

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pazopanib Sandoz 200 mg potahované tablety

Pazopanib Sandoz 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pazopanib Sandoz 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg pazopanibu (ve formě hydrochloridu).

Pazopanib Sandoz 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg pazopanibu (ve formě hydrochloridu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Pazopanib Sandoz 200 mg potahované tablety

Růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky (přibližně 14,3 × 5,7 mm) s vyraženým „200“ na jedné straně.

Pazopanib Sandoz 400 mg potahované tablety

Bílá potahovaná tableta ve tvaru tobolky (přibližně 18 × 7,1 mm) s vyraženým „400“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ledviny (RCC)

Přípravek Pazopanib Sandoz je indikován u dospělých k podávání v první linii léčby pokročilého karcinomu ledviny (renal cell carcinoma, RCC) a k léčbě pacientů, kterým byly dříve podávány cytokiny kvůli pokročilému onemocnění.

Sarkom měkkých tkání (STS)

Přípravek Pazopanib Sandoz je indikován k léčbě dospělých pacientů s vybranými subtypy pokročilého sarkomu měkkých tkání (soft tissue sarcoma, STS), kteří podstoupili chemoterapii kvůli metastazujícímu onemocnění nebo u nich došlo k progresi onemocnění během 12 měsíců po (neo)adjuvantní terapii.

Účinnost a bezpečnost přípravku byly stanoveny pouze pro určité histologické subtypy STS (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Pazopanib Sandoz má být zahájena pouze lékařem, který má zkušenosti s podáváním léčivých přípravků k léčbě nádorových onemocnění.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka pazopanibu k léčbě RCC nebo STS je 800 mg jednou denně.

Úprava dávky

Dávka se upravuje (snižuje nebo zvyšuje) postupným snižováním nebo zvyšováním po 200 mg podle individuální snášenlivosti pacienta, aby bylo možné zvládnout nežádoucí účinky. Dávka pazopanibu nemá překročit 800 mg.

Pediatrická populace

Pazopanib nemá být podáván dětem do 2 let z důvodu bezpečnostního rizika s ohledem na růst a vývoj orgánů (viz body 4.4 a 5.3).

Bezpečnost a účinnost pazopanibu u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let nebyly dosud stanoveny.

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

O použití pazopanibu u pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici pouze omezené údaje. Ve studiích s RCC nebyly pozorovány celkově žádné klinicky významné rozdíly v bezpečnosti pazopanibu mezi subjekty ve věku nejméně 65 let a subjekty mladšími. Klinické zkušenosti neodhalily rozdíly v odpovědi mezi staršími a mladšími pacienty, ale u některých starších pacientů nemůže být vyloučena vyšší citlivost.

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k nízké renální exkreci pazopanibu a metabolitů není pravděpodobné, že by porucha funkce ledvin měla klinicky významný vliv na farmakokinetiku pazopanibu (viz bod 5.2). Proto není u pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min je třeba věnovat zvýšenou pozornost, protože u těchto pacientů nejsou s podáváním pazopanibu žádné zkušenosti.

Porucha funkce jater

Doporučení týkající se dávkování u pacientů s poruchou funkce jater jsou založena na farmakokinetických studiích s pazopanibem u pacientů s různým stupněm poškození jater (viz bod 5.2). U všech pacientů mají být před zahájením a v průběhu léčby pazopanibem provedeny jaterní testy, aby bylo možné určit, zda mají poruchu funkce jater (viz bod 4.4). Podávání pazopanibu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má být prováděno s opatrností a za pečlivého monitorování snášenlivosti. Doporučená denní dávka pazopanibu u pacientů s lehkými odchylkami v jaterních testech [definovanými buď jako normální hladina bilirubinu a jakkoli zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) nebo zvýšená hladina bilirubinu (> 35 % přímého) až do 1,5násobku horní hranice normálních hodnot (ULN) bez ohledu na hladinu ALT] je 800 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny bilirubinu na > 1,5 až 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) je doporučena snížená dávka 200 mg pazopanibu jednou denně (viz bod 5.2).

Podávání pazopanibu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny celkového bilirubinu na > 3násobek ULN bez ohledu na hodnotu ALT).

Monitorování jaterních funkcí a úprava dávky u pacientů s hepatotoxicitou vyvolanou léčivým přípravkem viz bod 4.4.

Způsob podání

Pazopanib je určen k perorálnímu podání. Podává se nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle (viz bod 5.2). Potahované tablety se užívají celé a zapíjejí se vodou, nesmí se lámat ani drtit (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinky na játra

Při užívání pazopanibu byly hlášeny případy jaterního selhání (včetně fatálních případů). Podávání pazopanibu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater má probíhat pouze za zvýšené opatrnosti a pečlivého monitorování. Doporučená dávka pazopanibu u pacientů s lehkými odchylkami v jaterních testech [definovanými buď jako normální hladina bilirubinu a jakkoli zvýšená hladina ALT nebo zvýšená hladina bilirubinu až do 1,5násobku ULN bez ohledu na hladinu ALT] je 800 mg jednou denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (zvýšená hladina bilirubinu na > 1,5 až 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) je doporučena snížená dávka 200 mg pazopanibu jednou denně (viz body 4.2 a 5.2). Podávání pazopanibu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (zvýšená hladina celkového bilirubinu na > 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) (viz body 4.2 a 5.2). U těchto pacientů je expozice při dávce 200 mg výrazně snížena, i když s vysokou variabilitou, její hodnoty jsou považovány za nedostatečné k dosažení odpovídajícího klinického účinku.

V klinických studiích s pazopanibem bylo pozorováno zvýšení sérových aminotransferáz (ALT, aspartátaminotransferázy [AST]) a bilirubinu (viz bod 4.8). Ve většině těchto případů bylo hlášeno izolované zvýšení ALT a AST bez současných elevací alkalické fosfatázy nebo bilirubinu. U pacientů ve věku nad 60 let může být větší riziko lehkého (> 3násobek ULN) až těžkého (> 8násobek ULN) zvýšení ALT. Pacienti, kteří jsou nositelé alely HLA-B*57:01, mají větší riziko zvýšení ALT související s léčbou pazopanibem. Vyšetření jaterních funkcí je třeba provádět u všech jedinců užívajících pazopanib, bez ohledu na genotyp nebo věk (viz bod 5.1).

Sérové jaterní testy je třeba provést před zahájením léčby pazopanibem, ve 3., 5., 7. a 9. týdnu léčby a dále ve 3. a 4. měsíci, s dalšími testy podle klinického uvážení. Pravidelné testování má pokračovat i po 4. měsíci.

Pokyny k úpravě dávky u pacientů s výchozími hodnotami celkového bilirubinu \leq 1,5násobek ULN a AST a ALT \leq 2násobek ULN jsou uvedeny v tabulce 1:

Tabulka 1 Úprava dávky při hepatotoxicitě vyvolané lékem

Hodnoty jaterních testů	Úprava dávky
Zvýšení aminotransferáz mezi 3 a 8 x ULN	Pokračujte v podávání pazopanibu s týdenními kontrolami jaterních funkcí, dokud se hladiny aminotransferáz nevrátí na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám.

Zvýšení aminotransferáz > 8 x ULN	Přerušete léčbu pazopanibem, dokud se hladiny aminotransferáz nevrátí na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám. Pokud je předpoklad, že možný prospěch ze znovuzahájení léčby pazopanibem převáží rizika hepatotoxicity, pak léčbu pazopanibem znovu zahajte sníženou dávkou 400 mg denně a jaterní testy provádějte každý týden po dobu 8 týdnů. Pokud po znovuzahájení léčby pazopanibem opět dojde ke zvýšení aminotransferáz > 3 x ULN, léčba pazopanibem má být trvale ukončena.
Zvýšení aminotransferáz > 3 x ULN současně se zvýšením bilirubinu > 2 x ULN	Trvale ukončete léčbu pazopanibem. Pacienti mají být monitorováni až do návratu na stupeň 1 nebo k výchozím hodnotám. Pazopanib je inhibítorem UGT1A1. U pacientů s Gilbertovým syndromem se může vyskytnout mírná, nepřímá (nekonjugovaná) hyperbilirubinemie. Pacienti s pouze mírnou nepřímou hyperbilirubinemií, se známým nebo suspektním Gilbertovým syndromem a se zvýšením ALT > 3 x ULN mají být léčeni podle doporučení uvedených pro samostatná zvýšení ALT.

Současné užívání pazopanibu a simvastatinu zvyšuje riziko zvýšení hladin ALT (viz bod 4.5) a má probíhat s opatrností a za pečlivého monitorování.

Hypertenze

V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy hypertenze, včetně nově diagnostikovaných symptomatických epizod zvýšení krevního tlaku (hypertenzní krize). Před zahájením léčby pazopanibem má být krevní tlak náležitě upraven. Pacienti mají být sledováni, zda se u nich neobjeví hypertenze časně po zahájení léčby (do jednoho týdne od zahájení léčby pazopanibem) a následně co nejčastěji, aby byla zajištěna kontrola krevního tlaku. Zvýšené hodnoty krevního tlaku (systolický krevní tlak ≥ 150 mm Hg nebo diastolický krevní tlak ≥ 100 mm Hg) se objevily časně v průběhu léčby (přibližně 40 % případů se objevilo do 9. dne a přibližně 90 % případů se objevilo v průběhu prvních 18 týdnů). Krevní tlak musí být monitorován a co nejdříve normalizován pomocí kombinace antihypertenzní léčby a úpravy dávky pazopanibu (přerušeni a opětovné zahájení podávání nižší dávkou dle klinického posouzení) (viz body 4.2 a 4.8). Léčba pazopanibem má být ukončena v případě prokázané hypertenzní krize nebo pokud je hypertenze závažná a přetrvává i přes nasazení antihypertenzní léčby a snížení dávky pazopanibu.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES)/syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie (RPLS)

V souvislosti s užíváním pazopanibu byl hlášen výskyt PRES/RPLS. PRES/RPLS se může projevovat bolestí hlavy, hypertenzí, epileptickými záchvaty, letargií, zmateností, slepotou a dalšími poruchami zraku a neurologickými poruchami a může být fatální. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji PRES/RPLS, má být léčba pazopanibem trvale ukončena.

Intersticiální plicní proces (IPP)/pneumonitida

V souvislosti s užíváním pazopanibu bylo hlášeno IPP, které může být fatální (viz bod 4.8). Pacienti s plicními symptomy, které mohou svědčit o IPP/pneumonitidě, mají být monitorováni a podávání pazopanibu má být u pacientů s rozvíjejícím se IPP nebo pneumonitidou ukončeno.

Kardiální dysfunkce/srdeční selhání

U pacientů s již existující kardiální dysfunkcí je před zahájením léčby zapotřebí zvážit riziko a prospěch podávání pazopanibu. Bezpečnost a farmakokinetika pazopanibu nebyly studovány u pacientů se středně těžkým až těžkým srdečním selháním nebo pacientů s ejekční frakcí levé komory (LVEF) pod normálem.

V klinických studiích s pazopanibem se vyskytly případy kardiální dysfunkce, jako je městnavé srdeční selhání a snížení LVEF (viz bod 4.8). V randomizované studii srovnávající pazopanib a sunitinib u pacientů s RCC (VEG108844) bylo u pacientů prováděno měření LVEF ve výchozím stavu a následné měření LVEF.

Dysfunkce myokardu se vyskytla u 13 % (47/362) pacientů v rameni s pazopanibem oproti 11 % (42/369) pacientů v rameni se sunitinibem. Městnavé srdeční selhání bylo pozorováno u 0,5 % pacientů v každém léčebném rameni. Městnavé srdeční selhání bylo hlášeno u 3 z 240 pacientů (1 %) v STS studii fáze III VEG110727. Snížení LVEF u pacientů, u nichž bylo provedeno měření po výchozím stavu a následné měření LVEF, bylo zaznamenáno u 11 % (15/140) v ramenu s pazopanibem oproti 3 % (1/39) v ramenu s placebem.

Rizikové faktory

Trináct z 15 pacientů v ramenu s pazopanibem v STS studii fáze III mělo zároveň hypertenzi, která mohla u rizikových pacientů způsobit zhoršení kardiální dysfunkce zvýšením srdečního afterloadu. Celkem 99 % pacientů (243/246) zařazeným do STS studie fáze III, včetně těchto 15 pacientů, byl podáván antracyklin. Předchozí terapie antracyklinem může být rizikovým faktorem kardiální dysfunkce.

Výsledek

U 4 z 15 pacientů došlo k plnému zotavení (v rozmezí 5 % proti výchozímu stavu) a u 5 došlo k částečnému zotavení (v rozmezí normálních hodnot, ale s > 5% rozdílem oproti výchozímu stavu). U 1 pacienta nedošlo k zotavení a u dalších 5 pacientů nebyly údaje z následného sledování k dispozici.

Léčba

U pacientů s významným snížením LVEF má být přerušeno podávání pazopanibu a/nebo snížena dávka a zároveň léčena hypertenze (pokud je přítomna, viz upozornění týkající se hypertenze výše) tak, jak je klinicky indikováno.

Pacienti mají být pečlivě monitorováni s ohledem na výskyt klinických známek nebo příznaků městnavého srdečního selhání.

U pacientů s rizikem kardiální dysfunkce je doporučeno provádět vyhodnocení LVEF na začátku léčby a dále v pravidelných intervalech.

Prodloužení intervalu QT a torsade de pointes

V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy prodloužení intervalu QT a torsade de pointes (viz bod 4.8). U pacientů s anamnézou prodloužení intervalu QT, u pacientů užívajících antiarytmika nebo další léčivé přípravky, které mohou prodlužovat interval QT, a u pacientů s preexistujícím relevantním srdečním onemocněním má být pazopanib podáván s opatrností. Při podávání pazopanibu se doporučuje provést úvodní a pravidelné monitorování EKG a hladiny elektrolytů (tj. kalcium, magnezium, kalium) je třeba udržovat v rozmezí normálních hodnot.

Arteriální trombotické příhody

V klinických studiích s pazopanibem byly pozorovány infarkt myokardu, ischemie myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a tranzitorní ischemická ataka (viz bod 4.8). Byly pozorovány fatální případy. Pazopanib má být podáván s opatrností u pacientů se zvýšeným rizikem trombotických příhod nebo u pacientů s trombotickými příhodami v anamnéze. Pazopanib nebyl studován u pacientů, kteří měli tuto příhodu v předchozích 6 měsících. Rozhodnutí o léčbě má být založeno na zhodnocení prospěšnosti/rizika u každého jednotlivého pacienta.

Venózní tromboembolické příhody

V klinických studiích s pazopanibem se vyskytly žilní tromboembolické příhody včetně žilní trombózy a fatální plicní embolie. Byly zaznamenány jak ve studiích RCC, tak ve studiích STS, ale incidence byla vyšší u populace s STS (5 %) než u populace s RCC (2 %).

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V klinických studiích s pazopanibem v monoterapii, v kombinaci s bevacizumabem a v kombinaci s topotekanem byla hlášena TMA (viz bod 4.8). U pacientů, u kterých dojde k rozvoji TMA, má být léčba pazopanibem trvale ukončena. Po ukončení léčby pazopanibem bylo pozorováno odeznění projevů TMA. Pazopanib není indikován k použití v kombinaci s jinými léčivými látkami.

Hemoragické příhody

V klinických studiích s pazopanibem byly hlášeny hemoragické příhody (viz bod 4.8). Vyskytly se fatální hemoragické příhody. Podávání pazopanibu pacientům s anamnézou hemoptýzy, cerebrálního krvácení nebo klinicky významného gastrointestinálního krvácení v průběhu posledních 6 měsíců nebylo studováno. Pazopanib má být podáván s opatrností u pacientů s významným rizikem krvácení.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF (vascular endothelial growth factor, vaskulární endotelový růstový faktor) u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysmata v anamnéze, se má před zahájením užívání pazopanibu toto riziko pečlivě zvážit.

Gastrointestinální (GI) perforace a píštěl

V klinických studiích s pazopanibem se objevily případy GI perforace nebo píštěle (viz bod 4.8). Vyskytly se fatální případy perforací. Pazopanib má být podáván pacientům s rizikem GI perforace nebo vzniku píštělí s opatrností.

Hojení ran

Žádné formální studie účinku pazopanibu na hojení ran nebyly provedeny. Protože inhibitory VEGF mohou narušovat hojení ran, má být léčba pazopanibem ukončena alespoň 7 dní před plánovaným chirurgickým výkonem. Rozhodnutí o znovuzahájení léčby pazopanibem po chirurgickém zákroku má být založeno na klinickém zhodnocení dostatečného zhojení rány. Léčba pazopanibem má být u pacientů s dehiscencí rány přerušena.

Hypotyreóza

V klinických studiích s pazopanibem byly zaznamenány případy hypotyreózy (viz bod 4.8). Doporučuje se provést vstupní laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy a pacienti s hypotyreózou mají být před zahájením léčby pazopanibem léčeni podle standardních lékařských postupů. Všichni pacienti mají být při léčbě pazopanibem pečlivě klinicky sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky dysfunkce štítné žlázy. Je třeba opakovaně a v souladu se standardní lékařskou praxí provádět laboratorní monitorování funkce štítné žlázy.

Proteinurie

V klinických studiích s pazopanibem byly hlášeny případy proteinurie. Doporučuje se provést vstupní a opakované vyšetření moči v průběhu léčby a pacienti mají být sledováni, zda u nich nedochází ke zhoršení proteinurie. U pacientů s nefrotickým syndromem má být léčba pazopanibem ukončena.

Syndrom nádorového rozpadu (tumor lysis syndrome, TLS)

Výskyt TLS, včetně fatálních případů TLS, byl spojen s užitím pazopanibu (viz bod 4.8). Pacienti se zvýšeným rizikem TLS jsou pacienti s rychle rostoucími nádory, vysokou nádorovou zátěží, renální dysfunkcí nebo dehydratací. Před zahájením léčby pazopanibem mají být zvážena preventivní opatření, jako je léčba vysokých hladin kyseliny močové a intravenózní hydratace. Rizikové pacienti mají být pečlivě sledováni a léčeni podle klinické indikace.

Pneumotorax

V klinických studiích s pazopanibem u pokročilého sarkomu měkkých tkání se vyskytly případy pneumotoraxu (viz bod 4.8). Pacienti léčení pazopanibem mají být pečlivě monitorováni kvůli výskytu známek a příznaků pneumotoraxu.

Pediatrická populace

Protože mechanismus účinku pazopanibu může závažně ovlivnit růst a vývoj orgánů během časného postnatálního vývoje u hlodavců (viz bod 5.3), nemá být pazopanib podáván pediatrickým pacientům mladším než 2 roky.

Infekce

Byly hlášeny případy závažných infekcí (s neutropenií nebo bez neutropenie), v některých případech končící úmrtím.

Kombinace s jinými systémovými protinádorovými terapiemi

Klinické studie s pazopanibem v kombinaci s řadou dalších protinádorových léčiv (včetně např. pemetrexedu, lapatinibu nebo pembrolizumabu) byly ukončeny předčasně kvůli obavám ze vzrůstající toxicity a/nebo mortality a bezpečná a účinná dávka této kombinace nebyla v uvedených režimech stanovena.

Těhotenství

Preklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud je pazopanib podáván v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní během léčby pazopanibem, je nutné pacientce vysvětlit možná rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby se v průběhu léčby pazopanibem vyvarovaly otěhotnění (viz bod 4.6).

Interakce

Vzhledem k možnému riziku zvýšení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžné léčby silnými inhibitory CYP3A4, glykoproteinu P (P-gp) nebo BCRP (breast cancer resistance protein) (viz bod 4.5). Je třeba zvážit nasazení takových alternativních souběžně podávaných přípravků, které mají nulový nebo minimální potenciál inhibovat CYP3A4, P-gp nebo BCRP.

Vzhledem k riziku snížení expozice pazopanibu je třeba se vyvarovat souběžného podávání induktorů CYP3A4 (viz bod 4.5).

Při souběžné léčbě ketokonazolem byly pozorovány případy hyperglykemie.

Protože pazopanib je inhibitor uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1), je při souběžném podávání pazopanibu a substrátů UGT1A1 (např. irinotekan) nutno postupovat s opatrností (viz bod 4.5).

V průběhu léčby pazopanibem je nutné nepít grapefruitovou šťávu (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na pazopanib

Studie *in vitro* naznačují, že oxidativní metabolismus pazopanibu v lidských jaterních mikrozomech je zprostředkován primárně CYP3A4, s malým podílem CYP1A2 a CYP2C8. Proto mohou metabolismus pazopanibu ovlivňovat inhibitory i induktory CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib je substrátem CYP3A4, P-gp a BCRP.

Současné podávání pazopanibu (400 mg jednou denně) a silného inhibitoru CYP3A4 a P-gp ketokonazolu (400 mg jednou denně) po dobu 5 po sobě jdoucích dní vedlo k 66% zvýšení průměrné $AUC_{(0-24)}$ a 45% zvýšení průměrné C_{max} pazopanibu v porovnání s podáváním samotného pazopanibu (400 mg jednou denně po 7 dní). Porovnání farmakokinetických parametrů pazopanibu C_{max} (rozmezí hodnot 27,5 až 58,1 $\mu\text{g/ml}$) a $AUC_{(0-24)}$ (rozmezí hodnot 48,7 až 1 040 $\mu\text{g}\times\text{hod/ml}$) po podání 800 mg samotného pazopanibu a po podání 400 mg pazopanibu plus 400 mg ketokonazolu (průměrná C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$, průměrná $AUC_{(0-24)}$ 1 300 $\mu\text{g}\times\text{hod/ml}$) ukázalo, že v přítomnosti silného inhibitoru CYP3A4 a P-gp vede snížení dávky pazopanibu na 400 mg jednou denně u většiny pacientů k systémové expozici srovnatelné s expozicí pozorovanou po podání 800 mg samotného pazopanibu jednou denně. U některých pacientů však může být systémová expozice vyšší, než jaká je pozorována po podání 800 mg samotného pazopanibu.

Při společném podání pazopanibu s dalšími silnými inhibitory ze skupiny CYP3A4 (např. itrakonazol, klarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, telithromycin, vorikonazol) může dojít ke zvýšení koncentrace pazopanibu. Grapefruitová šťáva obsahuje inhibitor CYP3A4 a může rovněž zvyšovat plazmatické koncentrace pazopanibu.

Podání 1 500 mg lapatinibu (substrát a slabý inhibitor CYP3A4 a P-gp a silný inhibitor BCRP) s 800 mg pazopanibu vedlo k přibližně 50% až 60% zvýšení průměrné $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} pazopanibu v porovnání s podáním 800 mg pazopanibu samotného. Na zvýšení expozice pazopanibu se pravděpodobně podílela inhibice P-gp a/nebo BCRP lapatinibem.

Společné podání pazopanibu s inhibitorem CYP3A4, P-gp a BCRP, jako je např. lapatinib, povede ke zvýšení plazmatických koncentrací pazopanibu. Společné podání se silnými inhibitory P-gp nebo BCRP může rovněž ovlivnit expozici a distribuci pazopanibu, včetně distribuce do centrálního nervového systému (CNS).

Pazopanib nemá být podáván současně se silným inhibitorem CYP3A4 (viz bod 4.4). Pokud k léčbě silným inhibitorem CYP3A4 není dostupná alternativa akceptovatelná z lékařského hlediska, má být po dobu současného podávání dávka pazopanibu snížena na 400 mg denně. V takovém případě mají být pečlivě sledovány nežádoucí účinky, a pokud jsou pozorovány nežádoucí účinky, které mohou souviset s přípravkem, může být zváženo další snížení dávky.

Je třeba se vyvarovat kombinace se silnými inhibitory P-gp nebo BCRP, nebo se doporučuje zvolit alternativní souběžně podávané léčivé přípravky, které mají nulový nebo minimální potenciál inhibovat P-gp nebo BCRP.

Induktory CYP3A4, P-gp, BCRP

Induktory CYP3A4, jako je např. rifampicin, mohou snižovat plazmatické koncentrace pazopanibu. Společné podávání pazopanibu se silnými induktory P-gp nebo BCRP může ovlivňovat expozici a distribuci pazopanibu, včetně distribuce do CNS. Je proto doporučeno zvolit alternativní souběžnou medikaci s nulovým nebo minimálním potenciálem indukovat enzymy nebo transportní systémy.

Účinky pazopanibu na jiné léčivé přípravky

Ve studiích *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy bylo prokázáno, že pazopanib inhibuje enzymy CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1. Možná indukce CYP3A4 u člověka byla prokázána v *in vitro* testu s PXR. Klinické farmakologické studie s dávkou 800 mg pazopanibu jednou denně prokázaly, že pazopanib nemá u pacientů s karcinomem klinicky významné účinky na farmakokinetiku kofeinu (zkušební substrát CYP1A2), warfarinu (zkušební substrát CYP2C9) ani omeprazolu (zkušební substrát CYP2C19). Pazopanib měl za následek přibližně 30% zvýšení průměrné AUC a C_{max} midazolamu (zkušební substrát CYP3A4) a 33% až 64% zvýšení poměru koncentrací dextromethorfanu k dextrofanu v moči po perorálním podání dextromethorfanu (zkušební substrát CYP2D6). Společné podávání pazopanibu 800 mg jednou denně a paklitaxelu 80 mg/m² (substrát CYP3A4 a CYP2C8) jednou týdně vedlo k průměrnému zvýšení AUC paklitaxelu o 26 % a C_{max} paklitaxelu o 31 %.

Na základě hodnot IC_{50} *in vitro* a plazmatické C_{max} *in vivo* lze usoudit, že metabolity pazopanibu GSK1268992 a GSK1268997 se mohou podílet na čistém inhibičním účinku pazopanibu vůči BCRP. Kromě toho nemůže být vyloučena inhibice BCRP a P-gp pazopanibem v gastrointestinálním traktu. Pokud je pazopanib podáván společně s dalšími perorálními substráty BCRP a P-gp, je třeba postupovat s opatrností.

In vitro pazopanib inhibuje lidské organické aniontové transportní polypeptidy (OATP1B1). Nelze vyloučit, že pazopanib bude ovlivňovat farmakokinetiku substrátů OATP1B1 (např. statinů, viz „Účinky současného užívání pazopanibu a simvastatinu“ níže).

Pazopanib je *in vitro* inhibitorem enzymu uridin difosfát-glukuronosyltransferázy 1A1 (UGT1A1). Účinný metabolit irinotekanu, SN-38, je substrátem enzymů OATP1B1 a UGT1A1. Podávání 400 mg pazopanibu jednou denně zároveň s 250 mg/m² cetuximabu a 150 mg/m² irinotekanu vedlo k přibližně 20% zvýšení systémové expozice SN-38. Pazopanib může mít větší vliv na dispozici SN-38 u osob s polymorfismem UGT1A1*28 než u osob s divokou (wild type) alelou. Podle genotypu UGT1A1 však nebylo vždy možné předpovědět vliv pazopanibu na dispozici SN-38. Při současném podávání pazopanibu a substrátů UGT1A1 je třeba postupovat s opatrností.

Účinky současného užívání pazopanibu a simvastatinu

Současné užívání pazopanibu a simvastatinu zvyšuje výskyt zvýšené hladiny ALT. Výsledky metaanalýz souhrnných údajů z klinických studií s pazopanibem ukazují, že zvýšení ALT > 3 x ULN bylo hlášeno u 126/895 (14 %) pacientů, kteří neužívali statiny, v porovnání s 11/41 (27 %) pacientů, kteří užívali zároveň simvastatin ($p = 0,038$). Jestliže u pacienta užívajícího zároveň simvastatin dojde ke zvýšení hladiny ALT, je zapotřebí postupovat podle pokynů týkajících se dávkování pazopanibu a léčbu simvastatinem ukončit (viz bod 4.4). Také současné užívání pazopanibu a jiných statinů má probíhat s opatrností, protože v současné době není k dispozici dostatek údajů, které by umožnily vyhodnotit jejich vliv na hladiny ALT. Nelze vyloučit, že pazopanib ovlivňuje farmakokinetiku jiných statinů (např. atorvastatinu, fluvastatinu, pravastatinu, rosuvastatinu).

Účinky jídla na pazopanib

Podávání pazopanibu s jídlem s vysokým nebo nízkým obsahem tuku vede k přibližně 2násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Proto má být pazopanib užíván alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Léčivé přípravky zvyšující žaludeční pH

Současné podávání pazopanibu s esomeprazolem snižuje biologickou dostupnost pazopanibu přibližně o 40 % (AUC a C_{max}). Je zapotřebí se vyhnout souběžnému podávání pazopanibu s léky zvyšujícími žaludeční pH. Pokud je z lékařského hlediska nezbytné současné podávání pazopanibu s inhibitory protonové pumpy (proton-pump inhibitor, PPI), doporučuje se užívat dávku pazopanibu nalačno jednou denně večer společně s dávkou PPI. Pokud je z lékařského hlediska nezbytné současné podávání pazopanibu s antagonistou H₂-receptoru, má být pazopanib užit nalačno nejméně 2 hodiny před užitím nebo nejméně 10 hodin po užití dávky antagonisty H₂-receptoru. Pazopanib má být podán nejméně 1 hodinu před podáním nebo 2 hodiny po podání krátkodobě působících antacid. Doporučení týkající se současného podávání PPI a antagonistů H₂-receptoru vycházejí z fyziologického posouzení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství/Antikoncepce u mužů a žen

Adekvátní údaje o podávání pazopanibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Možné riziko pro člověka není známo.

Pazopanib lze v těhotenství podat pouze v případě, že klinický stav ženy vyžaduje léčbu pazopanibem. Pokud je pazopanib podáván v průběhu těhotenství, nebo pokud pacientka během podávání pazopanibu otěhotní, je potřeba jí vysvětlit možné riziko pro plod.

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v průběhu léčby pazopanibem a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu používaly vhodnou metodu antikoncepce a vyvarovaly se otěhotnění.

Pacienti – muži (včetně těch, kteří podstoupili vasektomii) musí používat kondom během pohlavního styku v průběhu užívání pazopanibu a nejméně 2 týdny po poslední dávce pazopanibu, aby těhotné partnerky a partnerky ve fertilním věku uchránili od možného vystavení léku.

Kojení

Bezpečnost pazopanibu v průběhu kojení nebyla stanovena. Není známo, zda se pazopanib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. O vylučování pazopanibu do mateřského mléka u zvířat nejsou k dispozici žádné údaje. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. V průběhu léčby pazopanibem má být kojení přerušeno.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují, že fertilita mužů a žen může být léčbou pazopanibem ovlivněna (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pazopanib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Škodlivý účinek na tyto činnosti nelze z farmakologie pazopanibu předem určit. Při posuzování pacientovy schopnosti provádět úkony, které vyžadují rozhodovací, motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků pazopanibu. Pacienti nesmí řídit a obsluhovat stroje, pokud pociťují závrať, jsou unavení nebo slabí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V celkovém hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti pazopanibu (celkem n = 1 149) u subjektů s RCC byly hodnoceny souhrnné údaje z pivotní studie RCC (VEG105192, n = 290), rozšířené studie (VEG107769, n = 71), podpůrné studie fáze II (VEG102616, n = 225) a randomizované, otevřené studie fáze III s paralelními skupinami k prokázání noninferiority (VEG108844, n = 557) (viz bod 5.1).

V celkovém hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti pazopanibu (celková populace pro hodnocení bezpečnosti n = 382) u subjektů s STS byly hodnoceny souhrnné údaje z pivotní STS studie (VEG110727, n = 369) a podpůrné studie fáze II (VEG20002, n = 142) (viz bod 5.1).

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky zaznamenanými v RCC nebo STS studiích byly tranzitorní ischemická ataka, ischemická cévní mozková příhoda, ischemie myokardu, infarkt myokardu, cerebrální infarkt, kardiální dysfunkce, gastrointestinální perforace a píštěl, prodloužení intervalu QT, torsade de pointes a plicní, gastrointestinální a cerebrální krvácení. Všechny tyto nežádoucí účinky byly hlášeny u méně než 1 % léčených pacientů. Další významné závažné nežádoucí účinky zaznamenané v STS studiích zahrnovaly žilní tromboembolické příhody, dysfunkci levé komory a pneumotorax.

Nežádoucí účinky, které vedly k úmrtí a které pravděpodobně souvisely s léčbou pazopanibem zahrnovaly gastrointestinální krvácení, plicní krvácení/hemoptýzu, abnormální jaterní funkce, střevní perforaci nebo ischemickou cévní mozkovou příhodu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (které se objevily nejméně u 10 % pacientů) jakéhokoli stupně v RCC a STS studiích byly: průjem, změna barvy vlasů, hypopigmentace kůže, exfoliativní vyrážka, hypertenze, nauzea, bolest hlavy, únava, anorexie, zvracení, dysgeuzie, stomatitida, snížení tělesné hmotnosti, bolest, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy a zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy.

Nežádoucí účinky všech stupňů, které byly hlášeny u pacientů s RCC a STS nebo v průběhu postmarketingového sledování, jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA, frekvence a stupně závažnosti. Pro stanovení frekvence byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Kategorie byly určeny podle absolutní frekvence z údajů v klinických studiích. Vyhodnoceny byly rovněž postmarketingové údaje týkající se bezpečnosti a snášenlivosti získané v rámci všech klinických studií a ze spontánních hlášení. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky stejné frekvence řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 Nežádoucí účinky související s léčbou přípravkem hlášené ve studiích RCC (n = 1 149) nebo během postmarketingového období

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace	Časté	Infekce (s neutropenií nebo bez neutropenie) †	není známo	není známo	není známo
	Méně časté	Infekce dásní	1 (< 1 %)	0	0
		Infekční peritonitida	1 (< 1 %)	0	0
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Nádorová bolest	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)	
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Trombocytopenie	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)	
		Neutropenie	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)	
		Leukopenie	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0	
	Méně časté	Polycytemie	6 (0,03 %)	1	0	
Endokrinní poruchy	Vzácné	Trombotická mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu)†	není známo	není známo	není známo	
	Časté	Hypotyreóza	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0	
	Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
		Časté	Hypofosfatemie	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
Dehydratace			16 (1 %)	5 (< 1 %)	0	
Méně časté		Hypomagnezemie	10 (< 1 %)	0	0	
Není známo	Syndrom nádorového rozpadu *	není známo	není známo	není známo		
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie	30 (3 %)	0	0	
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0	
		Bolest hlavy	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0	
	Časté	Závrať	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Letargie	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0	
		Parestezie	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0	
		Periferní senzorická neuropatie	17 (1 %)	0	0	
		Hypestezie	8 (< 1 %)	0	0	
	Méně časté	Tranzitorní ischemická ataka	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0	
		Somnolence	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Cerebrovaskulární příhoda	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Ischemická cévní mozková příhoda	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
	Vzácné	Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie / syndrom zadní reverzibilní leukoencefalopatie †	není známo	není známo	není známo	
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0	
	Méně časté	Odchlípení sítnice †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Trhlina v sítnici †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Změna barvy řas	4 (< 1 %)	0	0	
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie	6 (< 1 %)	0	0	
		Infarkt myokardu	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)	

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
		Kardiální dysfunkce ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ischemie myokardu	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Návaly horka	16 (1 %)	0	0
		Žilní tromboembolická příhoda ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Zrudnutí	12 (1 %)	0	0
	Méně časté	Hypertenzní krize	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Krvácení	1 (< 1 %)	0	0
Vzácné	Aneurysmata a arteriální disekce [†]	není známo	není známo	není známo	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Epistaxe	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysfonie	48 (4 %)	0	0
		Dyspnoe	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hemoptýza	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Méně časté	Výtok z nosu	8 (< 1 %)	0	0
		Plicní krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumotorax	1 (< 1 %)	0	0
Vzácné	Intersticiální plicní proces/pneumonitida [†]	není známo	není známo	není známo	
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Nauzea	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Zvracení	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Bolest břicha ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Časté	Stomatitida	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsie	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Flatulence	43 (4 %)	0	0
		Abdominální distenze	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Vředy v ústech	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Sucho v ústech	27 (2 %)	0	0
	Méně časté	Pankreatitida	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Rektální krvácení	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Hematochezie	6 (< 1 %)	0	0
		Gastrointestinální krvácení	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Meléna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Zvýšená střevní peristaltika	3 (< 1 %)	0	0
		Anální krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Perforace tlustého střeva	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Krvácení v ústech	2 (< 1 %)	0	0
Krvácení do horního gastrointestinálního traktu		2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
		Enterokutánní píštěl	1 (< 1 %)	0	0
		Hemateméza	1 (< 1 %)	0	0
		Krvácení z hemoroidů	1 (< 1 %)	0	0
		Perforace ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Jícnové krvácení	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneální krvácení	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Hyperbilirubinemie	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Porucha jaterních funkcí	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Hepatotoxicita	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Méně časté	Ikterus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Poškození jater způsobené léky	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Jaterní selhání †	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Změna barvy vlasů	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Syndrom palmoplantární erythrodysestezie	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopecie	130 (11 %)	0	0
		Vyrážka	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Časté	Hypopigmentace kůže	52 (5 %)	0	0
		Suchá kůže	50 (4 %)	0	0
		Pruritus	29 (3 %)	0	0
		Erytém	25 (2 %)	0	0
		Depigmentace kůže	20 (2 %)	0	0
		Hyperhidróza	17 (1 %)	0	0
	Méně časté	Poruchy nehtů	11 (< 1 %)	0	0
		Exfoliace kůže	10 (< 1 %)	0	0
		Fotosenzitivní reakce	7 (< 1 %)	0	0
		Erytematózní vyrážka	6 (< 1 %)	0	0
		Poruchy kůže	5 (< 1 %)	0	0
		Makulózní vyrážka	4 (< 1 %)	0	0
		Svědící vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
		Vezikulózní vyrážka	3 (< 1 %)	0	0
		Generalizovaný pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Generalizovaná vyrážka	2 (< 1 %)	0	0
Časté	Artralgie	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0	
	Myalgie	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0	
	Svalové spasmy	25 (2 %)	0	0	
	Méně časté	Muskuloskeletální bolest	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Plantární erytém	1 (< 1 %)	0	0
			Kožní vřed †	není známo	není známo

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Proteinurie	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Méně časté	Krvácení do močových cest	1 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Menoragie	3 (< 1 %)	0	0
		Vaginální krvácení	3 (< 1 %)	0	0
		Metroragie	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Zánět sliznic	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Astenie	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Otok ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolest na hrudi	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Méně časté	Zimnice	4 (< 1 %)	0	0
		Onemocnění sliznice	1 (< 1 %)	0	0
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení hladiny ALT	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Zvýšení hladiny AST	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Časté	Snížení tělesné hmotnosti	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Zvýšení lipázy	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Snížení počtu leukocytů ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Zvýšení TSH v krvi	36 (3 %)	0	0
		Zvýšení hladiny amylázy	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Zvýšení GGT	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Zvýšení krevního tlaku	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Zvýšení urey v krvi	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormální výsledky vyšetření jaterních funkcí	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Méně časté	Zvýšení hladin jaterních enzymů	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Pokles hladiny glukózy v krvi	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Prodloužení QT intervalu na EKG	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Zvýšení hladin aminotransferáz	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormální výsledky vyšetření funkce štítné žlázy	3 (< 1 %)	0	0
		Zvýšení diastolického krevního tlaku	2 (< 1 %)	0	0
		Zvýšení systolického krevního tlaku	1 (< 1 %)	0	0

† Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené během postmarketingového období (spontánní hlášení a hlášení závažných nežádoucích účinků ze všech klinických studií s pazopanibem).

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
* Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené pouze během postmarketingového období. Frekvenci nelze z dostupných údajů určit. Následující termíny byly sloučeny: ^a Bolest břicha, bolest v epigastriu a bolest v hypogastriu ^b Otok, periferní otok, otok oka, lokalizovaný otok a otok obličeje ^c Dysgeuzie, ageuzie a hypogeuzie ^d Snížení počtu bílých krvinek, snížení počtu neutrofilů a snížení počtu leukocytů ^e Snížení chuti k jídlu a anorexie ^f Kardiální dysfunkce, dysfunkce levé komory, srdeční selhání a restriktivní kardiomyopatie ^g Žilní tromboembolická příhoda, hluboká žilní trombóza, plicní embolie a trombóza					

Neutropenie, trombocytopenie a syndrom palmoplantární erytrodysestazie byly častěji pozorovány u pacientů východoasijského původu.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky související s léčbou přípravkem hlášené ve studiích STS (n = 382) nebo během postmarketingového období

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
Infekce a infestace	Časté	Infekce dásní	4 (1 %)	0	0
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi časté	Nádorová bolest	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Poruchy krve a lymfatického systému^f	Velmi časté	Leukopenie	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocytopenie	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenie	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Méně časté	Trombotická mikroangiopatie (včetně trombotické trombocytopenické purpury a hemolyticko-uremického syndromu)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Endokrinní poruchy	Časté	Hypotyreóza	18 (5 %)	0	0
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypalbuminemie ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Dehydratace	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Méně časté	Hypomagnezemie	1 (< 1 %)	0	0
	Není známo	Syndrom nádorového rozpadu [*]	není známo	není známo	není známo
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Dysgeuzie ^c	79 (21 %)	0	0
		Bolest hlavy	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Periferní sensorická neuropatie	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Závrať	15 (4 %)	0	0
	Méně časté	Somnolence	3 (< 1 %)	0	0
		Parestezie	1 (< 1 %)	0	0

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
		Cerebrální infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění	15 (4 %)	0	0
Srdeční poruchy	Časté	Kardiální dysfunkce ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Dysfunkce levé komory	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradykardie	4 (1 %)	0	0
	Méně časté	Infarkt myokardu	1 (< 1 %)	0	0
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Časté	Žilní tromboembolické příhody ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Návaly horka	12 (3 %)	0	0
		Zrudnutí	4 (1 %)	0	0
	Méně časté	Krvácení	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Vzácné	Aneurysmata a arteriální disekce	není známo	není známo	není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Epistaxe	22 (6 %)	0	0
		Dysfonie	20 (5 %)	0	0
		Dyspnoe	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Kašel	12 (3 %)	0	0
		Pneumotorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Škytavka	4 (1 %)	0	0
		Plicní krvácení	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Méně časté	Orofaryngeální bolest	3 (< 1 %)	0	0
		Bronchiální krvácení	2 (< 1 %)	0	0
		Výtok z nosu	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoptýza	1 (< 1 %)	0	0
	Vzácné	Intersticiální plicní proces/pneumonitida [†]	není známo	není známo	není známo
	Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	174 (46 %)	17 (4 %)
Nauzea			167 (44 %)	8 (2 %)	0
Zvracení			96 (25 %)	7 (2 %)	0
Bolest břicha ^a			55 (14 %)	4 (1 %)	0
Stomatitida			41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
Časté		Abdominální distenze	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Sucho v ústech	14 (4 %)	0	0
		Dyspepsie	12 (3 %)	0	0
		Krvácení z úst	5 (1 %)	0	0
		Flatulence	5 (1 %)	0	0
		Anální krvácení	4 (1 %)	0	0
		Méně časté	Gastrointestinální krvácení	2 (< 1 %)	0
Rektální krvácení		2 (< 1 %)	0	0	
Enterokutánní píštěl		1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Žaludeční krvácení		1 (< 1 %)	0	0	
Meléna		2 (< 1 %)	0	0	
Jícnové krvácení		1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)	
Peritonitida		1 (< 1 %)	0	0	
Retroperitoneální krvácení	1 (< 1 %)	0	0		

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
		Krvácení do horního gastrointestinálního traktu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Perforace ilea	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Porucha jaterních funkcí	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Není známo	Jaterní selhání *	není známo	není známo	není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Změna barvy vlasů	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentace kůže	80 (21 %)	0	0
		Exfoliativní vyrážka	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Časté	Alopecie	30 (8 %)	0	0
		Porucha kůže ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Suchá kůže	21 (5 %)	0	0
		Hyperhidróza	18 (5 %)	0	0
		Poruchy nehtů	13 (3 %)	0	0
		Pruritus	11 (3 %)	0	0
		Erytém	4 (1 %)	0	0
	Méně časté	Kožní vřed	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
		Papulózní vyrážka	1 (< 1 %)	0	0
		Fotosenzitivní reakce	1 (< 1 %)	0	0
Syndrom palmoplantární erythrodysestezie		2 (< 1 %)	0	0	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Muskuloskeletální bolest	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Myalgie	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Svalové spazmy	8 (2 %)	0	0
	Méně časté	Artralgie	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Proteinurie	2 (< 1 %)	0	0
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Vaginální krvácení	3 (< 1 %)	0	0
		Menoragie	1 (< 1 %)	0	0
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Časté	Otok ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Bolest na hrudi	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Zimnice	10 (3 %)	0	0
	Méně časté	Zánět sliznic ^e	1 (< 1 %)	0	0
Astenie		1 (< 1 %)	0	0	
Vyšetření ^h	Velmi časté	Snížení tělesné hmotnosti	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Časté	Abnormální výsledky vyšetření uší, nosu a krku ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Zvýšení hladiny ALT	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Abnormální cholesterol v krvi	6 (2 %)	0	0

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3 n (%)	Stupeň 4 n (%)
		Zvýšení hladiny AST	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Zvýšení hladiny GGT	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Méně časté	Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi	2 (< 1 %)	0	0
		AST	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		ALT	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Snížení počtu trombocytů	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Prodloužení QT na EKG	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† Nežádoucí účinek v souvislosti s léčbou hlášen v postmarketingovém období (spontánní hlášení a závažné nežádoucí účinky ze všech klinických studií s pazopanibem).

* Nežádoucí účinky související s léčbou hlášené pouze během postmarketingového období. Frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

Následující termíny byly sloučeny:

^a Bolest břicha, bolest v epigastriu a gastrointestinální bolest

^b Otok, periferní otok a otok očních víček

^c Většina těchto případů byl syndrom palmoplantární erytrodysestezie

^d Žilní tromboembolické příhody – zahrnují termíny hluboká žilní trombóza, plicní trombóza a trombóza

^e Většina těchto případů popisuje mukozitidu

^f Četnost vychází z tabulek laboratorních hodnot ze studie VEG110727 (n = 240). Tyto nežádoucí účinky byly zkoušejícími hlášeny méně často, než vyplývá z tabulek laboratorních hodnot.

^g Případy kardiální dysfunkce – zahrnují dysfunkci levé komory, srdeční selhání a restriktivní kardiomyopatii

^h Frekvence vychází z hlášení nežádoucích účinků zkoušejícími. Abnormální laboratorní výsledky byly jako nežádoucí účinky hlášeny zkoušejícími méně často, než vyplývá z tabulek laboratorních hodnot.

Neutropenie, trombocytopenie a syndrom palmoplantární erytrodysestezie byly častěji pozorovány u pacientů východoasijského původu.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl na základě údajů od 44 pediatrických pacientů ze studie fáze I ADVL0815 a 57 pediatrických pacientů ze studie fáze II PZP034X2203 (viz bod 5.1) podobný jako v případě pazopanibu u dospělých ve schválených indikacích.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl pazopanib hodnocen v dávkách až do 2 000 mg. Únava stupně 3 (toxicita limitující dávku) a hypertenze stupně 3 byly pozorovány každá u 1 ze 3 pacientů, kterým byly podávány denní dávky 2 000 mg, respektive 1 000 mg.

Pro předávkování pazopanibem není k dispozici žádné specifické antidotum. Léčba předávkování má zahrnovat obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, jiné inhibitory proteinkináz; ATC kód: L01EX03

Mechanismus účinku

Pazopanib je perorálně podáváný, silný inhibitor tyrosinkinázy (tyrosine kinase inhibitor, TKI) působící na více cílových místech: na receptorech pro vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor receptors) VEGFR-1 (IC₅₀ 10 nmol), VEGFR-2 (IC₅₀ 30 nmol) a VEGFR-3 (IC₅₀ 47 nmol), na receptorech pro destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor) PDGFR- α (IC₅₀ 71 nmol) a PDGFR- β (IC₅₀ 84 nmol) a na receptor pro SCF (stem cell factor) (c-KIT) (IC₅₀ 74 nmol). V preklinických hodnoceních inhiboval pazopanib (v závislosti na dávce) ligandem indukovanou autofosforylaci receptorů VEGFR-2, c-Kit a PDGFR- β v buňkách. *In vivo* inhiboval pazopanib fosforylaci VEGFR-2 indukovanou VEGF v plicích u myši, angiogenezi u různých zvířecích modelů a růst mnohočetných lidských nádorových xenograftů u myši.

Farmakogenomika

Ve farmakogenetické metaanalýze údajů z 31 klinických studií, ve kterých byl podáván pazopanib buď v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými látkami, se vyskytla zvýšená hladina ALT > 5 x ULN (NCI CTC stupeň 3) u 19 % nositelů alely HLA-B*57:01 a u 10 % pacientů bez této alely. V tomto souboru bylo 133 z 2 235 (6 %) pacientů nositelem alely HLA-B*57:01 (viz bod 4.4).

Klinické studie

Karcinom ledviny (RCC)

Bezpečnost a účinnost pazopanibu u RCC byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii. Pacienti (n = 435) s lokálně pokročilým a/nebo metastazujícím RCC byli randomizováni do skupiny s pazopanibem v dávce 800 mg jednou denně nebo do skupiny s placebem. Primárním cílem studie bylo zhodnocení a porovnání dvou ramen léčby, pokud jde o přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), a hlavním sekundárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (overall survival, OS). Další cílové parametry hodnotily celkovou míru odpovědi a trvání odpovědi.

Z celkového počtu 435 pacientů v této studii bylo 233 pacientů dříve neléčených a 202 pacientů bylo v druhé linii léčby, kteří již podstoupili jednu předchozí léčbu na bázi IL-2 nebo INF- α . Výkonnostní stav (performance status dle ECOG) byl mezi skupinami s pazopanibem a placebem podobný (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Většina pacientů byla ve skupině s příznivým rizikem (39 %) nebo středním rizikem (54 %) podle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / prognostických faktorů podle Motzera. Všichni pacienti měli karcinom histologicky tvořený světlými buňkami (clear cell) nebo s převahou světlých buněk. Přibližně polovina ze všech pacientů měla onemocněním postižené 3 nebo více orgánů a většina pacientů měla na počátku léčby metastatická ložiska v plicích (74 %) a/nebo lymfatických uzlinách (54 %).

V obou ramenech byl podobný poměr pacientů dosud neléčených a již dříve léčených cytokiny (53 % a 47 % v rameni s pazopanibem, 54 % a 46 % v rameni s placebem). V podskupině již dříve léčené cytokiny podstoupila většina pacientů (75 %) předchozí léčbu interferony.

V obou ramenech byl podobný poměr pacientů s předchozí nefrektomií (89 % v ramenu s pazopanibem a 88 % v ramenu s placebem) a/nebo s předchozí radioterapií (22 % v ramenu s pazopanibem a 15 % v ramenu s placebem).

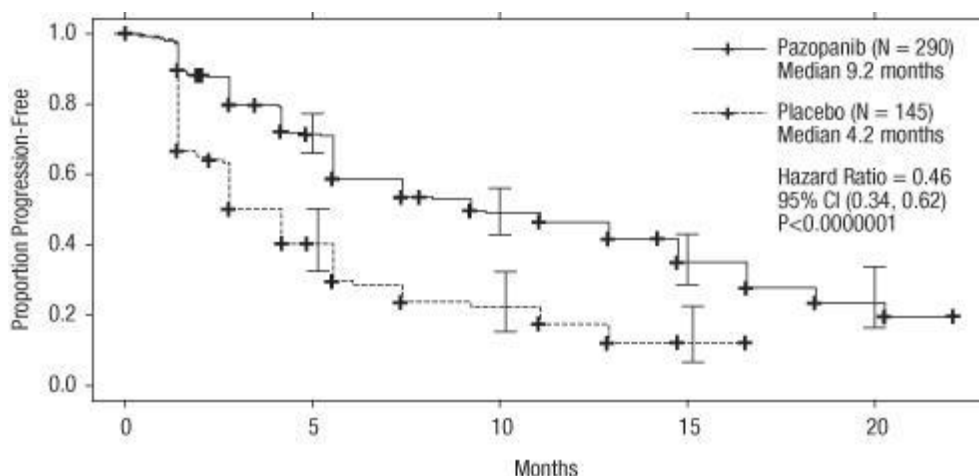
Primární analýza primárního cílového parametru PFS je založena na posouzení onemocnění v rámci nezávislého radiologického vyšetření v celé hodnocené populaci (dosud neléčení pacienti a pacienti dříve léčení cytokiny).

Tabulka 4 Celkové výsledky účinnosti při RCC na základě nezávislého hodnocení (VEG105192)

Cílové parametry/hodnocená populace	Pazopanib	Placebo	HR (95% IS)	p-hodnota (jednostranná)
PFS Celková * ITT Medián (měsíce)	n = 290 9,2	n = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,0000001
Míra odpovědi % (95% IS)	n = 290 30 (25,1; 35,6)	n = 145 3 (0,5; 6,4)	–	< 0,001

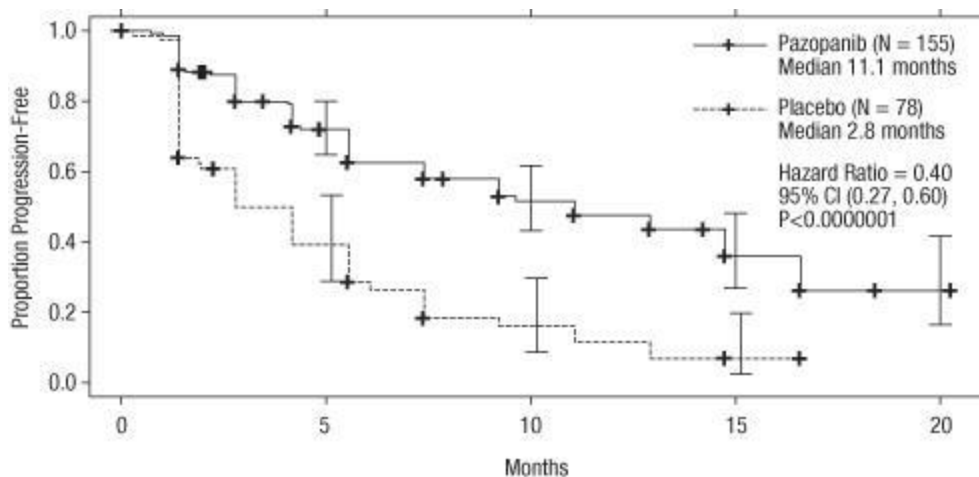
HR = poměr rizik (hazard ratio); ITT = populace se záměrem léčit (intent to treat); PFS = přežití bez progresse (progression-free survival).
* - Populace dříve neléčená a dříve léčená cytokiny.

Obrázek 1 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse podle nezávislého hodnocení u celkové populace (populace dosud neléčená a již dříve léčená cytokiny) (VEG105192)



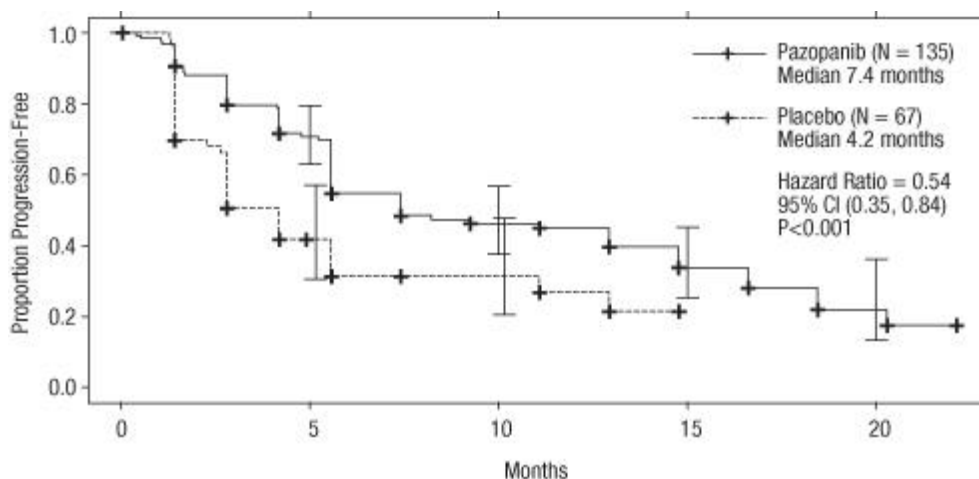
Osa x; Měsíce, osa y; Podíl pacientů bez progresse, Pazopanib ---- (n = 290) Medián 9,2 měsíce; Placebo - - - - (n = 145) Medián 4,2 měsíce; Poměr rizik = 0,46, 95% interval spolehlivosti (0,34; 0,62), P < 0,0000001.

Obrázek 2 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse podle nezávislého hodnocení u populace dříve neléčených pacientů (VEG105192)



Osa x; Měsíce, osa y; Podíl pacientů bez progresse, Pazopanib ---- (n = 155) Medián 11,1 měsíce; Placebo - - - - (n = 78) Medián 2,8 měsíce; Poměr rizik = 0,40, 95% interval spolehlivosti (0,27; 0,60), $P < 0,0000001$.

Obrázek 3 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse podle nezávislého hodnocení u populace dříve léčené cytokiny (VEG105192)



Osa x; Měsíce, osa y; Podíl pacientů bez progresse, Pazopanib ---- (n = 135) Medián 7,4 měsíce; Placebo - - - - (n = 67) Medián 4,2 měsíce; Poměr rizik = 0,54, 95% interval spolehlivosti (0,35; 0,84), $P < 0,001$.

Podle nezávislého hodnocení byl u pacientů, kteří odpovídali na léčbu, medián doby k dosažení odpovědi 11,9 týdnů a medián trvání odpovědi 58,7 týdnů (VEG105192).

Medián celkového přežití (overall survival, OS), stanovený v rámci předběžné analýzy přežití specifikované v protokolu, byl 22,9 měsíce u pacientů randomizovaných do ramene s pazopanibem a 20,5 měsíce u pacientů randomizovaných do ramene s placebem [HR = 0,91 (95% IS: 0,71; 1,16; $p = 0,224$)]. Výsledky OS mohou být zkreslené, protože 54 % pacientů zařazených do ramene s placebem také užívalo rovněž pazopanib v pokračovací fázi této studie po progresi onemocnění. Celkem 66 % pacientů zařazených do ramene s placebem, oproti 30 % pacientů zařazených do ramene s pazopanibem, dostalo po ukončení studie další léčbu.

V dotaznících kvality života (EORTC QLQ-C30 a EuroQoL EQ-5D) nebyl mezi léčebnými skupinami pozorován žádný statisticky významný rozdíl.

Podle nezávislého hodnocení byla ve fázi II této studie zahrnující 225 pacientů s lokálně rekurentním nebo metastazujícím renálním karcinomem ze světlých buněk objektivní míra odpovědi 35 % a medián trvání odpovědi 68 týdnů. Medián PFS byl 11,9 měsíců.

Bezpečnost, účinnost a kvalita života při podávání pazopanibu versus při podávání sunitinibu byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze III s paralelními skupinami k prokázání noninferiority (VEG108844).

Ve studii VEG108844 byli pacienti (n = 1 110) s lokálně pokročilým a/nebo metastazujícím RCC, kteří nedostali předchozí systémovou léčbu, randomizováni buď do ramene, ve kterém dostávali pazopanib v dávce 800 mg jednou denně nepřetržitě, nebo do ramene, ve kterém dostávali sunitinib v dávce 50 mg jednou denně v 6týdenních cyklech sestávajících ze 4 týdnů léčby následovaných 2 týdny bez léčby.

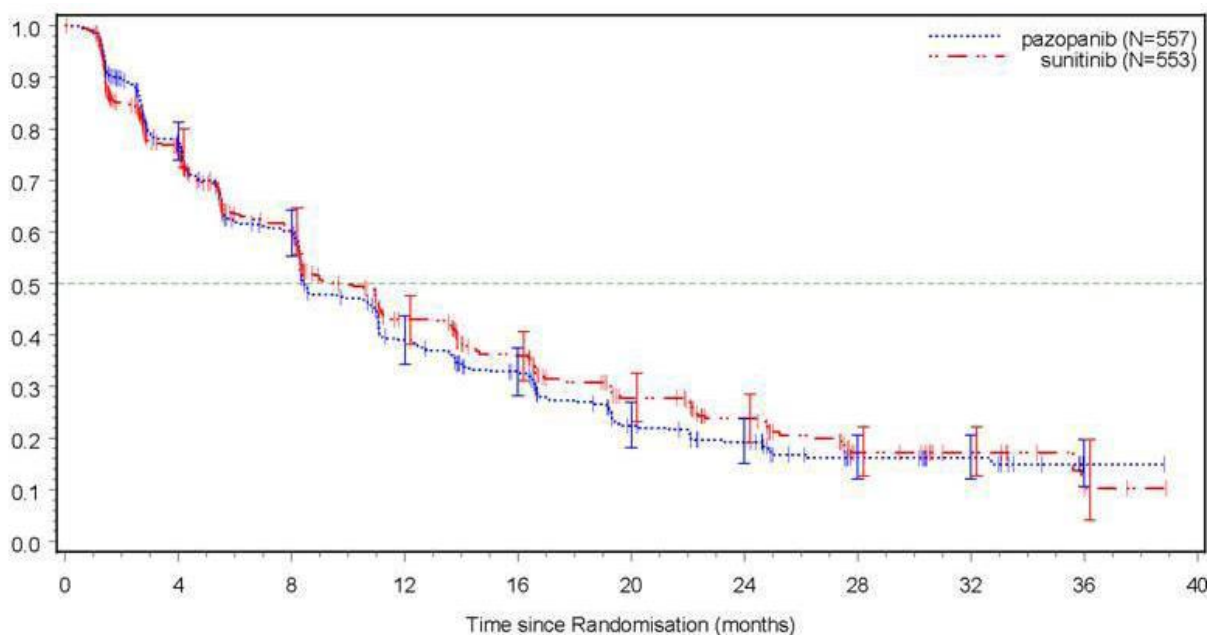
Primárním cílem této studie bylo vyhodnotit a porovnat PFS u pacientů léčených pazopanibem oproti pacientům léčeným sunitinibem. Demografické charakteristiky byly v obou ramenech obdobné. Charakteristiky onemocnění při úvodním stanovení diagnózy a při screeningu byly vyrovnané mezi oběma rameny, většina pacientů měla nádor histologicky tvořený světlými buňkami a onemocnění stupně IV.

Ve studii VEG108844 bylo dosaženo primárního cílového parametru PFS a studie prokázala, že pazopanib je v porovnání se sunitinibem noninferiorní, neboť horní hranice 95% IS poměru rizik (HR) byla nižší než hranice noninferiority 1,25 stanovená v protokolu. Celkové výsledky týkající se účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5 Celkové výsledky účinnosti (VEG108844)

Cílový parametr	Pazopanib n = 557	Sunitinib n = 553	HR (95% IS)
PFS			
Celkový Medián (měsíce) (95% IS)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Celkové přežití			
Medián (měsíce) (95% IS)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = poměr rizik (hazard ratio); PFS = přežití bez progresse (progression-free survival); ^a P hodnota = 0,245 (2stranná)			

Obrázek 4 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse podle nezávislého hodnocení u celkové populace (VEG108844)



Osa x; Doba od randomizace (měsíce)

Analýza PFS v rámci podskupin byla provedena pro 20 demografických a prognostických faktorů. 95% interval spolehlivosti pro všechny podskupiny zahrnoval poměr rizik (HR) 1. Ve třech nejmenších z těchto 20 podskupin byl odhad relativního rizika vyšší než 1,25, a to u pacientů bez předchozí nefrektomie [n = 186, HR = 1,403, 95% IS (0,955; 2,061)], s výchozí hodnotou LDH > 1,5 x ULN [n = 68, HR = 1,72, 95% IS (0,943; 3,139)] a se špatnou prognózou podle MSKCC [n = 119, HR = 1,472, 95% IS (0,937; 2,313)].

Sarkom měkkých tkání (STS)

Účinnost a bezpečnost pazopanibu u STS byly hodnoceny v pivotní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze III (VEG110727). Pacienti v celkovém počtu 369 s pokročilým STS byli randomizováni do skupin, kterým byl podáván buď pazopanib v dávce 800 mg jednou denně nebo placebo. Důležité je, že do studie mohli být zařazeni pouze pacienti s vybranými histologickými subtypy STS, proto mohou být účinnost a bezpečnost pazopanibu považovány za potvrzené jen u těchto podskupin STS a léčba má být omezena pouze na tyto subtypy.

Následující typy nádorů splňovaly kritéria pro zařazení do studie:

Fibroblastické (fibrosarkom u dospělých, myxofibrosarkom, sklerotizující epiteloidní fibrosarkom, maligní solitární fibrózní tumory), tzv. fibrohistiocytární (pleomorfní maligní fibrózní histiocytom [MFH], obrovskobuněčný MFH, zánětlivý MFH), leiomyosarkom, maligní glomus tumory, sarkomy kosterního svalstva (pleomorfní a alveolární rhabdomyosarkom), vaskulární (epiteloidní hemangioendoteliom, angiosarkom), neurčité diferenciace (synoviální, epiteloidní, alveolární sarkom měkkých tkání, světlobuněčný, desmoplastický kulatobuněčný tumor, extrarenální rhabdoidní tumor, maligní mesenchymom, PECom, intimální sarkom), maligní nádory z pochvy periferního nervu, nediferencované sarkomy měkkých tkání dále nespecifikované (not otherwise specified, NOS) a jiné typy sarkomů (neuvedené mezi typy nesplňujícími kritéria pro zařazení do studie).

Následující typy nádorů nesplňovaly kritéria pro zařazení do studie:

Adipocytární sarkom (všechny subtypy), všechny rhabdomyosarkomy, které nebyly alveolární nebo pleomorfní, chondrosarkom, osteosarkom, Ewingovy sarkomy/primitivní neuroektodermální tumory (PNET), GIST, dermatofibrosarkoma protuberans, inflamatorní myofibroblastický tumor, maligní mezoteliom a smíšené mezodermální nádory dělohy.

Poznámka - pacienti s adipocytárnými sarkomy byli vyřazeni z pivotní studie fáze III, protože účinnost pazopanibu (PFS ve 12. týdnu) pozorovaná v předchozí studii fáze II (VEG20002) nedosáhla u adipocytárního sarkomu předem stanovené míry, která by dovolovala další klinické zkoušení.

Dalšími klíčovými kritérii pro zařazení do studie VEG110727 byly: histologicky prokázaná přítomnost STS vysokého nebo středního stupně malignity a progresse onemocnění během 6 měsíců léčby metastazujícího onemocnění nebo návrat onemocnění během 12 měsíců (neo)adjuvantní terapie.

Celkem 98 % pacientů byl předtím podáván doxorubicin, 70 % ifosfamid a 65 % pacientů byla před zařazením do studie podávána nejméně tři chemoterapeutika nebo více.

Pacienti byli rozděleni podle klinického stavu (WHO performance status, WHO, PS) (0 nebo 1) ve výchozím stavu a podle počtu linií předchozí systémové terapie pokročilého onemocnění (0 nebo 1 vs. 2+). V každé léčebné skupině bylo mírně vyšší procentuální zastoupení pacientů se 2+ liniemi předchozí systémové terapie pokročilého onemocnění (58 % v ramenu s placebem a 55 % v ramenu s pazopanibem) proti pacientům s 0 nebo 1 linií předchozí systémové terapie (42 % v ramenu s placebem a 45 % v ramenu s pazopanibem). Medián trvání sledování pacientů (definovaného jako doba od data randomizace do posledního kontaktu s pacientem nebo úmrtí) byl podobný pro obě léčebná ramena (9,36 měsíců pro rameno s placebem [rozmezí hodnot 0,69 až 23,0 měsíců] a 10,04 měsíců pro rameno s pazopanibem [rozmezí hodnot 0,2 až 24,3 měsíců]).

Primárním cílem studie bylo přežití bez progresse (PFS posuzované v rámci nezávislého radiologického hodnocení), sekundární cílové parametry zahrnovaly celkové přežití (OS), celkovou míru odpovědi na léčbu (overall response rate) a dobu trvání odpovědi.

Tabulka 6 Celkové výsledky účinnosti při STS na základě nezávislého hodnocení (VEG110727)

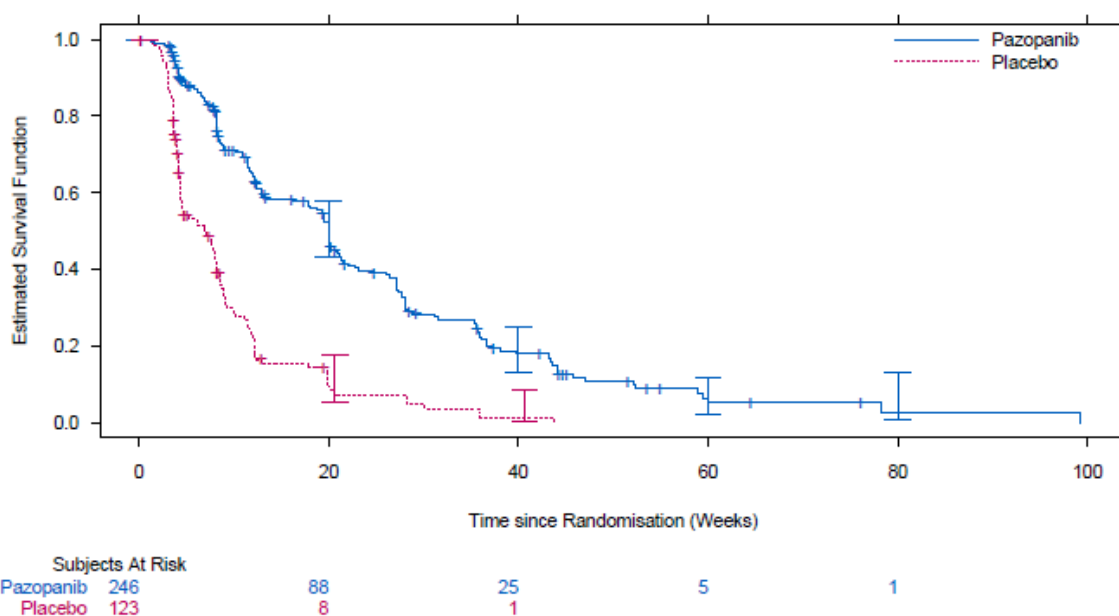
Celkové parametry/hodnocená populace	Pazopanib	Placebo	HR (95% IS)	p-hodnota (oboustranná)
PFS				
Celková ITT Medián (týdny)	n = 246 20,0	n = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom Medián (týdny)	n = 109 20,1	n = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Podskupiny synoviálního sarkomu Medián (týdny)	n = 25 17,9	n = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Podskupiny „jiných STS“ Medián (týdny)	n = 112 20,1	n = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
Celková ITT Medián (měsíce)	n = 246 12,6	n = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkom * Medián (měsíce)	n = 109 16,7	n = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363

Podskupiny synoviálního sarkomu *	n = 25	n = 13		
Medián (měsíce)	8,7	21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Podskupiny „jiných“ STS *	n = 112	n = 61		
Medián (měsíce)	10,3	9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Míra odpovědi (CR+PR) % (95% IS)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Trvání odpovědi				
Medián (týdny) (95% IS)	38,9 (16,7; 40,0)			

HR = poměr rizik (hazard ratio); ITT = populace se záměrem léčit (intent to treat); PFS = přežití bez progresu (progression-free survival); CR = úplná odpověď (complete response); PR = částečná odpověď (partial response). OS = celkové přežití (overall survival)
 * Celkové přežití u konkrétních histologických podskupin STS (leiomyosarkom, synoviální sarkom a „jiné“ STS) je třeba interpretovat s opatrností z důvodu malého počtu pacientů a širokých intervalů spolehlivosti.

Při hodnocení zkoušejícími bylo pozorováno srovnatelné zlepšení PFS ve prospěch pazopanibu (v celkové ITT populaci HR: 0,39; 95% IS, 0,30 až 0,52, $p < 0,001$).

Obrázek 5 Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresu u STS podle nezávislého hodnocení u celkové populace (VEG110727)



Osa x; Doba od randomizace (týdny), osa y; Odhadovaná hodnota funkce přežití, Rizikové subjekty

Poznámka: pro každou léčbu jsou znázorněna pásma 95% intervalu spolehlivosti.

V konečné analýze OS provedené po dosažení 76 % případů (280/369) nebyl mezi oběma léčebnými rameny pozorován významný rozdíl v OS (HR 0,87; 95% IS 0,67; 1,12 $p = 0,256$).

Pediatrická populace

Studie fáze I (ADVL0815) pazopanibu byla provedena u 44 pediatrických pacientů s různými rekurentními nebo refrakterními solidními tumory. Primárním cílem bylo zjistit maximální tolerovanou dávku (MTD), bezpečnostní profil a farmakokinetické vlastnosti pazopanibu u dětí. Medián expozice v této studii byl 3 měsíce (1 – 23 měsíců).

Studie fáze II (PZP034X2203) pazopanibu byla provedena u 57 pediatrických pacientů s refrakterními solidními tumory včetně rhabdomyosarkomu (n = 12), non-rhabdomyosarkomu měkkých tkání (n = 11), Ewingova sarkomu/pPNET (n = 10), osteosarkomu (n = 10), neuroblastomu (n = 8) a hepatoblastomu (n = 6). Jednalo se o nekontrolovanou, otevřenou studii s jedním přípravkem ke stanovení terapeutické aktivity pazopanibu u dětí a dospívajících ve věku od 1 do < 18 let. Pazopanib byl podáván denně ve formě tablet v dávce 450 mg/m²/dávka nebo formou perorální suspenze v dávce 225 mg/m²/dávka. Maximální povolená denní dávka byla 800 mg pro tablety a 400 mg pro perorální suspenzi. Medián doby expozice byl 1,8 měsíce (1 den – 29 měsíců).

Výsledky této studie neprokázaly žádnou významnou protinádorovou aktivitu u příslušné dětské populace. Pazopanib se proto k léčbě těchto nádorů u pediatrické populace nedoporučuje (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pazopanibem u všech podskupin pediatrické populace pro léčbu karcinomu ledvin a ledvinné pánvičky (mimo nefroblastom, nefroblastomatózu, světlobuněčný sarkom, mesoblastický nefrom, renální medulární karcinom a rhabdoidní nádor ledvin) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jednotlivé dávky 800 mg pazopanibu pacientům se solidními tumory bylo maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) s hodnotou přibližně $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ dosaženo po mediánu 3,5 hodiny (rozmezí hodnot 1,0 - 11,9 hodin) a dosažená $AUC_{0-\infty}$ byla přibližně $650 \pm 500 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$. Při denním podávání dochází k 1,23 až 4násobnému zvýšení AUC_{0-T} .

Při dávkách nad 800 mg pazopanibu nebylo pozorováno žádné konzistentní zvýšení AUC ani C_{max} .

Pokud je pazopanib podáván s jídlem, je jeho systémová expozice zvýšená. Podání pazopanibu s jídlem s vysokým nebo nízkým obsahem tuku vede k přibližně 2násobnému zvýšení AUC a C_{max} . Proto se pazopanib má podávat alespoň 2 hodiny po jídle nebo alespoň jednu hodinu před jídlem (viz bod 4.2).

Po podání rozdrčené 400mg tablety pazopanibu došlo ke zvýšení $AUC_{(0-72)}$ o 46 % a C_{max} o přibližně 2násobek a ke zkrácení t_{max} přibližně o 2 hodiny v porovnání s těmito hodnotami po podání celé tablety. Tyto výsledky naznačují, že biologická dostupnost a rychlost perorální absorpce pazopanibu jsou po podání rozdrčené tablety vyšší než po podání celé tablety (viz bod 4.2).

Distribuce

Vazba pazopanibu na proteiny lidské plazmy *in vivo* byla vyšší než 99 % bez ohledu na koncentraci v rozmezí 10 - 100 $\mu\text{g/ml}$. Studie *in vitro* naznačují, že pazopanib je substrátem P-gp a BCRP.

Biotransformace

Výsledky ze studií *in vitro* prokazují, že metabolismus pazopanibu je zprostředkován primárně CYP3A4 s malým podílem CYP1A2 a CYP2C8. Čtyři hlavní metabolity pazopanibu zodpovídají pouze za 6 % expozice v plazmě. Jeden z těchto metabolitů inhibuje proliferaci lidských endotelových

buněk umbilikální žíly stimulovanou VEGF s podobnou účinností jako pazopanib, ostatní jsou 10- až 20násobně méně účinné. Proto je aktivita pazopanibu závislá hlavně na expozici původního pazopanibu.

Eliminace

Pazopanib je po podání doporučené dávky 800 mg eliminován pomalu s průměrným poločasem 30,9 hodiny. Eliminace probíhá převážně stolicí, renální cestou je eliminováno méně než 4 % podané dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Výsledky naznačují, že méně než 4 % dávky perorálně podaného pazopanibu je vyloučeno močí ve formě pazopanibu a jeho metabolitů. Výsledky populačního farmakokinetického modelování (údaje od subjektů s výchozími hodnotami clearance kreatininu v rozmezí hodnot od 30,8 ml/min do 150 ml/min) naznačují, že není pravděpodobné, aby porucha funkce ledvin měla klinicky významný vliv na farmakokinetiku pazopanibu. U pacientů s clearance kreatininu nad 30 ml/min není nutno dávku upravovat. Pacientům s clearance kreatininu pod 30 ml/min je třeba věnovat zvláštní pozornost, protože s podáváním pazopanibu této skupině pacientů nejsou žádné zkušenosti (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Lehká

Mediány C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu v ustáleném stavu u pacientů s lehkými odchylkami v parametrech jaterních funkcí (definovanými buď jako normální hladina bilirubinu a jakkoli zvýšená hladina ALT nebo zvýšená hladina bilirubinu až do 1,5násobku ULN bez ohledu na hladinu ALT) po podání dávky 800 mg jednou denně jsou srovnatelné s mediány u pacientů s normální funkcí jater (viz tabulka 7). U pacientů s lehkými odchylkami v jaterních testech je doporučená denní dávka pazopanibu 800 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Středně těžká

Maximální tolerovaná dávka pazopanibu (MTD) byla u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny bilirubinu na > 1,5 až 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) 200 mg jednou denně. Mediány hodnot C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu v ustáleném stavu po podávání 200 mg pazopanibu jednou denně pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater byly na úrovni přibližně 44 %, resp. 39 % odpovídajících mediánů po podání 800 mg jednou denně pacientům s normální funkcí jater (viz tabulka 7).

Na základě údajů o bezpečnosti a snášenlivosti se má dávkování pazopanibu u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater snížit na 200 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Těžká

Mediány hodnot C_{max} a $AUC_{(0-24)}$ pazopanibu v ustáleném stavu po podávání 200 mg pazopanibu jednou denně pacientům s těžkou poruchou funkce jater byly na úrovni přibližně 18 %, resp. 15 % odpovídajících mediánů po podávání 800 mg jednou denně pacientům s normální funkcí jater. Z důvodu snížené expozice a omezené rezervy jater se podávání pazopanibu nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (definovanou jako zvýšení hladiny celkového bilirubinu na > 3násobek ULN bez ohledu na hladinu ALT) (viz bod 4.2).

Tabulka 7 Mediány farmakokinetických parametrů pazopanibu v ustáleném stavu naměřené u subjektů s poruchou funkce jater

Skupina	Testovaná dávka	C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg × hod/ml)	Doporučená dávka
---------	-----------------	-------------------	--------------------------	------------------

Normální funkce jater	800 mg OD	52,0 (17,1–85,7)	888,2 (345,5–1 482)	800 mg OD
Lehká porucha funkce jater	800 mg OD	33,5 (11,3–104,2)	774,2 (214,7–2 034,4)	800 mg OD
Středně těžká porucha funkce jater	200 mg OD	22,2 (4,2–32,9)	256,8 (65,7–487,7)	200 mg OD
Těžká porucha funkce jater	200 mg OD	9,4 (2,4–24,3)	130,6 (46,9–473,2)	Nedoporučuje se
OD – jednou denně				

Pediatrická populace

Po podání pazopanibu v dávce 225 mg/m² (ve formě perorální suspenze) byly u pediatrických pacientů farmakokinetické parametry (C_{max}, t_{max} a AUC) podobné těm, které byly dříve zaznamenány u dospělých pacientů léčených 800 mg pazopanibu. Výsledky neukázaly žádný výrazný rozdíl v clearance pazopanibu, normalizované podle plochy povrchu těla, mezi dětmi a dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinický bezpečnostní profil pazopanibu byl hodnocen u myši, potkanů, králíků a opic. Ve studiích s opakovaným podáváním u hlodavců se zdálo, že účinky na různé tkáně (kostní, zubní, nehtová lůžka, reprodukční orgány, hematologické tkáně, ledviny a pankreas) odpovídaly farmakologii inhibice VEGFR a/nebo přerušení signalizačních drah VEGF, přičemž se nejvíce účinků objevovalo při plazmatických hladinách nižších, než jaké jsou pozorované v klinické praxi. Další pozorované účinky zahrnují snížení tělesné hmotnosti, průjem a/nebo morbiditu, a byly buď sekundární k lokálním gastrointestinálním účinkům způsobeným vyšší lokální expozicí sliznice léčivému přípravku (opice) nebo k farmakologickým účinkům (hlodavci). Proliferativní hepatální léze (eozinofilní ložiska a adenomy) byly pozorovány u samic myši při expozicích odpovídající 2,5násobku expozice u člověka podle AUC.

Ve studiích juvenilní toxicity, kdy byl podáván potkanům před odstavením od 9. dne *post partum* do 14. dne *post partum*, způsoboval pazopanib mortalitu a abnormální orgánový růst a vývoj u ledvin, plic, jater a srdce v dávkách přibližně 0,1násobku klinické expozice u dospělého člověka podle AUC. Když byl pazopanib podáván laboratorním potkanům po odstavení ode dne 21 *post partum* do dne 62 *post partum*, byly toxikologické nálezy srovnatelné s nálezy u dospělých laboratorních potkanů při srovnatelných expozicích. U pediatrických pacientů (dětí) je větší riziko vlivu na kosti a zuby v porovnání s dospělými, protože tyto změny, včetně inhibice růstu (kratší končetiny), křehčích kostí a změny tvaru zubů, se vyskytly u juvenilních laboratorních potkanů při dávkách ≥ 10 mg/kg/den (ekvivalentní přibližně 0,1 – 0,2násobku klinické expozice u dospělého člověka podle AUC) (viz bod 4.4).

Účinky na reprodukci, fertilitu a teratogenní účinky

Bylo prokázáno, že pazopanib je embryotoxický a teratogenní, pokud je podáván potkanům a králíkům při expozicích více než 300násobně nižších, než je expozice u člověka (podle AUC). Účinky zahrnovaly snížení fertility u samic, zvýšení pre- a postimplantačních ztrát, časnou resorpci, embryonální letalitu, snížení hmotnosti plodů a kardiovaskulární malformace. U hlodavců byl rovněž pozorován úbytek žlutých tělísek, vyšší počet cyst a ovariální atrofie. Ve studii fertility u samic potkanů nebyly pozorovány žádné účinky na páření a fertilitu, ale byl zaznamenán pokles hmotnosti varlat a nadvarlat se snížením rychlosti tvorby spermií, pohyblivosti spermií a koncentrace spermií ve varlatech a nadvarlatech při expozicích odpovídajících 0,3násobku expozice u člověka podle AUC.

Genotoxicita

Při testech genotoxicity (Amesův test, test aberací chromozómů periferních lidských leukocytů a *in vivo* mikronukleový test u potkanů) nezpůsobil pazopanib genetické poškození. Syntetický meziprodukt při výrobě pazopanibu, který je rovněž v malém množství přítomný v konečném léčivém přípravku, nebyl v Amesově testu mutagenní, ale byl genotoxický v testu s buňkami lymfomu myši a v *in vivo* mikronukleovém testu u myši.

Kancerogenita

Ve dva roky trvajících studiích kancerogenity s pazopanibem byly zaznamenány zvýšené počty adenomů jater u myši a adenokarcinomů duodena u potkanů. Tyto nálezy nepředstavují vzhledem ke specifitě patogeneze u hlodavců zvýšené kancerogenní riziko pro pacienty užívající pazopanib.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Pazopanib Sandoz 200 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Povidon K 30
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Červený oxid železitý (E 172)
Polysorbát 80

Pazopanib Sandoz 400 mg potahované tablety

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Povidon K 30
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 400
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pazopanib Sandoz 200 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr.

- Velikosti balení: 30, 60 nebo 90 potahovaných tablet.
- Jednodávkové balení obsahující: 30 × 1, 60 × 1 nebo 90 × 1 potahovanou tabletu.
- Vícečetné balení obsahující: 60 (2 balení po 30 nebo 2 balení po 30 × 1 tableta) nebo 90 (3 balení po 30 nebo 3 balení po 30 × 1 tableta) potahovaných tablet.

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

- Velikosti balení: 30 nebo 90 potahovaných tablet.
- Vícečetné balení obsahující: 90 (3 lahvičky po 30) potahovaných tablet.

Pazopanib Sandoz 400 mg potahované tablety

PVC/PE/PVDC-Al blistr.

- Velikosti balení: 30, 60 nebo 90 potahovaných tablet.
- Jednodávkové balení obsahující: 30 × 1, 60 × 1 nebo 90 × 1 potahovanou tabletu.
- Vícečetné balení obsahující: 60 (2 balení po 30 nebo 2 balení po 30 × 1 tableta) nebo 90 (3 balení po 30 nebo 3 balení po 30 × 1 tableta) potahovaných tablet.

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

- Velikosti balení: 30 nebo 60 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pazopanib Sandoz 200 mg potahované tablety: 44/315/24-C

Pazopanib Sandoz 400 mg potahované tablety: 44/316/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.1. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.1. 2025