citokīniem ārstētiem pacientiem).

2. tabula. Kopējie efektivitātes rezultāti RCC gadījumā pēc neatkarīga vērtējuma (VEG105192)

Vērtētais raksturlielums/pētījuma populācija	Pazopanibs	Placebo	RA (95% TI)	P vērtība (vienpusēja)
PFS				
Kopējā* ITT populācija	N = 290	N = 145		
Vidēji (mēneši)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	< 0,0000001
Atbildes reakcijas rādītājs	N = 290	N = 145		
% (95% TI)	30 (25,1,35,6)	3 (0,5, 6,4)	—	< 0,001

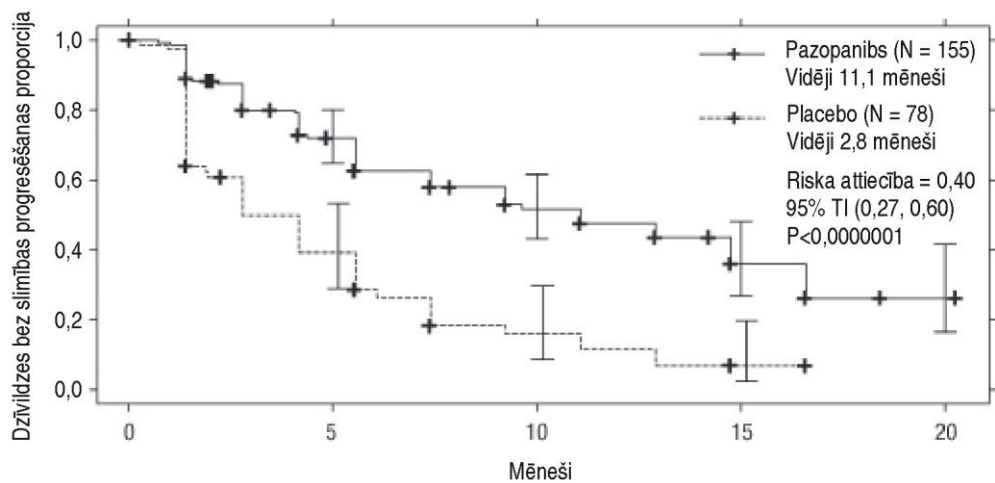
RA = riska attiecība; ITT = ārstēt paredzētie pacienti; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; \* - iepriekš neārstēti un iepriekš ar citokīniem ārstēti pacienti.

1. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma kopējai populācijai (iepriekš neārstētiem un ar citokīniem iepriekš ārstētiem pacientiem) (VEG105192)



x ass: mēneši; y ass: dzīvildzes bez slimības progresēšanas proporcija, Pazopanibs — (N = 290) vidēji 9,2 mēneši; placebo ----- (N = 145) vidēji 4,2 mēneši; riska attiecība = 0,46; 95 % CI (0,34, 0,62), P < 0,0000001

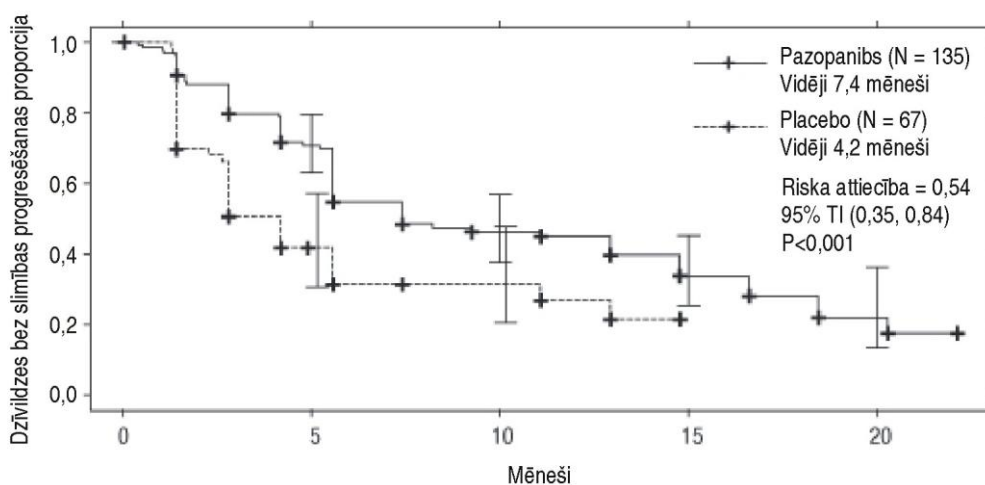
2. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma iepriekš neārstētai populācijai (VEG105192)



x ass: mēneši; y ass: dzīvildzes bez slimības progresēšanas proporcija, Pazopanibs — (N = 155) vidēji 11,1 mēnesis; placebo ----- (N = 78) vidēji 2,8 mēneši; riska attiecība = 0,40; 95 % CI (0,27, 0,60), P < 0,0000001



3. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma ar citokīniem iepriekš ārstētai populācijai (VEG105192)



x ass: mēneši; y ass: dzīvildzes bez slimības progresēšanas proporcija, Pazopanibs — (N = 135) vidēji 7,4 mēneši; placebo ----- (N = 67) vidēji 4,2 mēneši; riska attiecība = 0,54; 95 % CI (0,35, 0,84), P < 0,001

Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu vidējais laiks līdz reakcijai bija 11,9 nedēļas, un vidējais reakcijas ilgums bija 58,7 nedēļas (VEG105192).

Kopējās dzīvildzes (OS) mediānas vērtības pacientiem, kuri bija nejaušināti attiecīgi pazopaniba un placebo grupā, protokolā noteiktajā galīgajā dzīvildzes analizē bija 22,9 mēneši un 20,5 mēneši [RA = 0,91 (95% TI: 0,71; 1,16; p = 0,224)]. OS rezultātiem iespējama sistemātiskā kļūda, jo 54% placebo grupas pacientu šī pētījuma pagarinājumā saņēma pazopanibu pēc slimības progresēšanas. Sešdesmit seši procenti placebo grupas pacientu saņēma terapiju pēc pētījuma; salīdzinājumam, pazopaniba grupā šis rādītājs bija 30%.

Novērtēšanai izmantojot EORTC QLQ-C30 un EuroQoL EQ-5D, statistiskas vispārējās dzīves kvalitātes atšķirības terapijas grupās nekonstatēja.

Otrās fāzes pētījumā 225 pacientiem ar lokāli recidivējošu vai metastātisku gaišo šūnu nieru karcinomu saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu objektīvās atbildes reakcijas rādītājs bija 25%, un vidējais atbildes reakcijas ilgums bija 68 nedēļas. Vidējā PFS bija 11,9 mēneši.

Pazopaniba drošumu, efektivitāti un nodrošināto dzīves kvalitāti salīdzinājumā ar sunitinibu vērtēja randomizētā, atklātā, paralēlu grupu III fāzes līdzvērtīguma pētījumā (VEG108844). VEG108844 pētījumā pacientus (N = 1110) ar lokāli progresējošu un/vai metastātisku RCC, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju, randomizēja vai nu nepārtrauktai ārstēšanai, lietojot 800 mg pazopaniba vienreiz dienā, vai ārstēšanai ar sunitinibu, lietojot 50 mg sunitiniba vienreiz dienā sešu nedēļu ilgu ciklu veidā (četras nedēļas zāles lieto, pēc tam divas nedēļas zāles nelieto).

Šī pētījuma primārais mērķis bija novērtēt un salīdzināt PFS ar pazopanibu un ar sunitinibu ārstētiem pacientiem. Ārstēšanas grupu demogrāfiskais raksturojums bija līdzīgs. Slimības raksturojumu diagnozes noteikšanas un atlases brīdi starp ārstēšanas grupām līdzsvaroja tā, lai lielākā daļa pacientu būtu ar gaišo šūnu audzēju pēc histoloģiskiem datiem un ar IV stadijas slimību.

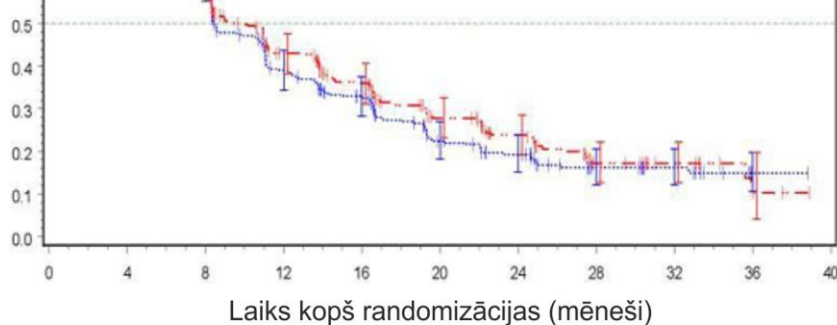
VEG108844 sasniedza primāro mērķi attiecībā uz PFS un pierādīja, ka pazopanibs ir līdzvērtīgs sunitinibam, jo riska attiecības 95 % TI augšējā robeža bija mazāka nekā protokolā noteiktā līdzvērtīguma robeža 1,25. Kopējie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Kopējie efektivitātes rezultāti (VEG108844)

	<b>Pazopanibs</b>	<b>Sunitinibs</b>	<b>RA</b>
<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>N = 557</b>	<b>N = 553</b>	<b>(95 % TI)</b>
<b>PFS</b>			
Kopumā			
Mediāna (mēneši)	8,4	9,5	1,047
(95 % TI)	(8,3, 10,9)	(8,3, 11,0)	(0,898, 1,220)
<b>Kopējā dzīvildze</b>			
Mediāna (mēneši)	28,4	29,3	0,908 <sup>a</sup>
(95 % TI)	(26,2, 35,6)	(25,3, 32,5)	(0,762, 1,082)

RA = riska attiecība; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas<sup>a</sup>; P vērtība = 0,275 (divpusēja)

4. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma visai populācijai (VEG108844)



PFS apakšgrupu analīzi veica 20 demogrāfiskiem un prognostiskiem faktoriem. 95 % ticamības intervāls visām apakšgrupām ietver riska attiecību 1. Trīs mazākajās no šīm 20 apakšgrupām, t.i., pētāmām personām, kurām iepriekš nebija veikta nefrektomija (n = 186, RA = 1,403, 95 % TI (0,955, 2,061)), sākotnējais LDH līmenis > 1,5 x ANR (n = 68, RA = 1,72, 95 % TI (0,943, 3,139) un MSKCC: nelabvēlīgs riska profils (n = 119, RA = 1,472, 95 % TI (0,937, 2,313)), aprēķinātā riska attiecība pārsniedza 1,25.

### Mīksto audu sarkoma (STS)

Pazopaniba efektivitāti un drošību STS gadījumā vērtēja pivotālā, III fāzes, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru pētījumā (VEG110727). Kopumā 369 pacienti ar progresējošu STS tika randomizēti, lai saņemtu 800 mg pazopaniba vienu reizi dienā vai placebo.

Svarīgi, ka pētījumā drīkstēja piedalīties vienīgi pacienti ar noteiktiem histoloģiskiem STS apakštipiem, tādēļ var uzskatīt, ka pazopaniba efektivitāte un drošība ir pierādīta tikai šīm STS apakšgrupām un ārstēšanu ar pazopanibu drīkst veikt tikai šo STS apakštipu gadījumā.

Vērtēšanai piemēroti bija šādi audzēja veidi:

fibroblastiska (pieaugušo fibrosarkoma, mikrofibrosarkoma, sklerozējoša epitelioida fibrosarkoma, ļaundabīgi solitāri fibrozi audzēji), tā dēvētā fibrohistiocītiskā (pleomorfa ļaundabīgā fibrozā histiocitoma [*malignant fibrous histiocytoma* - MFH], gigantisko šūnu MFH, iekaisuma MFH), leiomiosarkoma, ļaundabīgie *glomus* audzēji, skeleta muskuļu (pleomorfā un alveolārā rabdomyosarkoma), vaskulārā (epitelioidā hemangioendotelioma, angiosarkoma), neskaidras diferenciacijas (sinoviālā, epitelioidā, alveolārā mīkstās daļas, gaišo šūnu, desmoplastiskā mazo apaļo šūnu, ārpusnieru rabdoīda, ļaundabīgā mezenhimoma, perivaskulāro epitelioido šūnu sarkoma (PEComa), intīmas sarkoma), *izņemot* hondrosarkomu, Jūinga audzējus/primitīvus neuroektodermālus audzējus (PNET), ļaundabīgus perifēro nervu apvalku audzējus, nediferencētas mīksto audu sarkomas, neprecizētas (NOS), un citus sarkomas tipus (neuzskaitīti kā neatbilstoši).

Vērtēšanai nepiemēroti bija šādi audzēja veidi:

tuklo šūnu sarkoma (visi apakštipi), visas rabdomyosarkomas, kas nebija alveolāras vai pleomorfas, hondrosarkoma, osteosarkoma, Jūinga audzēji/PNET, gastrointestinālie stromas audzēji (GIST), paugurainā dermatofibrosarkoma, iekaisīga miofibroblastiska sarkoma, ļaundabīga mezotelioma un jaukti mezodermāli dzemdes audzēji.

Jāņem vērā, ka no pivotāla III fāzes pētījuma izslēdza pacientus ar tuklo šūnu sarkomu, jo sākotnējā II fāzes pētījumā (VEG20002) novērotā pazopaniba aktivitāte (PFS 12. nedēļā) tuklo šūnu sarkomas gadījumā nesasniedza iepriekš noteikto rādītāju, kas ļautu turpināt klīniskās pārbaudes.

Citi nozīmīgi piemērotības kritēriji VEG110727 pētījumā bija histoloģiski pierādījumi par augstas vai vidējas diferenciacijas pakāpes ļaundabīgu STS un slimības progresēšana 6 mēnešu laikā pēc metastātiskas slimības ārstēšanas uzsākšanas, vai recidīvs 12 mēnešu laikā pēc (neo)/adjuvantas terapijas.

Deviņdesmit astoņi procenti (98 %) pētāmo personu pirms iekļaušanas pētījumā iepriekš bija saņēmušas doksorubicīnu, 70 % - ifosfamīdu un 65 % - vismaz trīs vai vairāk ķīmijterapijas līdzekļus.

Pacientus stratificēja pēc PVO funkcionālās veiktspējas statusa (WHO PS) (0 vai 1) pētījuma sākumā un pēc progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš veikto sistēmiskās terapijas veidu skaita (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2+). Katrā terapijas grupā procentuāli nedaudz vairāk pētāmo personu atbilda 2+ vērtējumam attiecībā uz progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš veikto sistēmisko terapiju (58 % un 55 % attiecīgi placebo un pazopaniba terapijas grupās), salīdzinot ar 0 vai 1 iepriekš veiktu sistēmisku terapiju (42 % un 45 % attiecīgi placebo un pazopaniba terapijas grupās). Mediānais pētāmo personu novērošanas ilgums (definēts kā laiks no randomizācijas datuma līdz pēdējā kontakta vai nāves datumam) abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (9,36 mēneši placebo grupā [robežās no 0,69 līdz 23,0 mēnešiem] un 10,04 mēneši pazopaniba grupā [robežās no 0,2 līdz 24,3 mēnešiem]).

Primārais pētījuma mērķis bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pēc neatkarīga radioloģiska vērtējuma; sekundārie galaiznākumi bija kopējā dzīvildze (OS), kopējais atbildes reakcijas rādītājs un atbildes reakcijas ilgums.

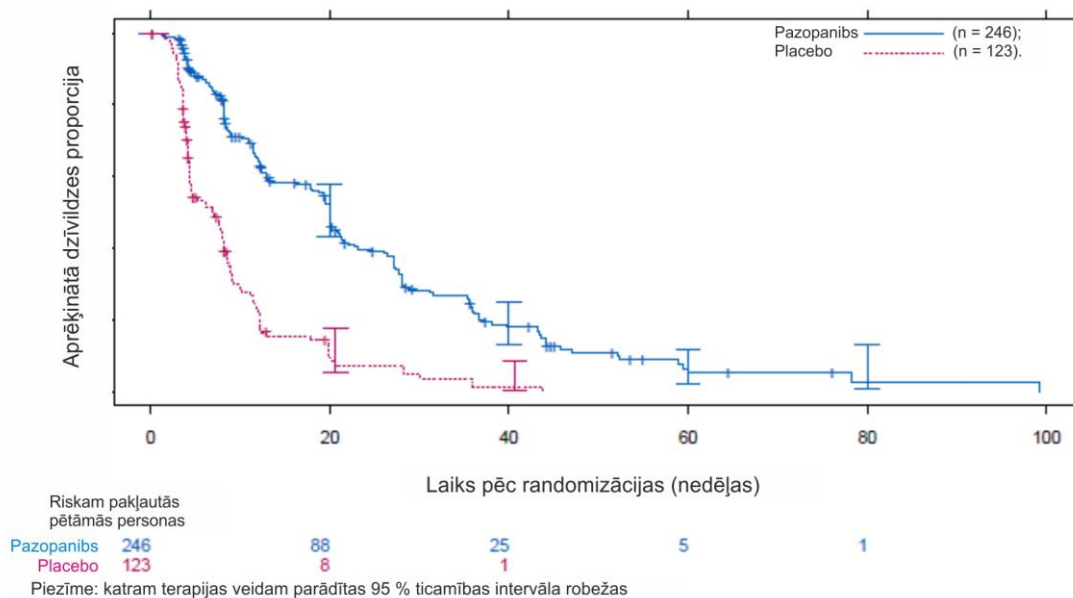
5. tabula. Kopējie efektivitātes rezultāti STS gadījumā pēc neatkarīga vērtējuma (VEG110727)

<b>Galaiznākumi/pētījuma populācija</b>	<b>Pazopanibs</b>	<b>Placebo</b>	<b>RA (95 % TI)</b>	<b>P vērtība (divpusēja)</b>
<b>PFS</b>				
Kopējā ITT Mediāna (nedēļas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkoma Mediāna (nedēļas)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Sinoviālās sarkomas apakšgrupas Mediāna (nedēļas)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
“Citas STS” apakšgrupas Mediāna (nedēļas)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
<b>OS</b>				
Kopējā ITT Mediāna (mēneši)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67,1,12)	0,256
Leiomyosarkoma* Mediāna (mēneši)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Sinoviālās sarkomas apakšgrupas * Mediāna (mēneši)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
”Citas STS” apakšgrupas * Mediāna (mēneši)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
<b>Atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR)</b>				
% (95 % TI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Atbildes reakcijas ilgums Mediāna (nedēļas) (95 % TI)	38,9 (16,7, 40,0)			

RA = riska attiecība ; ITT = ārstēt paredzēto pacientu grupa; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; OS = kopējā dzīvildze  
\* Kopējā dzīvildze attiecīgajās STS histoloģiskajās apakšgrupās (leiomyosarkoma, sinoviāla sarkoma un “Citas” STS) jāinterpretē uzmanīgi mazā pētāmo personu skaita un plašo ticamības intervālu dēļ

Līdzīga PFS uzlabošanās, kas pamatojas uz pētnieku vērtējumu, tika novērota pazopaniba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (kopējā ITT populācijā RA: 0,39; 95 % TI, 0,30 – 0,52,  $p < 0,001$ ).

5. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas STS gadījumā pēc neatkarīga vērtējuma kopējā populācijā (VEG110727)



Veicot galīgo OS analīzi pēc tam, kad radušies 76 % (280/369) gadījumu, nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām nekonstatēja (RA 0,87, 95 % TI 0,67, 1,12  $p = 0,256$ ).

### Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Votrient pētījumu rezultātus visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās nieru un nieru bļodiņas karcinomas (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu sarkomu, mezoblastisko nefromu, nieru serdes karcinomu un rabdoīdo nieru audzēju) ārstēšanai.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Votrient pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās rabdomiosarkomas, nerabdomiosarkomas, mīksto audu sarkomas un Jūinga sarkomas audzēju grupas ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 800 mg devas perorālas lietošanas pacientiem ar norobežotiem audzējiem maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) aptuveni  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  tika sasniegta vidēji pēc 3,5 stundām (diapazons no 1,0 līdz 11,9 stundām), un sasniegtā  $AUC_{0-\infty}$  bija aptuveni  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Lietojot katru dienu,  $AUC_{0-T}$  palielinās 1,23 – 4 reizes.

Lietojot pazopaniba devas, kas lielākas par 800 mg dienā, atbilstošu AUC vai  $C_{max}$  pieaugumu nenovēroja.

Lietojot vienlaikus ar uzturu, pazopaniba sistēmiskā iedarbība palielinās. Lietojot pazopanību treknas malftītes vai malftītes ar pazeminātu tauku saturu laikā, AUC un  $C_{max}$  palielinās

aptuveni 2 reizes. Tādēļ pazopanibs jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas vai vismaz vienu stundu pirms ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot pazopaniba 400 mg tableti sasmalcinātā veidā,  $AUC_{(0-72)}$  palielinājās par 46%,  $C_{max}$  palielinājās aptuveni divas reizes un  $t_{max}$  samazinājās par aptuveni 2 stundām, salīdzinot ar veselas tabletes lietošanu. Šie rezultāti liecina, ka pēc sasmalcinātas tabletes lietošanas, salīdzinot ar veselas tabletes lietošanu, biopieejamība un pazopaniba perorālās uzsūkšanās ātrums palielinās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

*Pazopaniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām in vivo pārsniedza 99% un 10 – 100 µg/ml diapazonā nebija atkarīga no koncentrācijas. In vitro pētījumi liecina, ka pazopanibs ir P-gp un BCRP substrāts.*

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka pazopaniba metabolismu īsteno galvenokārt CYP3A4, nedaudz piedaloties CYP1A2 un CYP2C8. Četri galvenie pazopaniba metabolīti veido tikai 6% no plazmā konstatētās iedarbības. Viens no šiem metabolītiem nomāc VEGF stimulēto cilvēka nabas saites vēnas endotēlija šūnu proliferāciju tikpat spēcīgi kā pazopanibs, pārējo aktivitāte ir 10 – 20 reizu vājāka. Tādēļ pazopaniba aktivitāte ir atkarīga galvenokārt no pazopaniba pamatformas iedarbības.

### Eliminācija

Pazopanibs tiek eliminēts lēnām, ar vidējo pusperiodu 30,9 stundas pēc ieteicamās 800 mg devas lietošanas. Eliminācija notiek galvenokārt ar izkārnījumiem, caur nierēm izdalās < 4% lietotās devas.

### Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi:* rezultāti liecina, ka mazāk nekā 4% iekšķīgi lietotās pazopaniba devas izdalās ar urīnu pazopaniba un metabolītu veidā. Populācijas farmakokinētikas modelēšanas rezultāti (dati pacientiem ar sākotnējām CLCR vērtībām diapazonā no 30,8 ml/min līdz 150 ml/min) liecina, ka nieru darbības traucējumi pazopaniba farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā neietekmē. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pārsniedz 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Piesardzību ieteicams ievērot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min, jo nav pieredzes par pazopaniba lietošanu šīs grupas pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

#### Viegli:

pacientiem ar vieglām novirzēm aknu rādītāju rezultātos (definētas kā normāls bilirubīna līmenis un alanīnaminotransferāzes (AlAT) jebkādas pakāpes paaugstināšanās vai arī bilirubīna paaugstināšanās, līdz 1,5 x pārsniedzot augšējo normas robežu (ANR), neatkarīgi no AlAT vērtības) pēc 800 mg pazopaniba lietošanas vienreiz dienā pazopaniba vidējā statistiskā  $C_{max}$  un  $AUC_{(0-24)}$  ir vienāda ar vidējo vērtību pacientiem ar normālu aknu funkciju (skatīt 6. tabulu). Pacientiem ar vieglām novirzēm aknu testu rezultātos serumā ieteicamā deva ir 800 mg pazopaniba vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vidēji smagi:

maksimālā panesamā pazopaniba deva (MTD) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > 1,5 x līdz 3 x ANR, neatkarīgi no ALAT vērtības) bija 200 mg vienreiz dienā. Vidējās C<sub>max</sub> un AUC<sub>(0-24)</sub> vērtības pēc 200 mg pazopaniba lietošanas vienreiz dienā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni 44 % un 39 % attiecībā pret atbilstošām vidējām vērtībām pēc 800 mg devas lietošanas vienreiz dienā pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība (skatīt 6. tabulu).

Nemot vērā drošības un panesamības datus, pazopaniba deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāsamazina līdz 200 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Smagi:

vidējās C<sub>max</sub> un AUC<sub>(0-24)</sub> vērtības pēc 200 mg pazopaniba lietošanas vienreiz dienā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni 18 % un 15 % attiecībā pret atbilstošām vidējām vērtībām pēc 800 mg devas lietošanas vienreiz dienā pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Pamatojoties uz samazināto devu un ierobežotajām aknu rezervēm, pazopanibs nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējā bilirubīna paaugstināšanās > 3 X ANR, neatkarīgi no ALAT vērtības) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### **6. tabula. Pazopaniba līdzsvara stāvokļa vidējie farmakokinētikas rādītāji pacientiem ar aknu darbības traucējumiem**

Grupa	Pētītā deva	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hr/ml)	Ieteicamā deva
<b>Normāla aknu darbība</b>	800 mg VD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg VD
<b>Viegli darbības traucējumi</b>	800 mg VD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg VD
<b>Vidēji smagi traucējumi</b>	200 mg VD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg VD
<b>Smagi darbības traucējumi</b>	200 mg VD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nav ieteicams

VD- vienreiz dienā.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pazopaniba preklīniskās drošības īpašības vērtēja pelēm, žurkām, trušiem un pērtiķiem. Atkārtotu devu pētījumos grauzējiem ietekme uz dažādiem audiem (kauļiem, zobiem, nagu gultnēm, vairošanās orgāniem, hematoloģiskiem audiem, nierēm un aizkuņģa dziedzeri) ir saistīta ar VEGFR inhibīcijas farmakoloģiju un/vai VEGF signālceļu izjaukšanu, un lielākā ietekme vērojama, kad iedarbības līmenis plazmā ir zem klīnikā novērotā līmeņa. Cita veida novērotā ietekme ietver ķermeņa masas samazināšanos, caureju un/vai slimības, kas radās sekundāri vai nu vietējai ietekmei kuņģa-zarnu traktā, ko izraisa izteikta lokāla zāļu iedarbība uz gļotādu (pērtiķiem), vai farmakoloģiskai iedarbībai (grauzējiem). Pie iedarbības līmeņa, kas 2,5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, vērtējot pēc AUC, peļu mātītēm novēroja proliferatīvus aknu bojājumus (eozinofiliskus perēkļus un adenomu).

Toksicitātes pētījumos jauniem dzīvniekiem, kad žurkām pirms zīdīšanas pārtraukšanas deva zāles no 9. dienas pēc dzimšanas līdz 14. dienai pēc dzimšanas, pazopanibs izraisīja bojāeju un patoloģisku orgānu augšanu/nobriešanu (nieres, plaušas, aknas un sirds) devā, kas bija aptuveni 1/10 no klīniski iedarbīgās devas, pamatojoties uz AUC pieaugušiem cilvēkiem. Kad zāles žurkām pēc zīdīšanas pārtraukšanas deva no 21. dzīves dienas līdz 62. dzīves dienai, toksikoloģiskās atrades bija līdzīgas atradēm pieaugušajām žurkām, ja iedarbība bija



salīdzināma. Pediatriem pacientiem ir paaugstināts nevēlamas iedarbības risks uz kauliem un zobiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, jo šīs pārmaiņas, tai skaitā augšanas nomākums (īsāki locekļi), trausli kauli un kropli zobi, bija vērojamas jaunām žurkām, ja deva bija  $\geq 10$  mg/kg/dienā (atbilst aptuveni 1/10 – 1/5 klīniski iedarbīgās devas, pamatojoties uz AUC pieaugušiem cilvēkiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ietekme uz reproduktīvo funkciju un auglību, teratogēna iedarbība

Pierādīts, ka, lietojot žurkām un trušiem pie iedarbības līmeņa, kas ir vairāk nekā 300 reizi zemāks par iedarbības līmeni cilvēkam (vērtējot pēc AUC), pazopanibs ir embriotoksisks un teratogēns. Ietekme izpaudās kā mātīšu auglības traucējumi, palielināts pirms- un pēcimplantācijas abortu skaits, agrīna uzsūkšanās, embrija bojāeja, samazināta augļa ķermeņa masa un kardiovaskulāras anomālijas. Grauzējiem novērota arī dzeltenā ķermeņa samazināšanās, cistu palielināšanās un olnīcu atrofija. Žurku tēviņu auglības pētījumā ietekmi uz pārošanos vai auglību nekonstatēja, bet novēroja samazinātu sēklinieku un to piedēkļu masu ar samazinātu spermas veidošanās ātrumu, spermatozoīdu kustīgumu un spermatozoīdu koncentrāciju sēklinieku piedēkļos un sēkliniekos pie iedarbības līmeņa, kas atbilst 0,3 reizēm no iedarbības cilvēkam, vērtējot pēc AUC.

#### Genotoksicitāte

Veicot genotoksicitātes pārbaudes (Eimsa testu, cilvēka perifēro limfocītu hromosomu aberāciju testu un kodoliņu testu *in vivo* žurkām), pazopanibs neizraisīja ģenētisku bojājumu. Sintētiskais starpprodukts, kas rodas pazopaniba ražošanas procesā un nelielā daudzumā ir arī gatavās zāļu vielas sastāvā, nebija mutagēns Eimsa testā, bet bija genotoksisks limfomas testā pelēm un *in vivo* kodoliņu testā pelēm.

#### Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar pazopanību nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Magnija stearāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Povidons (K30)  
Nātrija cietes glikolāts (A tips)

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Makrogols 400  
Polisorbāts 80  
Titāna dioksīds (E171)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

ABPE pudeles ar bērniem neatveramiem polipropilēna vāciņiem pa 30 vai 90 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 14. jūnijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Votrient 400 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg pazopaniba (pazopanib) (hidrohlorīda veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Kapsulas formas balta apvalkota tablete ar iespaidumu GS UHL vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Nieru šūnu karcinoma (RCC)

Votrient ir indicēts pieaugušajiem progresējošas nieru šūnu karcinomas (*renal cell carcinoma; RCC*) pirmās izvēles terapijai, kā arī pacientiem, kas progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš saņēmuši citokīnu terapiju.

#### Mīksto audu sarkoma (STS)

Votrient indicēts noteiktu progresējošas mīksto audu sarkomas (*soft tissue sarcoma; STS*) apakštipu ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai vai kuriem slimība progresējusi 12 mēnešu laikā pēc (neo)adjuvantas terapijas.

Efektivitāte un drošība ir pierādīta tikai noteiktu STS histoloģisko audzēja apakštipu gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Votrient drīkst sākt vienīgi ārsts, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

#### Devas

#### Pieaugušie

Ieteicamā pazopaniba deva RCC vai STS ārstēšanai ir 800 mg vienreiz dienā.

#### Devas pielāgošana

Deva jāpielāgo, to pakāpeniski palielinot pa 200 mg, ņemot vērā zāļu panesamību konkrētam pacientam, lai novērstu blakusparādības. Pazopaniba deva nedrīkst pārsniegt 800 mg.

### Pediatriskā populācija

Pazopanību nedrīkst lietot bērniem jaunākiem par 2 gadiem drošības apsvērumu, kas saistīti ar orgānu augšanu un nobriešanu, dēļ (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

Pazopanība drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 2 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

### Gados vecāki cilvēki

Informācija par pazopanība lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota. Kopumā RCC pētījumos klīniski nozīmīgas pazopanība drošības īpašību atšķirības vismaz 65 gadus veciem un jaunākiem pacientiem nenovēroja. Klīniskā pieredze neliecina, ka būtu kādas atbildes reakcijas atšķirības gados vecākiem un jaunākiem pacientiem, bet nevar izslēgt dažu gados vecāku cilvēku lielāku jutību.

### Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumiem nav raksturīga klīniski nozīmīga ietekme uz pazopanība farmakokinētiku, jo pazopanība un tā metabolīti caur nierēm izdalās nelielā daudzumā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pārsniedz 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min, ieteicams ievērot piesardzību, jo nav pieredzes par pazopanība lietošanu šīs grupas pacientiem.

### Aknu darbības traucējumi

Dozēšanas ieteikumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pamatojas uz pazopanība farmakokinētikas pētījumiem, kas veikti pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pazopanība jālieto piesardzīgi un rūpīgi kontrolējot panesamību. Pacientiem ar vieglām novirzēm aknu testu rezultātos (definētas kā normāls bilirubīna līmenis un alanīnaminotransferāzes (AlAT) jebkādas pakāpes paaugstināšanās vai arī bilirubīna paaugstināšanās (> 35% tiešais), līdz pat 1,5 x pārsniedzot augšējo normas robežu (ANR), neatkarīgi no AlAT vērtības) ieteicamā deva ir 800 mg pazopanība vienreiz dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > 1,5 x līdz 3 x ANR neatkarīgi no AlAT vērtības) ieteicams lietot mazāku pazopanība devu - 200 mg vienreiz dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pazopanība nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējā bilirubīna paaugstināšanās > 3 x ANR, neatkarīgi no AlAT vērtības).

### Lietošanas veids

Pazopanību nedrīkst lietot kopā ar uzturu, tas jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc maltītes (skatīt 5.2. apakšpunktu). Votrient apvalkotās tabletes jālieto veselas, uzdzerot ūdeni, tās nedrīkst salauzt vai sasmalcināt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Ietekme uz aknām

Lietojot pazopanību, ziņots par aknu mazspējas gadījumiem (arī ar letālu iznākumu). Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem pazopanību jālieto piesardzīgi un veicot stingru uzraudzību. Pacienti ar vieglām novirzēm aknu testu rezultātos (normāls bilirubīna līmenis un AIAT jebkādas pakāpes paaugstināšanās, vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās līdz 1,5 X ANR, neatkarīgi no AIAT vērtības) ieteicamā deva ir 800 mg pazopanība vienreiz dienā. Pacienti ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > 1,5 līdz 3 X ANR, neatkarīgi no AIAT vērtības) ieteicams lietot mazāku pazopanība devu - 200 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Pazopanību nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > 3 X ANR, neatkarīgi no AIAT vērtības) (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem, lietojot 200 mg devu, iedarbība ir ievērojami samazināta, kaut arī ļoti mainīga; iedarbības rādītāji nav pietiekami, lai panāktu klīniski būtisku iedarbību.

Pazopanība klīniskos pētījumos novērota seruma transamināžu (AIAT, AsAT) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu ziņots par izolētu AIAT un AsAT līmeņa paaugstināšanos, bez vienlaicīgas sārmainās fosfatāzes vai bilirubīna līmeņa paaugstināšanās.

Seruma aknu funkcionālo rādītāju analīzes jāveic pirms ārstēšanas sākšanas ar pazopanību un 3., 5., 7. un 9. nedēļā. Pēc tam jākontrolē 3. un 4. mēnesī, kā arī atbilstoši klīniskām indikācijām. Pēc 4. mēneša jāturpina periodiska kontrole.

- Pacienti, kuriem konstatēta izolēta transamināžu līmeņa paaugstināšanās  $\leq 8$  X virs augšējās normas robežas (ANR), var turpināt lietot pazopanību, reizi nedēļā kontrolējot aknu darbību, līdz transamināžu līmenis sasniedz 1. pakāpi vai atjaunojas sākotnējā līmenī.
- Pacienti, kuriem transamināžu līmenis ir  $> 8$  X ANR, pazopanība lietošana jāpārtrauc, līdz līmenis sasniedz 1. pakāpi vai atjaunojas sākotnējā līmenī. Ja tiek uzskatīts, ka pazopanība terapijas atsākšanas iespējamais ieguvums attaisno hepatotoksicitātes risku, tad pazopanība lietošana jāatsāk ar samazinātu devu un 8 nedēļas reizi nedēļā jānosaka seruma aknu funkcionālie rādītāji (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja pēc pazopanība lietošanas atsākšanas transamināžu līmenis atkal paaugstinās 3 X ANR, pazopanība lietošana ir jāpārtrauc.
- Ja transamināžu līmenis  $> 3$  X ANR paaugstinās vienlaikus ar bilirubīna līmeņa paaugstināšanos  $> 2$  X ANR, jānosaka bilirubīna frakcijas. Ja tiešais (konjugētais) bilirubīns veido  $> 35\%$  no kopējā bilirubīna, pazopanība lietošana jāpārtrauc.

Pazopanība un simvastatīna vienlaicīga lietošana palielina AIAT līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 4.5. apakšpunktu), un tās gadījumā jāievēro piesardzība un jānodrošina rūpīga uzraudzība.

##### Hipertensija

Pazopanība klīniskajos pētījumos ir novēroti hipertensijas gadījumi, ieskaitot pirmreizēji diagnosticētas paaugstināta asinsspiediena simptomātiskas epizodes (hipertensīvu krīzi). Pirms ārstēšanas sākšanas ar pazopanību asinsspiedienam ir jābūt labi kontrolētam. Lai

nodrošinātu asinsspiediena kontroli, uzreiz pēc ārstēšanas uzsākšanas (ne vēlāk kā vienu nedēļu pēc pazopaniba lietošanas sākšanas) un arī pēc tam bieži jāpārbauda, vai pacientam nav hipertensijas. Asinsspiediena paaugstināšanās (sistoliskais asinsspiediens  $\geq 150$  vai diastoliskais asinsspiediens  $\geq 100$  mm Hg) radās agrīni terapijas gaitā (aptuveni 40% gadījumu radās līdz devītajai ārstēšanas dienai un aptuveni 90% gadījumu radās pirmo 18 nedēļu laikā). Asinsspiediens jākontrolē un nekavējoties jāpazemina, izmantojot antihipertensīvos līdzekļus apvienojumā ar pazopaniba devas korekciju (lietošanas pārtraukšana un atsākšana mazākā devā, pamatojoties uz klīnisko vērtējumu) (skatīt 4.2 un 4.8. apakšpunktu). Ja ir pierādījumi par pastāvīgi paaugstinātu asinsspiedienu (140/90 mm Hg) vai arteriālā hipertensija ir smaga un saglabājas, neraugoties uz antihipertensīvo terapiju un pazopaniba devas samazināšanu, terapija ar pazopanibu ir jāpārtrauc.

#### Mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindroms / atgriezenisks mugurējas leikoencefalopātijas sindroms

Saistībā ar pazopaniba lietošanu ir ziņots par mugurējas atgriezeniskas encefalopātijas sindromu (*posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES*) / atgriezenisku mugurējas leikoencefalopātijas sindromu (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS*). PRES/RPLS var izpausties ar galvassāpēm, hipertensiju, krampju lēkmēm, letarģiju, apjukumu, aklumu un citiem redzes un neiroloģiskiem traucējumiem, kā arī izraisīt nāvi. Pacientiem, kuriem rodas PRES/RPLS, pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar pazopanibu.

#### Sirdsdarbības traucējumi/sirds mazspēja

Pacientiem, kuriem jau ir sirdsdarbības traucējumi, pirms terapijas uzsākšanas jānovērtē pazopaniba lietošanas risks un guvumi. Pazopaniba drošība un farmakokinētika pacientiem ar vidēji smagu vai smagu sirds mazspēju, kā arī tiem, kuriem KKIF ir zem normas, nav pētīta.

Pazopaniba klīniskajos pētījumos bijuši tādi sirdsdarbības traucējumu gadījumi kā sastrēguma sirds mazspēja un samazināta kreisā kambara izviedes frakcija (KKIF) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Par sastrēguma sirds mazspēju ziņoja 2 no 382 pētāmajām personām (0,5 %) STS populācijā. KKIF samazināšanos pētāmajām personām, kurām tā tika noteikta pēc pētījuma sākuma, atklāja 11 % (15/140) pazopaniba grupā, salīdzinot ar 3 % (1/39) placebo grupā.

*Riska faktori:* trīspadsmit no 15 pētāmajām personām pazopaniba grupā STS III fāzes pētījumā vienlaikus bija hipertensija, kas varēja pastiprināt sirdsdarbības traucējumus riskam pakļautiem pacientiem, palielinot sirds pēcslodzi. 99 % pacientu (243/246), kas tika iekļauti STS III fāzes pētījumā, to vidū 15 pētāmās personas, saņēma antraciklīnu. Iepriekšēja ārstēšana ar antraciklīnu var būt sirdsdarbības traucējumu riska faktors.

*Iznākums:* četras no 15 pētāmajām personām pilnībā izveseļojās (5 % apmērā no sākotnējā stāvokļa) un piecas personas izveseļojās daļēji (normas robežās, bet > 5 % zem sākotnējā līmeņa). Viena pētāmā persona neizveseļojās un par pārējām piecām pētāmajām personām novērošanas dati nebija pieejami .

*Ārstēšana:* pacientiem ar nozīmīgi samazinātu KKIF pazopaniba lietošanas pārtraukšana un/vai devas samazināšana jāapvieno ar hipertensijas ārstēšanu (ja tāda ir, skatīt brīdinājumu par hipertensiju iepriekšējā sadaļā) atbilstoši klīniskām indikācijām.

Uzmanīgi jākontrolē, vai pacientiem nerodas sastrēguma sirds mazspējas klīniskie simptomi. Pacientiem, kuriem ir sirdsdarbības traucējumu risks, ieteicams sākotnēji un vēlāk periodiski noteikt KKIF.

### QT pagarināšanās un Torsade de Pointes

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novēroti QT pagarināšanās un *Torsade de Pointes* gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskus līdzekļus vai citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu, un tiem, kuriem ir attiecīga sirds slimība. Lietojot pazopanību, ieteicams pierakstīt elektrokardiogrammu ārstēšanas sākumā un periodiski pēc tam, kā arī uzturēt elektrolītu (piemēram, kalcija, magnija, kālija) līmeni normas robežās.

### Arteriālas trombozes gadījumi

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novērots miokarda infarkts, išēmisks insults un pārejošas išēmijas lēkmes (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir paaugstināts šādu traucējumu risks. Lēmums par ārstēšanu jāpieņem, pamatojoties uz ieguvumu/ riska vērtējumu konkrētam pacientam.

### Venozas trombembolijas gadījumi

Pazopaniba klīniskajos pētījumos bijuši venozas trombembolijas gadījumi, arī vēnu tromboze un plaušu embolija ar letālu iznākumu. Traucējumi atklāti gan RCC, gan STS pētījumos, taču sastopamība STS populācijā (5 %) bija lielāka nekā RCC populācijā (2 %).

### Trombotiska mikroangiopātija

Klīniskos pazopaniba monoterapijas, kombinācijas ar bevacizumabu un kombinācijas ar topotekānu pētījumos ziņots par trombotisku mikroangiopātiju (TMA) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem rodas TMA, pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar pazopanību. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas novērota TMA izzušana. Pazopanibs nav indicēts lietošanai kombinācijā ar citiem līdzekļiem.

### Hemorāģiski traucējumi

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novēroti hemorāģiski traucējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanību nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir asins splanšana, galvas smadzeņu vai klīniski nozīmīga kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar nozīmīgu asiņošanas risku.

### Kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistula

Pazopaniba klīniskajos pētījumos novēroti kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumi un fistulas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pazopanibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir kuņģa-zarnu trakta perforācijas vai fistulas rašanās risks.

### Brūču dzīšana

Oficiāli pētījumi par pazopaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Asinsvadu endotēlija augšanas faktora (*Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF*) inhibitori var kavēt brūču dzīšanu, tādēļ ārstēšana ar pazopanību jāpārtrauc vismaz 7 dienas pirms plānveida operācijas. Lēmums atsākt pazopaniba lietošanu pēc operācijas jāpieņem, klīniski novērtējot, vai brūce ir pietiekami labi sadzījusī. Pazopaniba lietošana jāpārtrauc pacientiem ar pēcoperācijas brūces atvēršanos.

### Hipotireoze

Pazopaniba klīniskos pētījumos novēroti hipotireozes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms pazopaniba terapijas uzsākšanas ieteicams veikt vairogdziedzera darbības analīzes, un pacienti ar hipotireozi jāārstē atbilstoši standarta medicīniskai praksei. Visi pacienti rūpīgi jānovēro, vai ārstēšanas laikā ar pazopanību nerodas vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmes un simptomi. Periodiski jāveic vairogdziedzera darbības laboratoriskas pārbaudes un jāīsteno atbilstoši standarta medicīniskai praksei.

### Proteinūrija

Pazopaniba klīniskajos pētījumos ziņots par proteinūrijas gadījumiem. Ieteicams veikt urīna analīzi pirms terapijas sākšanas un periodiski ārstēšanas laikā. Pacienti jānovēro, lai konstatētu iespējamu proteinūrijas pastiprināšanos. Pazopaniba lietošana jāpārtrauc, ja pacientam rodas 4. pakāpes proteinūrija.

### Pneimotorakss

Pazopaniba klīniskajos pētījumos progresējošas mīksto audu sarkomas gadījumā bijuši pneimotoraksa gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kuri tiek ārstēti ar pazopanību, rūpīgi jākontrolē, lai konstatētu, vai nerodas pneimotoraksa pazīmes un simptomi.

### Pediātriskā populācija

Pazopaniba darbības mehānisma dēļ grauzējiem var būt stipri traucēta orgānu augšana un nobriešana agrīnā postnatālās attīstības stadijā (skatīt 5.3. apakšpunktu), tāpēc pazopanību nevajadzētu lietot pediātriskiem pacientiem jaunākiem par 2 gadiem.

### Infekcijas

Ir ziņots par smagu infekciju gadījumiem (ar vai bez neitropēnijas), dažos gadījumos ar letālu iznākumu.

### Kombinācija ar citiem sistēmiskajiem pretvēža līdzekļiem

Klīniskie pētījumi, kuros pazopanību lietoja kombinācijā ar pemetreksedu (nesīkšūnu plaušu vēža (NSCLC) gadījumā) vai lapatinību (dzemdes kakla vēža gadījumā), tika priekšlaikus pārtraukti, jo bija bažas par palielinātu toksicitāti un/vai mirstību; šīm shēmām nav noteiktas drošas un efektīvas kombinētās devas.

### Grūtniecība

Preklīniskos pētījumos dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja pazopanību lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar pazopanību, viņai jāizskaidro risks, kādam var būt pakļauts auglis. Reproductīvā vecuma sievietēm jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas laikā ar pazopanību (skatīt 4.6. apakšpunktu).



### Mijiedarbība

Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar spēcīgiem CYP3A4, P-glikoproteīna (P-gp) vai krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein; BCRP*) inhibitoriem, jo pastāv pastiprinātas pazopaniba iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāapsver alternatīvi vienlaikus lietojamie līdzekļi, kas nedomā vai minimāli nomāc CYP3A4, P-gp vai BCRP.

Jāizvairās no vienlaicīgas ārstēšanas ar CYP3A4 induktoriem, jo pastāv samazinātas pazopaniba iedarbības risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ārstējot ar ketokonazolu, novēroti hiperglikēmijas gadījumi.

Pazopanibs vienlaikus ar uridīna difosfātglikuronoziltransferāzes 1A1 (UGT1A1) substrātiem (piemēram, irinotekānu) jālieto piesardzīgi, jo pazopanibs ir UGT1A1 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ar pazopanību jāizvairās no greipfrūtu sulas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz pazopanību

*In vitro* pētījumi liecināja, ka pazopaniba oksidatīvo metabolismu cilvēka aknu mikrosomās īsteno galvenokārt CYP3A4, nedaudz piedaloties CYP1A2 un CYP2C8. Tādēļ CYP3A4 inhibitori un induktori var izmainīt pazopaniba metabolismu.

#### *CYP3A4, P-gp, BCRP inhibitori*

Pazopanibs ir CYP3A4, P-gp un BCRP substrāts.

Lietojot pazopanību (400 mg reizi dienā) vienlaikus ar spēcīgu CYP3A4 un P-gp inhibitoru – ketokonazolu (400 mg reizi dienā) – 5 dienas pēc kārtas, vidējais pazopaniba  $AUC_{(0-24)}$  un  $C_{max}$  palielinājās par attiecīgi 66 % un 45 %, salīdzinot ar tikai pazopaniba lietošanu (400 mg reizi dienā 7 dienas). Pazopaniba  $C_{max}$  (vidēji robežās no 27,5 līdz 58,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) un  $AUC_{(0-24)}$  (vidēji robežās no 48,7 līdz 1040  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) farmakokinētikas parametru salīdzinājums pēc tikai pazopaniba 800 mg lietošanas un pēc pazopaniba 400 mg plus ketokonazola 400 mg lietošanas (vidējais  $C_{max}$  59,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , vidējais  $AUC_{(0-24)}$  1300  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ) parādīja, ka spēcīga CYP3A4 un P-gp inhibitora klātbūtnē devas samazināšana līdz 400 mg pazopaniba reizi dienā vairumam pacientu nodrošinās tādu pašu sistēmisko iedarbību kā pēc tikai 800 mg pazopaniba lietošanas reizi dienā. Tomēr dažiem pacientiem varētu būt lielāka pazopaniba sistēmiskā iedarbība nekā tā, kas novērota pēc tikai 800 mg pazopaniba lietošanas.

Lietojot pazopanību vienlaikus ar citiem spēcīgiem CYP3A4 grupas inhibitoriem (piemēram, itraconazolu, klaritromicīnu, atazanavīru, indinavīru, nefazodonu, nefinavīru, ritonavīru, sakvinavīru, telitromicīnu, vorikonazolu), var palielināties pazopaniba koncentrācija. Greipfrūtu sula satur CYP3A4 inhibitoru un arī var palielināt pazopaniba koncentrāciju plazmā.

Lietojot 1500 mg lapatinību (CYP3A4 un P-gp substrāts un vājš inhibitors, kā arī spēcīgs BCRP inhibitors) vienlaikus ar 800 mg pazopanību, vidējais pazopaniba  $AUC_{(0-24)}$  un  $C_{max}$  palielinājās aptuveni par 50 - 60%, salīdzinot ar gadījumiem, kad lietoti tikai 800 mg

pazopaniba. Iespējams, lapatinība izraisītais P-gp un/vai BCRP nomākums veicināja pazopaniba iedarbības pastiprināšanos.

Lietojot pazopanību vienlaikus ar CYP3A4, P-gp un BCRP inhibitoru, piemēram, lapatinību, palielināsies pazopaniba koncentrācija plazmā. Lietojot vienlaikus ar spēcīgiem P-gp vai BCRP inhibitoriem, iespējamas pazopaniba iedarbības un izkliedes pārmaiņas, tai skaitā izkliedes pārmaiņas centrālajā nervu sistēmā (CNS).

Jāizvairās no pazopaniba vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja nav pieejama medicīniski atbilstoša spēcīga CYP3A4 inhibitora alternatīva, vienlaicīgas lietošanas laikā pazopaniba deva jāsamazina līdz 400 mg dienā. Šādos gadījumos jāpievērš īpaša uzmanība blakusparādībām, un, ja novērotas iespējamas zāļu blakusparādības, var apsvērt turpmāku devas samazināšanu.

Jāizvairās no lietošanas kombinācijā ar spēcīgiem P-gp vai BCRP inhibitoriem vai ieteicams izvēlēties alternatīvu vienlaikus lietojamo līdzekli, kas neinhibē vai minimāli inhibē P-gp vai BCRP.

#### *CYP3A4, P-gp, BCRP induktori*

CYP3A4 induktori, piemēram, rifampīns, var pazemināt pazopaniba koncentrāciju plazmā. Lietojot pazopanību vienlaikus ar spēcīgiem P-gp vai BCRP induktoriem, var mainīties pazopaniba iedarbība un izkliede, tai skaitā izkliede CNS. Ieteicams izvēlēties alternatīvu vienlaikus lietojamo līdzekli, kas neinducē vai minimāli inducē enzīmu vai transportvielu.

#### *Pazopaniba ietekme uz citām zālēm*

*In vitro* pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām konstatēts, ka pazopanibs nomāc CYP enzīmus 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2E1. *In vitro* cilvēka PXR testā pierādīta spēja inducēt cilvēka CYP3A4. Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot 800 mg pazopaniba vienreiz dienā, pierādīts, ka pazopanibam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz kofeīna (CYP1A2 testsubstrāta), varfarīna (CYP2C9 testsubstrāta) vai omeprazola (CYP2C19 testsubstrāta) farmakokinētiku vēža slimniekiem. Pazopanibs izraisīja midazolāma (CYP3A4 testsubstrāta) vidējā AUC un  $C_{max}$  palielināšanos par aptuveni 30% un deksametorfāna un deksstofāna attiecības urīnā palielināšanos par 33 – 64% pēc deksametorfāna (CYP2D6 testsubstrāta) perorālas lietošanas. Lietojot vienlaikus 800 mg pazopaniba vienreiz dienā un 80 mg/m<sup>2</sup> paklitaksela (CYP3A4 un CYP2C8 substrāts) vienreiz nedēļā, paklitaksela AUC un  $C_{max}$  palielinājās vidēji par attiecīgi 25% un 31%.

Ņemot vērā *in vitro* noteiktās IC<sub>50</sub> un *in vivo* noteiktās plazmas  $C_{max}$  vērtības, pazopaniba metabolīti GSK1268992 un GSK1268997 var veicināt kopējo pazopaniba nomācošo iedarbību pret BCRP. Turklāt nevar izslēgt iespēju, ka pazopanibs kuņģa-zarnu traktā inhibē BCRP un P-gp. Pazopanibs vienlaikus ar citiem perorāli lietojamiem BCRP un P-gp substrātiem jālieto piesardzīgi.

*In vitro* pazopanibs nomāca cilvēka organisko anjonu transporta polipeptīdu (*organic anion transporting polypeptide; OATP1B1*). Iespējams, ka pazopanibs ietekmēs OATP1B1 substrātu, piemēram, statīnu, farmakokinētiku (skatīt „Pazopaniba un simvastatīna vienlaicīgas lietošanas radītā ietekme” zemāk).

Pazopanibs *in vitro* ir enzīma uridīna difosfoglikuronoziltransferāzes 1A1 (UGT1A1) inhibitors. Irinotekāna aktīvais metabolīts SN-38 ir OATP1B1 un UGT1A1 substrāts. Vienlaicīga 400 mg pazopaniba lietošana reizi dienā kopā ar 250 mg/m<sup>2</sup> cetuksimaba un

150 mg/m<sup>2</sup> irinotekāna izraisīja SN-38 kopējās sistēmiskās iedarbības palielināšanos par aptuveni 20 %. Pazopanibam var būt lielāka ietekme uz SN-38 sadalījumu indivīdiem, kuriem ir UGT1A1\*28 polimorfisms, nekā indivīdiem ar savvaļas tipa alēli. Tomēr UGT1A1 genotips ne vienmēr noteica pazopaniba ietekmi uz SN-38 sadalījumu. Lietojot pazopanību kopā ar UGT1A1 substrātiem, jāievēro piesardzība.

#### Pazopaniba un simvastatīna vienlaicīgas lietošanas radītā ietekme

Pazopaniba un simvastatīna vienlaicīga lietošana palielina paaugstināta ALAT līmeņa sastopamību. Pazopaniba klīnisko pētījumu meta-analīzes apvienotie dati liecina, ka ALAT vērtību > 3 x ANR (augšējā normas robeža) novēroja 126 no 895 pacientiem (14%), kuri nelietoja statīnus, un 11 no 41 pacienta (27%), kuri vienlaikus lietoja simvastatīnu (p = 0,038). Ja pacientam, kurš vienlaikus saņem simvastatīnu, paaugstinās ALAT līmenis, sekojiet vadlīnijām par pazopaniba devām un pārtrauciet simvastatīna lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Turklāt pazopanibs un citi statīni vienlaicīgi jālieto ievērojot piesardzību, jo nav pieejams pietiekami daudz datu, lai novērtētu to ietekmi uz ALAT līmeni. Nevar izslēgt, ka pazopanibs ietekmēs citu statīnu (piem., atorvastatīna, fluvastatīna, pravastatīna, rosuvastatīna) farmakokinētiku.

#### Uztura ietekme uz pazopanību

Lietojot pazopanību treknas maltītes vai maltītes ar pazeminātu tauku saturu laikā, AUC un C<sub>max</sub> palielinās aptuveni 2 reizes. Tādēļ pazopanibs jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc maltītes.

#### Zāles, kas paaugstina kuņģa pH

Pazopaniba un esomeprazola vienlaicīga lietošana aptuveni par 40 % samazina pazopaniba biopieejamību (AUC un C<sub>max</sub>); jāizvairās no pazopaniba lietošanas vienlaikus ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH. Ja medicīnisku apsvērumu dēļ vienlaikus jālieto protonu sūkņa inhibitori (PSI), pazopaniba devu ieteicams lietot atsevišķi no ēdiena uzņemšanas vienreiz dienā vakarā, kopā ar PSI. Ja medicīnisku apsvērumu dēļ vienlaikus ir jālieto H<sub>2</sub> receptoru antagonists, pazopanibs jālieto atsevišķi no ēdiena uzņemšanas vismaz 2 stundas pirms vai 10 stundas pēc H<sub>2</sub> receptoru antagonista devas lietošanas. Pazopanibs jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc īsas darbības antacīdu lietošanas. Ieteikumi par gadījumiem, kad vienlaikus tiek lietoti PSI vai H<sub>2</sub> receptoru antagonisti, ir balstīti uz fizioloģiskiem apsvērumiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par pazopaniba lietošanu grūtniecēm. Pētījumos dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamais risks cilvēkam nav zināms.

Pazopanību nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietei klīniskā stāvokļa dēļ nepieciešama ārstēšana ar pazopanību. Ja pazopanību lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar pazopanību, viņai jāizskaidro risks, kādam var būt pakļauts auglis.

Reproduktīvā vecuma sievietēm jāiesaka lietot piemērotu kontracepcijas līdzekli un izvairīties no grūtniecības ārstēšanas laikā ar pazopanību.

### Barošana ar krūti

Pazopaniba lietošanas drošība zīdīšanas laikā nav noteikta. Nav zināms, vai pazopanibs izdalās mātes pienā cilvēkiem. Datu par pazopaniba izdalīšanos ar mātes pienu dzīvniekiem nav. Nevar izslēgt risku zīdāinim. Ārstēšanas laikā ar pazopanību bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

### Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka ārstēšana ar pazopanību var ietekmēt vīrieša un sievietes auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Vērtējot pazopaniba farmakoloģiju, nelabvēlīga ietekme uz šīm darbībām nav paredzama. Vērtējot pacienta spēju veikt uzdevumus, kuriem nepieciešamas spriešanas spējas, motoriskas vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un pazopaniba blakusparādību spektrs. Pacienti jāizvairās no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, ja viņi jūt reiboni, vājumu vai ir noguruši.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošības profila kopsavilkums

Apvienotie RCC pivotālā pētījuma (VEG105192, n = 290), pētījuma pagarinājuma (VEG107769, n = 71), atbalstoša II fāzes pētījuma (VEG102616, n = 225) un randomizēta, atklāta, paralēlu grupu III fāzes līdzvērtīguma pētījuma (VEG108844, n = 557) dati tika vērtēti, veicot vispārējo pazopaniba drošības un panesamības novērtējumu (kopā n = 1149) pacientiem ar RCC (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Apvienotie STS pivotālā pētījuma (VEG110727, n = 369) un atbalstoša II fāzes pētījuma (VEG20002, n=142) dati tika vērtēti, veicot vispārējo pazopaniba drošības un panesamības novērtējumu (kopējā drošuma populācija n = 382) pētāmajām personām ar STS (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nozīmīgākās nopietnās RCC un STS pētījumos atklātās blakusparādības bija pārejoša išēmijas lēkme, išēmisks insults, miokarda išēmija, miokarda un galvas smadzeņu infarkts, sirds funkcijas traucējumi, kuņģa-zarnu trakta perforācija un fistula, QT pagarināšanās un plaušu, kuņģa-zarnu trakta un galvas smadzeņu asiņošana; par visām šīm blakusparādībām ziņots < 1% ārstēto pacientu. Citas nozīmīgas smagas blakusparādības, kas atklātas STS pētījumos, bija venoza trombembolija, kreisā kambara funkcijas traucējumi un pneimotorakss.

Letāli gadījumi, kurus uzskatīja par iespējami saistītiem ar pazopaniba lietošanu, ietvēra kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, plaušu asiņošanu/asins spļaušanu, aknu funkciju traucējumus, zarnu perforāciju un išēmisku insultu.

Biežākās jebkādas smaguma pakāpes blakusparādības (radušās vismaz 10% pacientu) RCC un STS pētījumos: caureja, matu krāsas pārmaiņas, ādas hipopigmentācija, eksofoliatīvi izsitumi, hipertensija, slikta dūša, galvassāpes, nespēks, anoreksija, vemšana, garšas sajūtas pārmaiņas, stomatīts, ķermeņa masas samazināšanās, sāpes, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis un paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis.

Tālāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un smaguma pakāpei norādītas visas jebkādas pakāpes ar ārstēšanu saistītās blakusparādības, par kurām ziņots RCC un STS pētāmajām personām vai pēcreģistrācijas periodā. Biežuma klasifikācijai izmantota šāda pieeja:

ļoti bieži  $\geq 1/10$ ;

bieži  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ;

retāk  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ;

reti  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ;

ļoti reti  $< 1/10\ 000$ ;

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Iedalīšana grupās veikta atbilstoši absolūtai sastopamībai, kas novērota klīniskos pētījumos. Tika novērtēti arī drošības un panesamības pēcreģistrācijas dati no visiem pazopaniba klīniskajiem pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem. Katrā orgānu sistēmu grupā blakusparādības ar vienādu sastopamības biežumu norādītas nopietnības samazinājuma secībā.

*Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulu veidā*

1. tabula. Ar ārstēšanu saistītas nevēlamas blakusparādības, par kurām ziņots RCC pētījumos (n = 1149) vai pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Infekcijas (ar neitropēniju vai bez tās) <sup>†</sup>	nav zināms	nav zināms	nav zināms
	Retāk	Smaganu infekcija	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Infekciozs peritonīts	1 (< 1 %)	0	0
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Audzēja izraisītas sāpes	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Bieži	Neitropēnija	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Bieži	Leikopēnija	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotireoze	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba <sup>e</sup>	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Bieži	Hipofosfatēmija	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Dehidratācija	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Retāk	Hipomagnēmija	10 (< 1 %)	0	0
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs	30 (3 %)	0	0
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Disgeizija <sup>c</sup>	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Ļoti bieži	Galvassāpes	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Bieži	Reibonis	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Letarģija	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Parestēzijas	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Perifērā sensorā neiropātija	17 (1 %)	0	0
	Retāk	Hipoestēzija	8 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Īslaicīga išēmijas lēkme	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Retāk	Miegainība	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Cerebrovaskulāri traucējumi	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Retāk	Išēmisks insults	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Skropstu krāsas pārmaiņas	4 (< 1 %)	0	0
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Bradikardija	6 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Miokarda infarkts	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)

Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
	Retāk	Sirds funkcijas traucējumi <sup>f</sup>	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Miokarda išēmija	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Karstuma viļņi	16 (1 %)	0	0
	Bieži	Venoza tromboembolija <sup>g</sup>	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Bieži	Pietvīkums	12 (1 %)	0	0
	Retāk	Hipertensīvā krīze	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Retāk	Asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Deguna asiņošana	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Disfonija	48 (4 %)	0	0
	Bieži	Aizdusa	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Hemoptīze	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Rinoreja	8 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Plaušu asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Pneimotorakss	1 (< 1 %)	0	0
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Ļoti bieži	Slikta dūša	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Ļoti bieži	Vemšana	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Ļoti bieži	Sāpes vēderā <sup>a</sup>	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Bieži	Stomatīts	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Bieži	Dispepsija	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Meteorisms	43 (4 %)	0	0
	Bieži	Vēdera apjoma palielināšanās	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Čūlas mutes dobumā	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Sausa mute	27 (2 %)	0	0
	Retāk	Pankreatīts	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Retāk	Asiņošana no taisnās zarnas	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Hematohezijs	6 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Melēna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Bieža vēdera izeja	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana no anālās atveres	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Resnās zarnas perforācija	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Mutes asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošana	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Retāk	Enterokutāna fistula	1 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Asins vemšana	1 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Hemoroīdu asiņošana	1 (< 1 %)	0	0	

<b>Orgānu sistēma</b>	<b>Biežums (visas pakāpes)</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Visas pakāpes n (%)</b>	<b>3. pakāpe n (%)</b>	<b>4. pakāpe n (%)</b>
	Retāk	Likumainās zarnas perforācija	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Retāk	Barības vada asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Retroperitoneāla asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Hiperbilirubinēmija	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Aknu darbības traucējumi	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Bieži	Hepatotoksicitāte	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Retāk	Dzelte	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Zāļu izraisīts aknu bojājums	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Aknu mazspēja	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ļoti bieži	Matu krāsas pārmaiņas	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Ļoti bieži	Plamāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Ļoti bieži	Alopēcija	130 (11 %)	0	0
	Ļoti bieži	Izsitumi	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Ādas hipopigmentācija	52 (5 %)	0	0
	Bieži	Sausa āda	50 (4 %)	0	0
	Bieži	Nieze	29 (3 %)	0	0
	Bieži	Eritēma	25 (2 %)	0	0
	Bieži	Ādas depigmentācija	20 (2 %)	0	0
	Bieži	Hiperhidroze	17 (1 %)	0	0
	Retāk	Nagu bojājumi	11 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Ādas lobīšanās	10 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Fotosensitivitātes reakcija	7 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Eritematozi izsitumi	6 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Ādas bojājumi	5 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Makulāri izsitumi	4 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Niezoši izsitumi	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Vezikulāri izsitumi	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Ģeneralizēta nieze	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Ģeneralizēti izsitumi	2 (< 1 %)	0	0
Retāk	Papulāri izsitumi	2 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Plantāra eritēma	1 (< 1 %)	0	0	
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Bieži	Artralģija	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Bieži	Mialģija	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Muskuļu spazmas	25 (2 %)	0	0
	Retāk	Skeleta muskuļu sāpes	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Proteinūrija	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Retāk	Urīnceļu asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
<b>Reproduktīvās</b>	Retāk	Menorāģija	3 (< 1 %)	0	0



Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Asiņošana no maksts	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana no dzemdes	1 (< 1 %)	0	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Gļotādas iekaisums	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Bieži	Astēnija	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Tūska <sup>b</sup>	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Sāpes krūtīs	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Retāk	Drebuļi	4 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Gļotādu bojājums	1 (< 1 %)	0	0
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Bieži	Ķermeņa masas samazināšanās	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts lipāzes līmenis	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Bieži	Samazināts leukocītu skaits <sup>d</sup>	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs	36 (3 %)	0	0
	Bieži	Paaugstināts amilāzes līmenis	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Bieži	Paaugstināts asinsspiediens	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Patoloģisks aknu funkcionālo testu rezultāts	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Retāk	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Retāk	Pazemināts glikozes līmenis asinīs	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Retāk	Elektrokardiogrammā	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0

Orgānu sistēma	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes n (%)	3. pakāpe n (%)	4. pakāpe n (%)
		pagarināts QT intervāls			
	Retāk	Paaugstināts transamināžu līmenis	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Patoloģisks vairogdziedzera funkcionālā testa rezultāts	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Paaugstināts diastoliskais asinsspiediens	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Paaugstināts sistoliskais asinsspiediens	1 (< 1 %)	0	0

† Ar ārstēšanu saistīta nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots pēcreģistrācijas periodā (spontāni ziņojumi un nopietni nevēlami notikumi no visiem pazopaniba klīniskiem pētījumiem).

Apvienoti šādi termini:

<sup>a</sup> sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejasdaļā;

<sup>b</sup> tūska, perifēra tūska, acu tūska, lokalizēta tūska un sejas tūska;

<sup>c</sup> disgeizija, ageizija un hipogeizija;

<sup>d</sup> samazināts leukocītu skaits, samazināts neitrofilo leukocītu skaits un samazināts leukocītu skaits;

<sup>e</sup> samazināta ēstgriba un anoreksija;

<sup>f</sup> sirdsdarbības traucējumi, kreisā kambara disfunkcija, sirds mazspēja un restriktīva kardiomiopātija;

<sup>g</sup> venoza trombembolija, dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un tromboze.

2. tabula. Ar ārstēšanu saistītas blakusparādības, par kurām ziņots STS pētījumos (n = 382)

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	Bieži	Smaganu infekcija	4 (1 %)	0	0
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</b>	Ļoti bieži	Audzēja izraisītās sāpes	121 (32 %)	32 (8 %)	0
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi<sup>f</sup></b>	Ļoti bieži	Leikopēnija	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Ļoti bieži	Trombocitopēnija	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Ļoti bieži	Neitropēnija	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Reti	Trombotiska mikroangiopātija (arī trombotiska trombocitopēniska purpura un hemolītiski urēmiskais sindroms)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Endokrīnās sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Hipotireoze	18 (5 %)	0	0
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Ļoti bieži	Hiperalbuminēmija <sup>f</sup>	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Dehidratācija	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Retāk	Hipomagnēmija	1 (< 1 %)	0	0
<b>Psihiskie traucējumi</b>	Bieži	Bezmiags	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	Ļoti bieži	Disgeizija <sup>c</sup>	79 (21 %)	0	0
	Ļoti bieži	Galvassāpes	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Perifērā sensorā neiropātija	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Reibonis	15 (4 %)	0	0
	Retāk	Miegainība	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Parestēzija	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Galvas smadzeņu infarkts	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Acu bojājumi</b>	Bieži	Redzes miglošanās	15 (4 %)	0	0
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bieži	Sirds funkcijas traucējumi <sup>g</sup>	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Kreisā kambara disfunkcija	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Bradikardija	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Miokarda infarkts	1 (< 1 %)	0	0
<b>Asinsvadu</b>	Ļoti bieži	Hipertensija	152 (40 %)	26 (7 %)	0

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
<b>sistēmas traucējumi</b>			%)		
	Bieži	Venoza trombembolija <sup>d</sup>	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Bieži	Karstuma viļņi	12 (3 %)	0	0
	Bieži	Pietvīkums	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Bieži	Deguna asiņošana	22 (6 %)	0	0
	Bieži	Disfonija	20 (5 %)	0	0
	Bieži	Aizdusa	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Bieži	Klepus	12 (3 %)	0	0
	Bieži	Pneimotorakss	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Žagas	4 (1 %)	0	0
	Bieži	Plaušu asiņošana	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Orofaringeālas sāpes	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Bronhu asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Rinoreja	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Hemoptīze	1 (< 1 %)	0	0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Ļoti bieži	Caureja	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Ļoti bieži	Slikta dūša	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Ļoti bieži	Vemšana	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Ļoti bieži	Sāpes vēderā <sup>a</sup>	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Ļoti bieži	Stomatīts	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Vēdera apjoma palielināšanās	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Bieži	Sausa mute	14 (4 %)	0	0
	Bieži	Dispepsija	12 (3 %)	0	0
	Bieži	Mutes asiņošana	5 (1 %)	0	0
	Bieži	Meteorisms	5 (1 %)	0	0
	Bieži	Asiņošana no anālās atveres	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Asiņošana no taisnās zarnas	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Enterokutāna fistula	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Kuņģa asiņošana	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Melēna	2 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Barības vada asiņošana	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Retāk	Peritonīts	1 (< 1 %)	0	0
Retāk	Retroperitoneāla asiņošana	1 (< 1 %)	0	0	
Retāk	Kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
		asiņošana			
	Retāk	Līkumainās zarnas perforācija	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>	Retāk	Aknu darbības traucējumi	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ļoti bieži	Matu krāsas pārmaiņas	93 (24 %)	0	0
	Ļoti bieži	Ādas hipopigmentācija	80 (21 %)	0	0
	Ļoti bieži	Eksfoliatīvi izsitumi	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Alopēcija	30 (8 %)	0	0
	Bieži	Ādas bojājumi <sup>c</sup>	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Bieži	Sausa āda	21 (5 %)	0	0
	Bieži	Hiperhidroze	18 (5 %)	0	0
	Bieži	Nagu bojājumi	13 (3 %)	0	0
	Bieži	Nieze	11 (3 %)	0	0
	Bieži	Eritēma	4 (1 %)	0	0
	Retāk	Ādas čūlas	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Retāk	Izsitumi	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Papulozi izsitumi	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Fotosensitivitātes reakcijas	1 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Palmāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms	2 (< 1 %)	0	0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Bieži	Skeleta-muskuļu sāpes	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Mialģija	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Bieži	Muskuļu spazmas	8 (2 %)	0	0
	Retāk	Artralģija	2 (< 1 %)	0	0
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Retāk	Proteinūrija	2 (< 1 %)	0	0
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>	Retāk	Asiņošana no maksts	3 (< 1 %)	0	0
	Retāk	Menorāģija	1 (< 1 %)	0	0
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Ļoti bieži	Nogurums	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Bieži	Tūska <sup>b</sup>	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Bieži	Sāpes krūtīs	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Bieži	Drebuļi	10 (3 %)	0	0

Orgānu sistēma	Biežums (visas smaguma pakāpes)	Blakusparādības	Visas smaguma pakāpes n (%)	3. smaguma pakāpe n (%)	4. smaguma pakāpe n (%)
	Retāk	Ģlotādas iekaisums <sup>e</sup>	1 (<1 %)	0	0
	Retāk	Astēnija	1 (<1 %)	0	0
<b>Izmeklējumi<sup>h</sup></b>	Ļoti bieži	Ķermeņa masas samazināšanās	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Bieži	Ausu, deguna un rīkles izmeklējumu rezultātu novirzes <sup>e</sup>	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (<1 %)
	Bieži	Holesterīna līmeņa asinīs novirzes	6 (2 %)	0	0
	Bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis	5 (1 %)	2 (<1 %)	2 (<1 %)
	Bieži	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis	4 (1 %)	0	3 (<1 %)
	Retāk	Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs	2 (<1 %)	0	0
	Retāk	Aspartāta aminotransferāzes līmenis	2 (<1 %)	0	2 (<1 %)
	Retāk	Alanīna aminotransferāzes līmenis	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Retāk	Samazināts trombocītu skaits	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Retāk	Pagarināts QT elektrokardiogrammā	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0

Apvienoti šādi termini:

<sup>a</sup> sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā un gastrointestinālas sāpes;

<sup>b</sup> tūska, perifēra tūska un plakstiņu tūska;

<sup>c</sup> vairums šo gadījumu bija palmāras-plantāras eritrodizestēzijas sindroms;

<sup>d</sup> venoza trombembolija – ietver terminus „dziļo vēnu tromboze”, „plaušu embolija” un „tromboze”;

<sup>e</sup> vairums šo gadījumu apraksta mukozītu.

<sup>f</sup> sastopamības biežums pamatots ar VEG110727 pētījuma (N = 240) laboratorisko rādītāju tabulām.

Par tām kā blakusparādībām pētnieki ziņoja retāk, nekā redzams laboratorisko rādītāju tabulās.

<sup>g</sup> sirds funkcijas traucējumi – ietver kreisā kambara funkcijas traucējumus, sirds mazspēju un restriktīvu kardiomiopātiju.

<sup>h</sup> sastopamības biežums pamatots ar pētnieku ziņotajām blakusparādībām. Par laboratorisko rādītāju novirzēm kā blakusparādībām pētnieki ziņoja retāk, nekā redzams laboratorisko rādītāju tabulās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#).

#### 4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos bez devu ierobežojošas toksicitātes rašanās novērtētas līdz 2000 mg lielas pazopaniba devas.

Pazopaniba pārdozēšanas gadījumā specifiska antidota nav un pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārēji uzturoši pasākumi.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE11

##### Darbības mehānisms

Pazopanibs ir perorāli lietojams, spēcīgs vairāku mērķu tirozīnkināzes inhibitori (TKI), kas iedarbojas uz asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptoriem (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptors; VEGFR*)-1, -2 un -3, trombocītu augšanas faktoru (*platelet-derived growth factor; PDGFR*)  $\alpha$  un  $\beta$  un cilmes šūnu faktora receptoriem (c-KIT) ar IC<sub>50</sub> vērtībām attiecīgi 10, 30, 47, 71, 84 un 74 nM. Preklīniskos eksperimentos pazopanibs no devas atkarīgā veidā nomāca ligandu inducētu VEGFR-2, c-Kit un PDGFR- $\beta$  receptoru autofosforilēšanos šūnās. *In vivo* pazopanibs inhibēja VEGF ierosinātu VEGFR-2 fosforilēšanos peļu plaušās, angiogēnēzi dažādos dzīvnieku modeļos un vairāku cilvēka audzēju ksenotransplantātu augšanu pelēm.

##### Klīniskie pētījumi

##### Nieru šūnu karcinoma (RCC)

Pazopaniba drošību un efektivitāti RCC gadījumā vērtēja randomizētā, dubultmaskētā placebo kontrolētā daudzcentru pētījumā. Pacienti (N = 435) ar lokāli progresējošu un/vai metastātisku RCC tika nejaušināti, lai saņemtu 800 mg pazopaniba vienreiz dienā vai placebo. Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt un salīdzināt dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*progression-free survival; PFS*) abās terapijas grupās, un galvenais sekundārais vērtētais raksturlielums bija kopējā dzīvildze (*overall survival; OS*). Citi mērķi bija novērtēt kopējo atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu.

No kopumā 435 pacientiem, kas piedalījās šajā pētījumā, 233 pacienti nebija iepriekš ārstēti un 202 pacienti saņēma otrās izvēles terapiju – viņi iepriekš bija saņēmuši vienu IL-2 vai INF $\alpha$  saturošu terapijas kursu. Veiktspējas statuss (ECOG) pazopaniba un placebo grupās bija līdzīgs (ECOG 0: 42% salīdzinājumā ar 41%, ECOG 1: 58% salīdzinājumā ar 59%). Lielākajai daļai pacientu MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*) / *Motzer* prognostiskie faktori bija labvēlīgi (39%) vai mēreni labvēlīgi (54%). Visiem pacientiem bija gaišo šūnu histoloģiskā aina vai galvenokārt gaišo šūnu histoloģiskā aina. Aptuveni pusei pacientu slimība bija skārusi 3 vai vairāk orgānus, un lielākajai daļai pacientu pētījuma sākumā bija metastāzes plaušās (74%) un/vai limfmezglos (54%).

Iepriekš neārstēto un ar citokīniem iepriekš ārstēto pacientu daļa abās grupās bija līdzīga (53% un 47% pazopaniba grupā, 54% un 46% placebo grupā). Ar citokīniem iepriekš ārstētajā apakšgrupā lielākā daļa pacientu (75%) bija saņēmuši interferonu saturošu terapiju.

Līdzīgam daudzumam pacientu abās grupās iepriekš bija veikta nefrektomija (89% un 88% attiecīgi pazopaniba un placebo grupā) un/vai staru terapija (22% un 15% attiecīgi pazopaniba un placebo grupā).

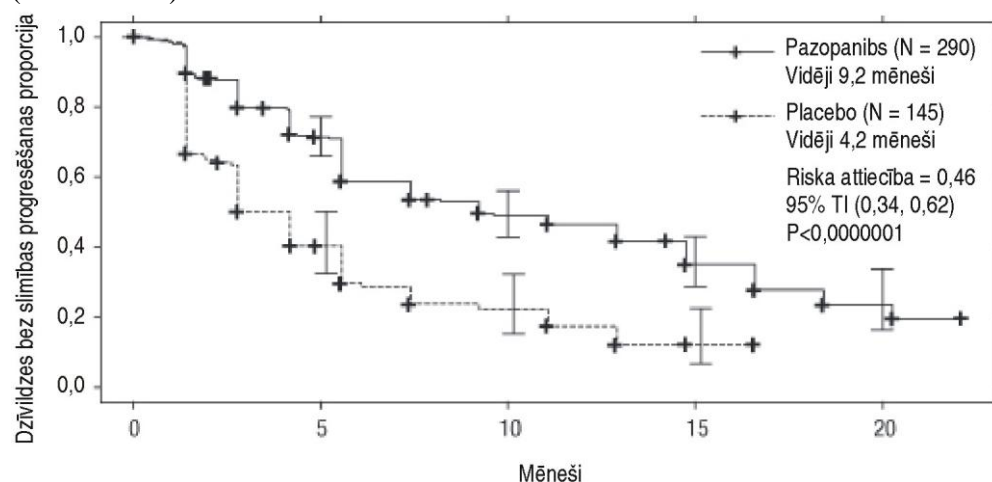
Primārā vērtētā raksturlieluma PFS primārā analīze pamatojas uz neatkarīgu radioloģisku slimības novērtējumu visā pētījuma populācijā (iepriekš neārstētiem un iepriekš ar citokīniem ārstētiem pacientiem).

2. tabula. Kopējie efektivitātes rezultāti RCC gadījumā pēc neatkarīga vērtējuma (VEG105192)

Vērtētais raksturlielums/pētījuma populācija	Pazopanibs	Placebo	RA (95% TI)	P vērtība (vienpusēja)
PFS				
Kopējā* ITT populācija	N = 290	N = 145		
Vidēji (mēneši)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	< 0,0000001
Atbildes reakcijas rādītājs	N = 290	N = 145		
% (95% TI)	30 (25,1,35,6)	3 (0,5, 6,4)	—	< 0,001

RA = riska attiecība; ITT = ārstēt paredzētie pacienti; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; \* - iepriekš neārstēti un iepriekš ar citokīniem ārstēti pacienti.

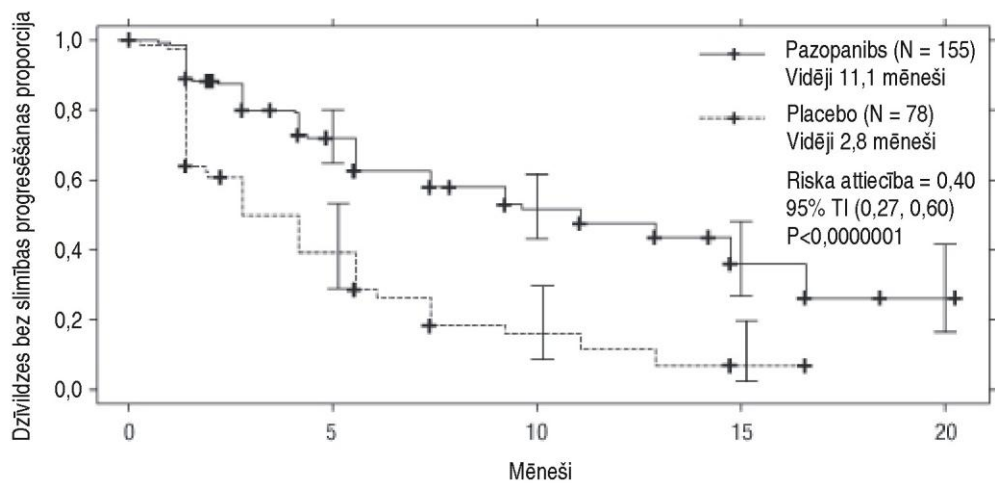
1. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma kopējai populācijai (iepriekš neārstētiem un ar citokīniem iepriekš ārstētiem pacientiem) (VEG105192)



x ass: mēneši; y ass: dzīvildzes bez slimības progresēšanas proporcija, Pazopanibs — (N = 290) vidēji 9,2 mēneši; placebo ----- (N = 145) vidēji 4,2 mēneši; riska attiecība = 0,46; 95 % CI (0,34, 0,62), P < 0,0000001

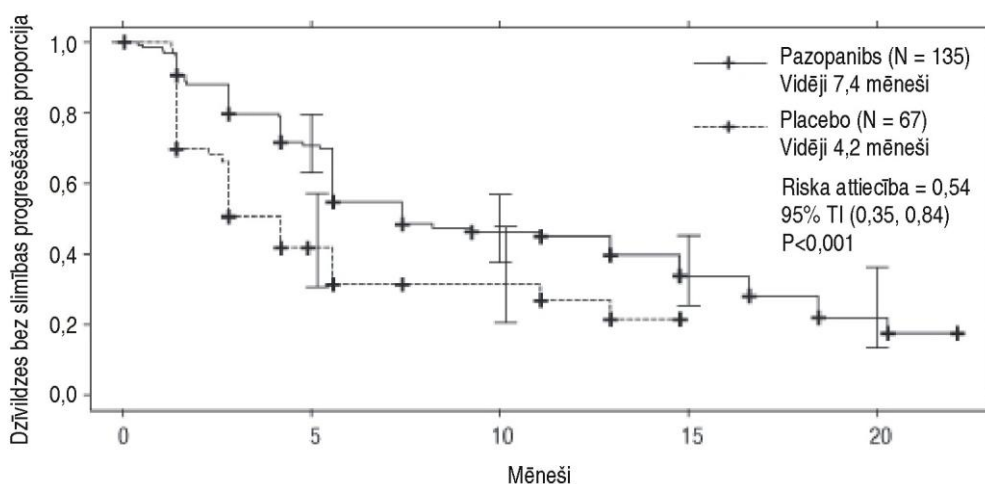
2. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma iepriekš neārstētai populācijai (VEG105192)





x ass: mēneši; y ass: dzīvildzes bez slimības progresēšanas proporcija, Pazopanibs —+— (N = 155) vidēji 11,1 mēnesis; placebo - - - - - (N = 78) vidēji 2,8 mēneši; riska attiecība = 0,40; 95 % CI (0,27, 0,60), P < 0,0000001

3. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma ar citokīniem iepriekš ārstētai populācijai (VEG105192)



x ass: mēneši; y ass: dzīvildzes bez slimības progresēšanas proporcija, Pazopanibs — (N = 135) vidēji 7,4 mēneši; placebo ----- (N = 67) vidēji 4,2 mēneši; riska attiecība = 0,54; 95 % CI (0,35, 0,84),  $P < 0,001$

Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu vidējais laiks līdz reakcijai bija 11,9 nedēļas, un vidējais reakcijas ilgums bija 58,7 nedēļas (VEG105192).

Kopējās dzīvildzes (OS) mediānas vērtības pacientiem, kuri bija nejaušināti attiecīgi pazopaniba un placebo grupā, protokolā noteiktajā galīgajā dzīvildzes analizē bija 22,9 mēneši un 20,5 mēneši [RA = 0,91 (95% TI: 0,71; 1,16;  $p = 0,224$ )]. OS rezultātiem iespējama sistemātiskā kļūda, jo 54% placebo grupas pacientu šī pētījuma pagarinājumā saņēma pazopanibu pēc slimības progresēšanas. Sešdesmit seši procenti placebo grupas pacientu saņēma terapiju pēc pētījuma; salīdzinājumam, pazopaniba grupā šis rādītājs bija 30%.

Novērtēšanai izmantojot EORTC QLQ-C30 un EuroQoL EQ-5D, statistiskas vispārējās dzīves kvalitātes atšķirības terapijas grupās nekonstatēja.

Otrās fāzes pētījumā 225 pacientiem ar lokāli recidivējošu vai metastātisku gaišo šūnu nieru karcinomu saskaņā ar neatkarīgu vērtējumu objektīvās atbildes reakcijas rādītājs bija 25%, un vidējais atbildes reakcijas ilgums bija 68 nedēļas. Vidējā PFS bija 11,9 mēneši.

Pazopaniba drošumu, efektivitāti un nodrošināto dzīves kvalitāti salīdzinājumā ar sunitinibu vērtēja randomizētā, atklātā, paralēlu grupu III fāzes līdzvērtīguma pētījumā (VEG108844). VEG108844 pētījumā pacientus (N = 1110) ar lokāli progresējušu un/vai metastātisku RCC, kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju, randomizēja vai nu nepārtrauktai ārstēšanai, lietojot 800 mg pazopaniba vienreiz dienā, vai ārstēšanai ar sunitinibu, lietojot 50 mg sunitiniba vienreiz dienā sešu nedēļu ilgu ciklu veidā (četras nedēļas zāles lieto, pēc tam divas nedēļas zāles nelieto).

Šī pētījuma primārais mērķis bija novērtēt un salīdzināt PFS ar pazopanibu un ar sunitinibu ārstētiem pacientiem. Ārstēšanas grupu demogrāfiskais raksturojums bija līdzīgs. Slimības raksturojumu diagnozes noteikšanas un atlases brīdi starp ārstēšanas grupām līdzsvaroja tā, lai lielākā daļa pacientu būtu ar gaišo šūnu audzēju pēc histoloģiskiem datiem un ar IV stadijas slimību.

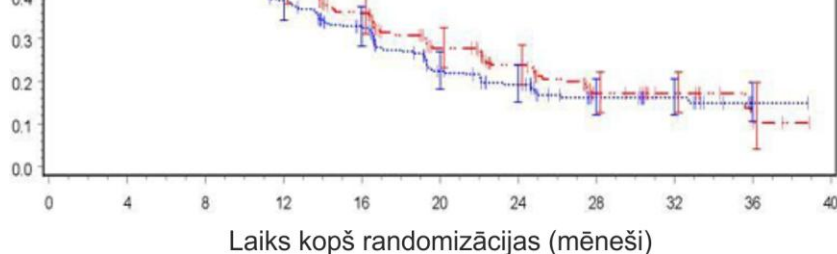
VEG108844 sasniedza primāro mērķi attiecībā uz PFS un pierādīja, ka pazopanibs ir līdzvērtīgs sunitinibam, jo riska attiecības 95 % TI augšējā robeža bija mazāka nekā protokolā noteiktā līdzvērtīguma robeža 1,25. Kopējie efektivitātes rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

4. tabula. Kopējie efektivitātes rezultāti (VEG108844)

	<b>Pazopanibs</b>	<b>Sunitinibs</b>	<b>RA</b>
<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>N = 557</b>	<b>N = 553</b>	<b>(95 % TI)</b>
<b>PFS</b>			
Kopumā			
Mediāna (mēneši)	8,4	9,5	1,047
(95 % TI)	(8,3, 10,9)	(8,3, 11,0)	(0,898, 1,220)
<b>Kopējā dzīvildze</b>			
Mediāna (mēneši)	28,4	29,3	0,908 <sup>a</sup>
(95 % TI)	(26,2, 35,6)	(25,3, 32,5)	(0,762, 1,082)

RA = riska attiecība; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas<sup>a</sup>, *P* vērtība = 0,275 (divpusēja)

4. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas pēc neatkarīga vērtējuma visai populācijai (VEG108844)



PFS apakšgrupu analīzi veica 20 demogrāfiskiem un prognostiskiem faktoriem. 95 % ticamības intervāls visām apakšgrupām ietver riska attiecību 1. Trīs mazākajās no šīm 20 apakšgrupām, t.i., pētāmām personām, kurām iepriekš nebija veikta nefrektomija (n = 186, RA = 1,403, 95 % TI (0,955, 2,061)), sākotnējais LDH līmenis > 1,5 x ANR (n = 68, RA = 1,72, 95 % TI (0,943, 3,139) un MSKCC: nelabvēlīgs riska profils (n = 119, RA = 1,472, 95 % TI (0,937, 2,313)) aprēķinātā riska attiecība pārsniedza 1,25.

### Mīksto audu sarkoma (STS)

Pazopaniba efektivitāti un drošību STS gadījumā vērtēja pivotālā, III fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, daudzcentru pētījumā (VEG110727). Kopumā 369 pacienti ar progresējošu STS tika randomizēti, lai saņemtu 800 mg pazopaniba vienu reizi dienā vai placebo. Svarīgi, ka pētījumā drīkstēja piedalīties vienīgi pacienti ar noteiktiem histoloģiskiem STS apakštipiem, tādēļ var uzskatīt, ka pazopaniba efektivitāte un drošība ir pierādīta tikai šīm STS apakšgrupām un ārstēšanu ar pazopanību drīkst veikt tikai šo STS apakštipu gadījumā.

Vērtēšanai piemēroti bija šādi audzēja veidi:

fibroblastiska (pieaugušo fibrosarkoma, mikrofibrosarkoma, sklerozējoša epitelioida fibrosarkoma, ļaundabīgi solitāri fibrozi audzēji), tā dēvētā fibrohistiocītiskā (pleomorfā ļaundabīgā fibrozā histiocitoma [*malignant fibrous histiocytoma* - MFH], gigantisko šūnu MFH, iekaisuma MFH), leiomiosarkoma, ļaundabīgie *glomus* audzēji, skeleta muskuļu (pleomorfā un alveolārā rhabdomyosarkoma), vaskulārā (epitelioidā hemangioendotelioma, angiosarkoma), neskaidras diferenciacijas (sinoviālā, epitelioidā, alveolārā mīkstās daļas, gaišo šūnu, desmoplastiskā mazo apaļo šūnu, ārpusnieru rabdoīda, ļaundabīgā mezenhimoma, perivaskulāro epitelioido šūnu sarkoma (PEComa), intīmas sarkoma), *izņemot* hondrosarkomu, Jūinga audzējus / primitīvus neuroektodermālus audzējus (PNET), ļaundabīgus perifēro nervu apvalku audzējus, nediferencētas mīksto audu sarkomas, neprecizētas (NOS), un citus sarkomas tipus (neuzskaitīti kā neatbilstoši).

Vērtēšanai nepiemēroti bija šādi audzēja veidi:

tuklo šūnu sarkoma (visi apakštipi), visas rhabdomyosarkomas, kas nebija alveolāras vai pleomorfās, hondrosarkoma, osteosarkoma, Jūinga audzēji/PNET, gastrointestinālie stromas audzēji (GIST), paugurainā dermatofibrosarkoma, iekaisīga miofibroblastiska sarkoma, ļaundabīga mezotelioma un jaukti mezodermāli dzemdes audzēji.

Jāņem vērā, ka no pivotāla III fāzes pētījuma izslēdza pacientus ar tuklo šūnu sarkomu, jo sākotnējā II fāzes pētījumā (VEG20002) novērotā pazopaniba aktivitāte (PFS 12. nedēļā) tuklo šūnu sarkomas gadījumā nesasniedza iepriekš noteikto rādītāju, kas ļautu turpināt klīniskās pārbaudes.

Citi nozīmīgi piemērotības kritēriji VEG110727 pētījumā bija histoloģiski pierādījumi par augstas vai vidējas diferenciacijas pakāpes ļaundabīgu STS un slimības progresēšana 6 mēnešu laikā pēc metastātiskas slimības ārstēšanas uzsākšanas, vai recidīvs 12 mēnešu laikā pēc (neo)-/adjuvantas terapijas.

Deviņdesmit astoņi procenti (98 %) pētāmo personu pirms iekļaušanas pētījumā iepriekš bija saņēmušas doksorubicīnu, 70 % - ifosfamīdu un 65 % - vismaz trīs vai vairāk ķīmijterapijas līdzekļus.

Pacientus stratificēja pēc PVO funkcionālās veiktspējas statusa (WHO PS) (0 vai 1) pētījuma sākumā un pēc progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš veikto sistēmiskās terapijas veidu

skaita (0 vai 1 salīdzinājumā ar 2+). Katrā terapijas grupā procentuāli nedaudz vairāk pētāmo personu atbilda 2+ vērtējumam attiecībā uz progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš veikto sistēmisko terapiju (58 % un 55 % attiecīgi placebo un pazopaniba terapijas grupās), salīdzinot ar 0 vai 1 iepriekš veiktu sistēmisku terapiju (42 % un 45 % attiecīgi placebo un pazopaniba terapijas grupās). Mediānais pētāmo personu novērošanas ilgums (definēts kā laiks no randomizācijas datuma līdz pēdējā kontakta vai nāves datumam) abās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (9,36 mēneši placebo grupā [robežās no 0,69 līdz 23,0 mēnešiem] un 10,04 mēneši pazopaniba grupā [robežās no 0,2 līdz 24,3 mēnešiem]).

Primārais pētījuma mērķis bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pēc neatkarīga radioloģiska vērtējuma; sekundārie galaiznākumi bija kopējā dzīvildze (OS), kopējais atbildes reakcijas rādītājs un atbildes reakcijas ilgums.

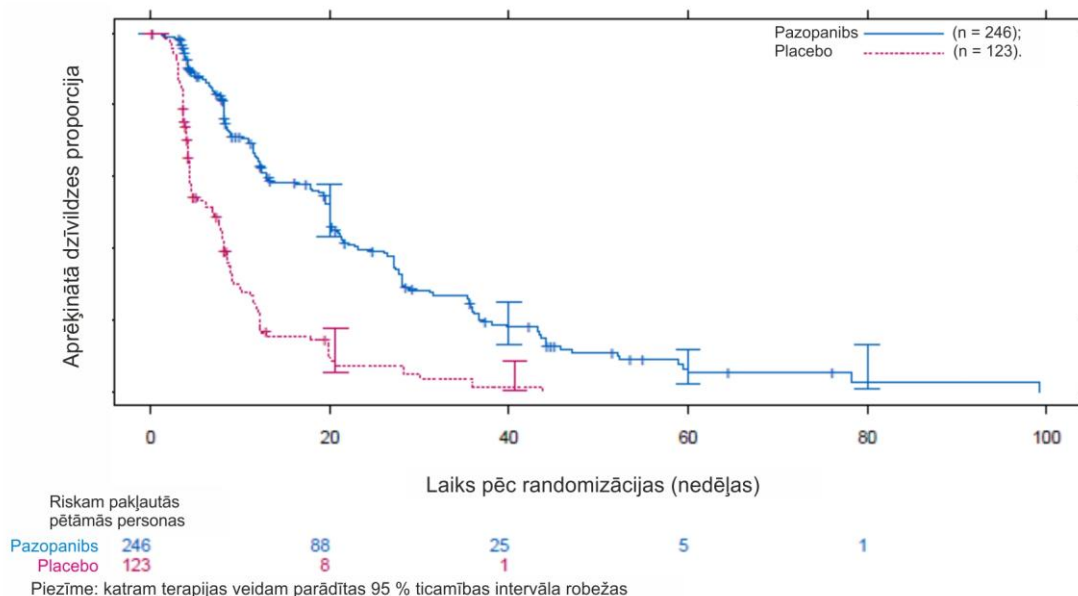
5. tabula. Kopējie efektivitātes rezultāti STS gadījumā pēc neatkarīga vērtējuma (VEG110727)

<b>Galaiznākumi/pētījuma populācija</b>	<b>Pazopanibs</b>	<b>Placebo</b>	<b>RA (95 % TI)</b>	<b>P vērtība (divpusēja)</b>
<b>PFS</b>				
Kopējā ITT Mediāna (nedēļas)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkoma Mediāna (nedēļas)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Sinoviālās sarkomas apakšgrupas Mediāna (nedēļas)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
“Citas STS” apakšgrupas Mediāna (nedēļas)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
<b>OS</b>				
Kopējā ITT Mediāna (mēneši)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67,1,12)	0,256
Leiomyosarkoma* Mediāna (mēneši)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Sinoviālās sarkomas apakšgrupas * Mediāna (mēneši)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
”Citas STS” apakšgrupas * Mediāna (mēneši)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
<b>Atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR)</b>				
% (95 % TI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Atbildes reakcijas ilgums Mediāna (nedēļas) (95 % TI)	38,9 (16,7, 40,0)			

RA = riska attiecība; ITT = ārstēt paredzēto pacientu grupa; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; OS = kopējā dzīvildze.  
\* Kopējā dzīvildze attiecīgajās STS histoloģiskajās apakšgrupās (leiomyosarkoma, sinoviāla sarkoma un “Citas” STS) jāinterpretē uzmanīgi mazā pētāmo personu skaita un plašo ticamības intervālu dēļ

Līdzīga PFS uzlabošanās, kas pamatojas uz pētnieku vērtējumu, tika novērota pazopaniba grupā, salīdzinot ar placebo grupu (kopējā ITT populācijā RA: 0,39; 95 % TI, 0,30 – 0,52,  $p < 0,001$ ).

5. attēls. *Kaplan-Meier* līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas STS gadījumā pēc neatkarīga vērtējuma kopējā populācijā (VEG110727)



Veicot galīgo OS analīzi pēc tam, kad radušies 76 % (280/369) gadījumu, nozīmīgu OS atšķirību starp abām terapijas grupām nekonstatēja (RA 0,87, 95 % TI 0,67, 1,12  $p = 0,256$ ).

### Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Votrient pētījumu rezultātus visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās nieru un nieru bļodiņas karcinomas (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu sarkomu, mezoblastisko nefromu, nieru serdes karcinomu un rabdoīdo nieru audzēju) ārstēšanai.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Votrient pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatrikālās populācijas apakšgrupās rabdomyosarkomas, nerabdomyosarkomas, mīksto audu sarkomas un Jūinga sarkomas audzēju grupas ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Pēc vienreizējas 800 mg devas perorālas lietošanas pacientiem ar norobežotiem audzējiem maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) aptuveni  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  tika sasniegta vidēji pēc 3,5 stundām (diapazons no 1,0 līdz 11,9 stundām), un sasniegtā  $AUC_{0-\infty}$  bija aptuveni  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Lietojot katru dienu,  $AUC_{0-T}$  palielinās 1,23 – 4 reizes.

Lietojot pazopaniba devas, kas lielākas par 800 mg dienā, atbilstošu AUC vai  $C_{max}$  pieaugumu nenovēroja.

Lietojot vienlaikus ar uzturu, pazopaniba sistēmiskā iedarbība palielinās. Lietojot pazopanību treknas malnītes vai malnītes ar pazeminātu tauku saturu laikā, AUC un  $C_{max}$  palielinās

aptuveni 2 reizes. Tādēļ pazopanibs jālieto vismaz divas stundas pēc ēšanas vai vismaz vienu stundu pirms ēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot pazopaniba 400 mg tableti sasmalcinātā veidā,  $AUC_{(0-72)}$  palielinājās par 46%,  $C_{max}$  palielinājās aptuveni divas reizes un  $t_{max}$  samazinājās par aptuveni 2 stundām, salīdzinot ar veselas tabletes lietošanu. Šie rezultāti liecina, ka pēc sasmalcinātas tabletes lietošanas, salīdzinot ar veselas tabletes lietošanu, biopieejamība un pazopaniba perorālās uzsūkšanās ātrums palielinās (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Izkliede

*Pazopaniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām in vivo pārsniedza 99% un 10 – 100 µg/ml diapazonā nebija atkarīga no koncentrācijas. In vitro pētījumi liecina, ka pazopanibs ir P-gp un BCRP substrāts.*

### Biotransformācija

*In vitro* pētījumu rezultāti liecina, ka pazopaniba metabolismu īsteno galvenokārt CYP3A4, nedaudz piedaloties CYP1A2 un CYP2C8. Četri galvenie pazopaniba metabolīti veido tikai 6% no plazmā konstatētās iedarbības. Viens no šiem metabolītiem nomāc VEGF stimulēto cilvēka nabas saites vēnas endotēlija šūnu proliferāciju tikpat spēcīgi kā pazopanibs, pārējo aktivitāte ir 10 – 20 reizu vājāka. Tādēļ pazopaniba aktivitāte ir atkarīga galvenokārt no pazopaniba pamatformas iedarbības.

### Eliminācija

Pazopanibs tiek eliminēts lēnām, ar vidējo pusperiodu 30,9 stundas pēc ieteicamās 800 mg devas lietošanas. Eliminācija notiek galvenokārt ar izkārnījumiem, caur nierēm izdalās < 4% lietotās devas.

### Īpašas pacientu grupas

*Nieru darbības traucējumi:* rezultāti liecina, ka mazāk nekā 4% iekšķīgi lietotās pazopaniba devas izdalās ar urīnu pazopaniba un metabolītu veidā. Populācijas farmakokinētikas modelēšanas rezultāti (dati pacientiem ar sākotnējām CLCR vērtībām diapazonā no 30,8 ml/min līdz 150 ml/min) liecina, ka nieru darbības traucējumi pazopaniba farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā neietekmē. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss pārsniedz 30 ml/min, deva nav jāpielāgo. Piesardzību ieteicams ievērot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 30 ml/min, jo nav pieredzes par pazopaniba lietošanu šīs grupas pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

#### Viegli:

pacientiem ar vieglām novirzēm aknu rādītāju rezultātos (definētas kā normāls bilirubīna līmenis un alanīnaminotransferāzes (AlAT) jebkādas pakāpes paaugstināšanās vai arī bilirubīna paaugstināšanās, līdz 1,5 x pārsniedzot augšējo normas robežu (ANR), neatkarīgi no AlAT vērtības) pēc 800 mg pazopaniba lietošanas vienreiz dienā pazopaniba vidējā statistiskā  $C_{max}$  un  $AUC_{(0-24)}$  ir vienāda ar vidējo vērtību pacientiem ar normālu aknu funkciju (skatīt 6. tabulu). Pacientiem ar vieglām novirzēm aknu testu rezultātos serumā ieteicamā deva ir 800 mg pazopaniba vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vidēji smagi:



maksimālā panesamā pazopaniba deva (MTD) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās > 1,5 x līdz 3 x ANR, neatkarīgi no ALAT vērtības) bija 200 mg vienreiz dienā. Vidējās C<sub>max</sub> un AUC<sub>(0-24)</sub> vērtības pēc 200 mg pazopaniba lietošanas vienreiz dienā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni 44 % un 39 % attiecībā pret atbilstošām vidējām vērtībām pēc 800 mg devas lietošanas vienreiz dienā pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība (skatīt 6. tabulu).

Nemot vērā drošības un panesamības datus, pazopaniba deva pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem jāsamazina līdz 200 mg vienreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Smagi:

vidējās C<sub>max</sub> un AUC<sub>(0-24)</sub> vērtības pēc 200 mg pazopaniba lietošanas vienreiz dienā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem bija aptuveni 18 % un 15 % attiecībā pret atbilstošām vidējām vērtībām pēc 800 mg devas lietošanas vienreiz dienā pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Pamatojoties uz samazināto devu un ierobežotajām aknu rezervēm, pazopanibs nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (definēti kā kopējā bilirubīna paaugstināšanās > 3 X ANR, neatkarīgi no ALAT vērtības) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### **6. tabula. Pazopaniba līdzsvara stāvokļa vidējie farmakokinētikas rādītāji pacientiem ar aknu darbības traucējumiem**

Grupa	Pētītā deva	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x hr/ml)	Ieteicamā deva
<b>Normāla aknu darbība</b>	800 mg VD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg VD
<b>Viegli darbības traucējumi</b>	800 mg VD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg VD
<b>Vidēji smagi traucējumi</b>	200 mg VD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg VD
<b>Smagi darbības traucējumi</b>	200 mg VD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nav ieteicams

VD- vienreiz dienā.

#### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pazopaniba preklīniskās drošības īpašības vērtēja pelēm, žurkām, trušiem un pērtiķiem. Atkārtotu devu pētījumos grauzējiem ietekme uz dažādiem audiem (kauliem, zobiem, nagu gultnēm, vairošanās orgāniem, hematoloģiskiem audiem, nierēm un aizkuņģa dziedzeri) ir saistīta ar VEGFR inhibīcijas farmakoloģiju un/vai VEGF signālceļu izjaukšanu, un lielākā ietekme vērojama, kad iedarbības līmenis plazmā ir zem klīnikā novērotā līmeņa. Cita veida novērotā ietekme ietver ķermeņa masas samazināšanos, caureju un/vai slimības, kas radās sekundāri vai nu vietējai ietekmei kuņģa-zarnu traktā, ko izraisa izteikta lokāla zāļu iedarbība uz gļotādu (pērtiķiem), vai farmakoloģiskai iedarbībai (grauzējiem). Pie iedarbības līmeņa, kas 2,5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, vērtējot pēc AUC, peļu mātītēm novēroja proliferatīvus aknu bojājumus (eozinofīlus perēkļus un adenomu).

Toksicitātes pētījumos jauniem dzīvniekiem, kad žurkām pirms zīdīšanas pārtraukšanas deva zāles no 9. dienas pēc dzimšanas līdz 14. dienai pēc dzimšanas, pazopanibs izraisīja bojāeju un patoloģisku orgānu augšanu/nobriešanu (nieres, plaušas, aknas un sirds) devā, kas bija aptuveni 1/10 no klīniski iedarbīgās devas, pamatojoties uz AUC pieaugušu cilvēkiem. Kad zāles žurkām pēc zīdīšanas pārtraukšanas deva no 21. dzīves dienas līdz 62. dzīves dienai,

toksikoloģiskās atrades bija līdzīgas atradēm pieaugušajām žurkām, ja iedarbība bija salīdzināma. Pediatriem pacientiem ir paaugstināts nevēlamas iedarbības risks uz kauliem un zobiem, salīdzinot ar pieaugušajiem, jo šīs pārmaiņas, tai skaitā augšanas nomākums (īsaķi locekļi), trausli kauli un kropļi zobi, bija vērojamas jaunām žurkām, ja deva bija  $\geq 10$  mg/kg/dienā (atbilst aptuveni 1/10 – 1/5 klīniski iedarbīgās devas, pamatojoties uz AUC pieaugušiem cilvēkiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ietekme uz reproduktīvo funkciju un auglību, teratogēna iedarbība

Pierādīts, ka, lietojot žurkām un trušiem pie iedarbības līmeņa, kas ir vairāk nekā 300 reizi zemāks par iedarbības līmeni cilvēkam (vērtējot pēc AUC), pazopanibs ir embriotoksisks un teratogēns. Ietekme izpaudās kā mātišu auglības traucējumi, palielināts pirms- un pēcimplantācijas abortu skaits, agrīna uzsūkšanās, embrija bojāeja, samazināta augļa ķermeņa masa un kardiovaskulāras anomālijas. Grauzējiem novērota arī dzeltenā ķermeņa samazināšanās, cistu palielināšanās un olnīcu atrofija. Žurku tēviņu auglības pētījumā ietekmi uz pārošanos vai auglību nekonstatēja, bet novēroja samazinātu sēklinieku un to piedēkļu masu ar samazinātu spermas veidošanās ātrumu, spermatozoīdu kustīgumu un spermatozoīdu koncentrāciju sēklinieku piedēkļos un sēkliniekos pie iedarbības līmeņa, kas atbilst 0,3 reizēm no iedarbības cilvēkam, vērtējot pēc AUC.

#### Genotoksicitāte

Veicot genotoksicitātes pārbaudes (Eimsa testu, cilvēka perifēro limfocītu hromosomu aberāciju testu un kodoliņu testu *in vivo* žurkām), pazopanibs neizraisīja ģenētisku bojājumu. Sintētiskais starpprodukts, kas rodas pazopaniba ražošanas procesā un nelielā daudzumā ir arī gatavās zāļu vielas sastāvā, nebija mutagēns Eimsa testā, bet bija genotoksisks limfomas testā pelēm un *in vivo* kodoliņu testā pelēm.

#### Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar pazopanību nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Magnija stearāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Povidons (K30)  
Nātrija cietes glikolāts (A tips)

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze  
Makrogols 400  
Polisorbāts 80  
Titāna dioksīds (E171)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

ABPE pudeles ar bērniem neatveramiem polipropilēna vāciņiem pa 30 vai 60 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Glaxo Group Limited  
980 Great West Road  
Brentford  
Middlesex  
TW8 9GS  
Lielbritānija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 14. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

