

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Votrient 200 mg compresse rivestite con film
Votrient 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Votrient 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di pazopanib (come cloridrato).

Votrient 400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 400 mg di pazopanib (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Votrient 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, a forma di capsula, rosa, con impresso GS JT su un lato.

Votrient 400 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, a forma di capsula, bianca, con impresso GS UHL su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma renale (RCC)

Votrient è indicato negli adulti nel trattamento di prima linea del carcinoma renale (RCC) avanzato e nei pazienti che hanno ricevuto in precedenza una terapia a base di citochine per malattia avanzata.

Sarcoma dei tessuti molli (STS)

Votrient è indicato nel trattamento dei pazienti adulti affetti da sottotipi identificati di sarcoma dei tessuti molli (STS) in stato avanzato che hanno ricevuto in precedenza chemioterapia per malattia metastatica o che sono andati in progressione entro 12 mesi dopo la terapia (neo) adiuvante.

L'efficacia e la sicurezza sono state definite solo in determinati sottotipi tumorali istologici di STS (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Votrient deve essere iniziato solo da un medico esperto nella somministrazione di medicinali anti-tumorali.

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di pazopanib nel trattamento di RCC o STS è di 800 mg una volta al giorno.

Modifiche della dose

La modifica della dose (diminuzione o aumento) deve avvenire con decrementi o incrementi di 200 mg, in modo graduale, al fine di gestire le reazioni avverse in base alla tollerabilità individuale. La dose di pazopanib non deve superare 800 mg.

Popolazione pediatrica

Pazopanib non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 2 anni a causa dei problemi di sicurezza relativi alla crescita e alla maturazione degli organi (vedere paragrafi 4.4. e 5.3).

La sicurezza e l'efficacia di pazopanib nei bambini di età compresa tra 2 e 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Anziani

Esistono dati limitati sull'utilizzo di pazopanib nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Negli studi su pazopanib nel RCC, non sono state osservate nel complesso differenze clinicamente significative nella sicurezza di pazopanib tra soggetti di almeno 65 anni di età e soggetti più giovani. L'esperienza clinica non ha identificato differenze nelle risposte tra pazienti anziani e giovani, ma non può essere esclusa una maggiore sensibilità in alcuni pazienti anziani.

Compromissione renale

È improbabile che la compromissione renale abbia un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di pazopanib, considerata la bassa escrezione renale di pazopanib e dei metaboliti (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min. Si consiglia cautela nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in quanto non vi è esperienza con pazopanib in questa popolazione di pazienti.

Compromissione epatica

Le raccomandazioni sulla posologia nei pazienti con compromissione epatica sono basate su studi di farmacocinetica di pazopanib in pazienti con vari gradi di disfunzione epatica (vedere paragrafo 5.2). Tutti i pazienti devono eseguire i test di funzionalità epatica prima di iniziare e durante la terapia con pazopanib per determinare la presenza di compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di pazopanib in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata deve essere effettuata con cautela e con un attento monitoraggio della tollerabilità. 800 mg di pazopanib una volta al giorno è la dose raccomandata nei pazienti con lievi anomalie degli esami sierici di funzionalità epatica (definite o come bilirubina normale associata ad aumento di qualsiasi entità dell'alanina aminotransferasi (ALT) o come aumento della bilirubina (diretta >35%) fino a 1,5 volte sopra il limite normale (ULN) indipendentemente dai valori di ALT). Nei pazienti con compromissione epatica moderata (definita come aumento della bilirubina >1,5 e fino a 3 volte l'ULN indipendentemente dal valore di ALT) si raccomanda una dose ridotta di pazopanib pari a 200 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Pazopanib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (definita come bilirubina totale >3 volte l'ULN indipendentemente dal valore di ALT).

Vedere paragrafo 4.4 per il monitoraggio epatico e per le modifiche della dose nei pazienti con epatotossicità indotta da farmaci.

Modo di somministrazione

Pazopanib è per uso orale. Deve essere assunto senza cibo, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2). Le compresse rivestite con film devono essere assunte intere con acqua e non devono essere spezzate o frantumate (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti epatici

Casi di insufficienza epatica (inclusi casi fatali) sono stati riportati durante l'uso di pazopanib. La somministrazione di pazopanib in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata deve essere effettuata con cautela e attento monitoraggio. 800 mg di pazopanib una volta al giorno è la dose raccomandata nei pazienti con lievi anomalie degli esami sierici di funzionalità epatica (o bilirubina normale associata ad aumento di qualsiasi entità dell'ALT o aumento della bilirubina fino a 1,5 volte sopra l'ULN indipendentemente dai valori di ALT). Una dose ridotta pari a 200 mg di pazopanib una volta al giorno è raccomandata nei pazienti con compromissione epatica moderata (aumento della bilirubina da >1,5 a 3 volte sopra l'ULN indipendentemente dai valori di ALT) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Pazopanib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (bilirubina totale > 3 volte l'ULN indipendentemente dal valore di ALT) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). In questi pazienti l'esposizione ad una dose di 200 mg è marcatamente ridotta, sebbene in modo altamente variabile, con valori considerati insufficienti ad ottenere un effetto clinicamente rilevante.

Negli studi clinici con pazopanib, sono stati osservati aumenti delle transaminasi sieriche (ALT, aspartato aminotransferasi [AST]) e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8). Nella maggioranza dei casi, sono stati riportati aumenti isolati di ALT e AST, senza aumenti concomitanti della fosfatasi alcalina o della bilirubina. I pazienti di età superiore a 60 anni possono essere a maggiore rischio di innalzamento delle ALT da lieve (ALT > 3 volte l'ULN) a severo (ALT > 8 volte l'ULN). I pazienti portatori dell'allele HLA-B*57:01 hanno un maggiore rischio di aumenti di ALT associati a pazopanib. La funzionalità epatica deve essere monitorata in tutti i soggetti trattati con pazopanib, indipendentemente dal genotipo o dall'età (vedere paragrafo 5.1).

I test sierici di funzionalità epatica devono essere effettuati prima di iniziare il trattamento con pazopanib e alla settimana 3, 5, 7 e 9. In seguito ai mesi 3 e 4, con test addizionali come clinicamente indicato. Dopo il mese 4 si deve poi continuare con il monitoraggio periodico.

Vedere la Tabella 1 per la guida alle modifiche della dose nei pazienti con valori al basale di bilirubina totale $\leq 1,5$ volte ULN e AST e ALT ≤ 2 volte ULN:

Tabella 1 Modifiche della dose per l'epatotossicità indotta da farmaci

Valori dei test epatici	Modifiche della dose
Aumento delle transaminasi tra 3 e 8 volte ULN	Continuare pazopanib con monitoraggio settimanale della funzionalità epatica fino a quando le transaminasi tornano al Grado 1 o al basale.
Aumento delle transaminasi >8 volte ULN	Interrompere pazopanib fino a quando le transaminasi tornano al Grado 1 o al basale. Se il potenziale beneficio di re-iniziare il trattamento con pazopanib è considerato superiore al rischio di epatotossicità, allora reintrodurre pazopanib alla dose ridotta di 400 mg al giorno e eseguire i test sierologici epatici settimanalmente per 8 settimane. Se a seguito della reintroduzione di pazopanib si ripresentano aumenti delle transaminasi >3 volte ULN, allora pazopanib deve essere interrotto permanentemente.
Aumenti delle transaminasi >3 volte ULN in concomitanza con aumenti della bilirubina >2 volte ULN	Interrompere pazopanib permanentemente. I pazienti devono essere monitorati fino al ritorno al Grado 1 o al basale. Pazopanib è un UGT1A1 inibitore. Iperbilirubinemia lieve, indiretta (non coniugata) può presentarsi nei pazienti con sindrome di Gilbert. I pazienti con solo una lieve iperbilirubinemia indiretta, nota o sospetta sindrome di Gilbert, e aumento della ALT > 3 volte ULN devono essere gestiti seguendo le raccomandazioni descritte per gli aumenti isolati di ALT.

L'uso concomitante di pazopanib e simvastatina aumenta il rischio di incrementi della ALT (vedere paragrafo 4.5) e deve essere effettuato con cautela e attento monitoraggio.

Iperensione

Negli studi clinici con pazopanib, si sono verificati casi di ipertensione, inclusi episodi sintomatici di aumento della pressione arteriosa (crisi ipertensive) di nuova diagnosi. La pressione arteriosa deve essere ben controllata prima di iniziare pazopanib. I pazienti devono essere monitorati per l'ipertensione subito dopo l'inizio del trattamento (non più tardi di una settimana dopo l'inizio di pazopanib) e di frequente in seguito, al fine di assicurare il controllo della pressione arteriosa. Livelli elevati di pressione arteriosa (pressione sistolica ≥ 150 mm Hg o pressione diastolica ≥ 100 mm Hg) si sono presentati precocemente durante il trattamento (circa il 40 % dei casi entro il giorno 9 e circa il 90% dei casi nelle prime 18 settimane). La pressione arteriosa deve essere monitorata e trattata prontamente utilizzando una terapia antiipertensiva di associazione e modificando la dose di pazopanib (interruzione e re-inizio ad una dose ridotta in base al giudizio clinico) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Pazopanib deve essere interrotto se vi è evidenza di crisi ipertensive o se l'ipertensione è severa e persiste nonostante la terapia antiipertensiva e la riduzione della dose di pazopanib.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)/Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile (RPLS)

Sono state segnalate PRES/RPLS in associazione a pazopanib. PRES/RPLS possono presentarsi con cefalea, ipertensione, convulsioni, letargia, confusione, cecità ed altri disturbi neurologici, e possono essere fatali. I pazienti che sviluppano PRES/RPLS devono interrompere in modo permanente il trattamento con pazopanib.

Malattia polmonare interstiziale (ILD)/Polmonite

È stata segnalata ILD, che può essere fatale, in associazione con pazopanib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per i sintomi polmonari indicativi di ILD/polmonite e pazopanib deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano ILD o polmonite.

Disfunzione cardiaca/insufficienza cardiaca

I rischi e i benefici di pazopanib devono essere presi in considerazione prima di iniziare la terapia in pazienti con pre-esistente disfunzione cardiaca. La sicurezza e la farmacocinetica di pazopanib nei pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa o in quelli con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) inferiore alla norma non sono state studiate.

Negli studi clinici con pazopanib, si sono verificati casi di disfunzione cardiaca quali insufficienza cardiaca congestizia e ridotta LVEF (vedere paragrafo 4.8). In uno studio randomizzato di confronto tra pazopanib e sunitinib in RCC (VEG108844), è stata misurata la LVEF basale e di follow up. Disfunzioni miocardiche si sono verificate nel 13% (47/362) dei soggetti nel braccio pazopanib rispetto all'11% (42/369) dei soggetti nel braccio sunitinib. Insufficienza cardiaca congestizia è stata osservata nello 0,5% dei soggetti in ogni braccio di trattamento. Insufficienza cardiaca congestizia è stata riportata in 3 su 240 soggetti (1%) dello studio STS di fase III VEG110727. Riduzioni della LVEF in soggetti sottoposti a misurazioni post-basali e di follow up della LVEF sono state rilevate nell'11% (15/140) dei soggetti nel braccio pazopanib in confronto al 3% (1/39) del braccio placebo.

Fattori di rischio

Tredici dei 15 soggetti del braccio pazopanib dello studio di fase III nel STS avevano ipertensione concomitante che può aver esacerbato la disfunzione cardiaca nei pazienti a rischio con l'aumento del post-carico cardiaco. Il 99% dei pazienti (243/246) arruolati nello studio di fase III nel STS, compresi i 15 soggetti, hanno ricevuto antracicline. La precedente terapia con antracicline può essere un fattore di rischio per la disfunzione cardiaca.

Risultati

Quattro dei 15 soggetti si sono pienamente ristabiliti (entro il 5% dal basale) e 5 si sono parzialmente ristabiliti (entro il range normale, ma >5% al di sotto del basale). Un soggetto non si è ristabilito e i dati di follow up non sono disponibili per gli altri 5 soggetti.

Trattamento

L'interruzione di pazopanib e/o la riduzione della dose devono essere associate al trattamento dell'ipertensione (se presente, fare riferimento alle avvertenze nella sezione sull'ipertensione qui sopra), nei pazienti con significative riduzioni del LVEF, come clinicamente indicato.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni clinici o sintomi di insufficienza cardiaca congestizia. Si raccomanda la valutazione al basale e periodica della LVEF nei pazienti a rischio di disfunzione cardiaca.

Prolungamento del QT e torsioni di punta (*torsade de pointes*)

Negli studi clinici con pazopanib, si sono avuti casi di prolungamento del QT e di torsioni di punta (*torsade de pointes*) (vedere paragrafo 4.8). Pazopanib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT, nei pazienti che assumono antiaritmici o altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT e in pazienti con relative patologie cardiache preesistenti. Quando si utilizza pazopanib, si raccomanda di effettuare il controllo, al basale e periodico, dell'elettrocardiogramma e di mantenere gli elettroliti (ad esempio calcio, magnesio, potassio) entro il range normale.

Eventi trombotici arteriosi

Negli studi clinici con pazopanib sono stati osservati infarto miocardico, ischemia miocardica, ictus ischemico e attacchi ischemici transitori (vedere paragrafo 4.8). Sono stati osservati eventi fatali. Pazopanib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che sono a maggiore rischio di eventi trombotici o con anamnesi di eventi trombotici. Pazopanib non è stato studiato nei pazienti che hanno avuto un evento nei precedenti 6 mesi. La decisione relativa al trattamento si deve prendere basandosi sulla valutazione del beneficio/rischio per il singolo paziente.

Eventi tromboembolici venosi

Negli studi clinici con pazopanib, si sono verificati eventi venosi tromboembolici, che hanno incluso la trombosi venosa e l'embolia polmonare fatale. Sebbene siano stati osservati sia negli studi nel RCC che negli studi nel STS, l'incidenza è stata più alta nella popolazione STS (5%) rispetto alla popolazione RCC (2%).

Microangiopatia trombotica (TMA)

TMA è stata segnalata negli studi clinici di pazopanib in monoterapia, in associazione con bevacizumab, e in associazione con topotecan (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che sviluppano TMA devono interrompere in modo permanente il trattamento con pazopanib. È stato osservato che gli effetti del TMA sono reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Pazopanib non è indicato per l'uso in associazione con altri agenti.

Eventi emorragici

Negli studi clinici con pazopanib sono stati riportati eventi emorragici (vedere paragrafo 4.8). Si sono verificati eventi emorragici fatali. Pazopanib non è stato studiato nei pazienti con anamnesi, negli ultimi 6 mesi, di emottisi, di emorragia cerebrale o intestinale clinicamente significativa. Pazopanib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con un rischio significativo di emorragie.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con pazopanib, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurismi.

Perforazioni e fistole gastrointestinali (GI)

Negli studi clinici con pazopanib, si sono verificati casi di perforazioni o fistole GI (vedere paragrafo 4.8). Si sono verificati casi di perforazione fatali. Pazopanib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti a rischio di perforazioni o fistole gastrointestinali.

Guarigione delle ferite

Non sono stati condotti studi formali riguardo l'effetto di pazopanib sulla guarigione delle ferite. Poiché gli inibitori del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) possono ridurre la guarigione delle ferite, il trattamento con pazopanib deve essere interrotto almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico previsto. La decisione di riprendere pazopanib dopo l'intervento chirurgico si deve basare sul giudizio clinico di adeguata guarigione della ferita. Pazopanib deve essere interrotto nei pazienti con deiscenza della ferita.

Ipotiroidismo

Negli studi clinici con pazopanib, si sono verificati casi di ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda la valutazione degli esami di laboratorio della funzionalità tiroidea al basale e i pazienti con ipotiroidismo devono essere trattati in base alla pratica medica standard prima di iniziare il trattamento con pazopanib. Tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di disfunzione tiroidea durante il trattamento con pazopanib. Gli esami di laboratorio della funzionalità tiroidea devono essere effettuati periodicamente e devono essere gestiti in base alla pratica clinica standard.

Proteinuria

Negli studi clinici con pazopanib, è stata riportata proteinuria. Si raccomanda di effettuare un'analisi delle urine al basale e periodicamente durante il trattamento, ed i pazienti devono essere monitorati per il peggioramento della proteinuria. Pazopanib deve essere interrotto se il paziente sviluppa una sindrome nefrosica.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La comparsa di TLS, inclusa la TLS fatale, è stata associata all'uso di pazopanib (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con aumentato rischio di TLS sono quelli con tumori in rapida crescita, un elevato carico tumorale, disfunzione renale o disidratazione. Misure preventive come il trattamento di elevati livelli di acido urico e idratazione endovenosa devono essere prese in considerazione prima di iniziare il trattamento con Votrient. I pazienti a rischio devono essere attentamente monitorati e trattati come indicato clinicamente.

Pneumotorace

Negli studi clinici con pazopanib nel sarcoma dei tessuti molli in stato avanzato, si sono verificati casi di pneumotorace (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in trattamento con pazopanib devono essere posti sotto attenta osservazione per segni e sintomi di pneumotorace.

Popolazione pediatrica

A causa del suo meccanismo d'azione, pazopanib può influire severamente sulla crescita e la maturazione degli organi durante lo sviluppo post natale iniziale nei roditori (vedere paragrafo 5.3); pazopanib non deve essere somministrato a pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni.

Infezioni

Sono stati segnalati casi di infezioni gravi (con o senza neutropenia), in alcuni casi con esito fatale.

Associazione con altre terapie sistemiche anti-tumorali

Gli studi clinici di pazopanib in associazione ad altre terapie anti-tumorali (incluso ad esempio pemetrexed, lapatinib o pembrolizumab) sono terminati in anticipo a causa dei problemi relativi all'aumento di tossicità e/o mortalità, e, con questi regimi terapeutici, non è stata definita una dose di associazione sicura ed efficace.

Gravidanza

Studi pre-clinici nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se si utilizza pazopanib durante la gravidanza, o se la paziente ha una gravidanza mentre assume pazopanib, si deve spiegare alla paziente il rischio potenziale per il feto. Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare la gravidanza durante il trattamento con pazopanib (vedere paragrafo 4.6).

Interazioni

Il trattamento concomitante con forti inibitori di CYP3A4, P-glicoproteina (P-gp) o *breast cancer resistance protein* (BCRP) deve essere evitato a causa del rischio di aumento dell'esposizione a pazopanib (vedere paragrafo 4.5). Si deve prendere in considerazione la selezione di medicinali concomitanti in alternativa con nessuno o minimo potenziale di inibizione di CYP3A4, P-gp o BCRP.

Il trattamento concomitante con induttori di CYP3A4 deve essere evitato a causa del rischio di riduzione dell'esposizione a pazopanib (vedere paragrafo 4.5).

Sono stati osservati casi di iperglicemia durante il trattamento concomitante con ketoconazolo.

La somministrazione concomitante di pazopanib con substrati di uridina difosfato glucuronosil transferasi 1A1 (UGT1A1) (ad esempio irinotecan) deve essere effettuata con cautela in quanto pazopanib è un inibitore di UGT1A1 (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con pazopanib si deve evitare l'assunzione di succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su pazopanib

Studi *in vitro* suggeriscono che il metabolismo ossidativo di pazopanib nei microsomi epatici umani è mediato primariamente dal CYP3A4, con contributi minori del CYP1A2 e del CYP2C8. Pertanto, gli inibitori e gli induttori di CYP3A4 possono alterare il metabolismo di pazopanib.

Inibitori di CYP3A4, P-gp, BCRP

Pazopanib è un substrato per CYP3A4, P-gp e BCRP.

La co-somministrazione di pazopanib (400 mg una volta al giorno) con ketoconazolo (400 mg una volta al giorno), un forte inibitore di CYP3A4 e P-gp, per 5 giorni consecutivi, ha determinato un aumento, rispettivamente, del 66% e del 45% della $AUC_{(0-24)}$ e della C_{max} medie di pazopanib, in confronto con la somministrazione di pazopanib da solo (400 mg una volta al giorno per 7 giorni). Il confronto dei parametri farmacocinetici di pazopanib C_{max} (range delle medie da 27,5 a 58,1 $\mu\text{g/ml}$) e $AUC_{(0-24)}$ (range delle medie da 48,7 a 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) dopo somministrazione di pazopanib 800 mg da solo e dopo somministrazione di pazopanib 400 mg più ketoconazolo 400 mg (C_{max} media 59,2 $\mu\text{g/ml}$, $AUC_{(0-24)}$ media 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) ha indicato che, in presenza di un forte inibitore di CYP3A4 e P-gp, una riduzione della dose di pazopanib a 400 mg una volta al giorno, determinerà, nella maggior parte dei pazienti, una esposizione sistemica simile a quella osservata dopo la somministrazione di 800 mg di pazopanib una volta al giorno da solo. Tuttavia alcuni pazienti possono avere un'esposizione sistemica a pazopanib maggiore di quella che è stata osservata dopo somministrazione di 800 mg di pazopanib da solo.

La co-somministrazione di pazopanib con altri forti inibitori della famiglia del CYP3A4 (ad esempio, itraconazolo, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazolo) può aumentare le concentrazioni di pazopanib. Il succo di pompelmo contiene un inibitore del CYP3A4 e può anche aumentare le concentrazioni plasmatiche di pazopanib.

La somministrazione di 1500 mg di lapatinib (un substrato e un debole inibitore di CYP3A4 e P-gp e un potente inibitore di BCRP) con 800 mg di pazopanib ha determinato un aumento di circa 50% - 60% della AUC₍₀₋₂₄₎ e della C_{max} medie di pazopanib in confronto con la somministrazione di 800 mg di pazopanib da solo. L'inibizione di P-gp e/o BCRP da parte di lapatinib contribuisce probabilmente all'aumento dell'esposizione a pazopanib.

La co-somministrazione di pazopanib con un inibitore di CYP3A4, P-gp, e BCRP, come lapatinib, determinerà un aumento delle concentrazioni plasmatiche di pazopanib. La co-somministrazione con potenti inibitori di P-gp o BCRP può anche alterare l'esposizione e la distribuzione di pazopanib, inclusa la distribuzione nel sistema nervoso centrale (SNC).

L'utilizzo concomitante di pazopanib con un forte inibitore del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4). Se non è disponibile un'alternativa clinicamente accettabile ad un forte inibitore del CYP3A4, la dose di pazopanib deve essere ridotta a 400 mg al giorno durante la co-somministrazione. In tali casi deve essere prestata particolare attenzione alle reazioni avverse al farmaco, e può essere effettuata un'ulteriore riduzione della dose se si osservano eventi avversi che possono essere correlati al farmaco.

L'associazione con forti inibitori di P-gp o BCRP deve essere evitata, o si raccomanda la selezione di medicinali concomitanti in alternativa con nessuno o minimo potenziale di inibizione di P-gp o BCRP.

Induttori di CYP3A4, P-gp, BCRP

Induttori di CYP3A4, come la rifampicina, possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di pazopanib. La co-somministrazione di pazopanib con potenti induttori di P-gp o BCRP può alterare l'esposizione e la distribuzione di pazopanib, inclusa la distribuzione nel SNC. Si raccomanda la selezione di un medicinale concomitante in alternativa con nessuno o minimo potenziale di induzione enzimatica o di trasporto.

Effetti di pazopanib su altri medicinali

Studi *in vitro* con microsomi epatici umani hanno mostrato che pazopanib inibisce gli enzimi CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1. L'induzione potenziale del CYP3A4 umano è stata dimostrata in un saggio PXR umano *in vitro*. Studi di farmacologia clinica, che utilizzavano pazopanib 800 mg una volta al giorno, hanno dimostrato che pazopanib nei pazienti affetti da tumore non ha un effetto clinico rilevante sulla farmacocinetica della caffeina (*probe substrate* CYP1A2), warfarin (*probe substrate* CYP2C9), o omeprazolo (*probe substrate* CYP2C19). Pazopanib ha determinato un aumento di circa il 30% della AUC e della C_{max} medie di midazolam (*probe substrate* CYP3A4) e ad un aumento dal 33% al 64% del rapporto delle concentrazioni destrometorfano - destrofano nelle urine dopo somministrazione orale di destrometorfano (*probe substrate* CYP2D6). La co-somministrazione di pazopanib 800 mg una volta al giorno e paclitaxel 80 mg/m² (substrati CYP3A4 e CYP2C8) una volta alla settimana ha determinato un aumento medio del 26% e del 31% della AUC e della C_{max} di paclitaxel, rispettivamente.

Sulla base dei valori della IC₅₀ *in vitro* e della C_{max} plasmatica *in vivo*, i metaboliti di pazopanib GSK1268992 e GSK1268997 possono contribuire all'effetto inibitorio netto di pazopanib verso BCRP. Inoltre, non può essere esclusa l'inibizione di BCRP e P-gp da parte di pazopanib nel tratto gastrointestinale. Si deve prestare attenzione quando pazopanib è somministrato in concomitanza con altri substrati orali BCRP e P-gp.

Pazopanib *in vitro* inibisce il polipeptide umano organico anionico di trasporto (OATP1B1). Non si può escludere che pazopanib abbia effetto sulla farmacocinetica dei substrati di OATP1B1 (ad esempio le statine, vedere di seguito "Effetti dell'uso concomitante di pazopanib e simvastatina").

Pazopanib *in vitro* è un inibitore dell'enzima uridina difosfoglucuronosil-transferasi 1A1 (UGT1A1). Il metabolita attivo di irinotecan, SN-38, è un substrato per OATP1B1 e UGT1A1. La co-somministrazione di pazopanib 400 mg una volta al giorno con cetuximab 250 mg/m² e irinotecan 150 mg/m² ha dato luogo ad un aumento di circa il 20% della esposizione sistemica a SN-38. Pazopanib può avere un impatto maggiore sulla disponibilità di SN-38 nei soggetti con polimorfismo UGT1A1*28 rispetto ai soggetti con allele selvatico. Tuttavia il genotipo UGT1A1 non è stato sempre predittivo dell'effetto di pazopanib sulla disponibilità di SN-38. Deve essere prestata attenzione quando pazopanib è co-somministrato con substrati di UGT1A1.

Effetti dell'uso concomitante di pazopanib e simvastatina

L'uso concomitante di pazopanib e simvastatina aumenta l'incidenza di incrementi della ALT. I risultati di una metanalisi che utilizza dati raggruppati degli studi clinici con pazopanib, mostrano che ALT >3 volte ULN è stata riportata in 126/895 (14 %) pazienti che non usavano statine, in confronto a 11/41 (27%) pazienti che usavano in concomitanza simvastatina (p = 0,038). Se un paziente in trattamento concomitante con simvastatina presenta incrementi della ALT, seguire le linee guida per la posologia di pazopanib ed interrompere la simvastatina (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, l'uso concomitante di pazopanib e altre statine deve essere effettuato con cautela in quanto sono disponibili dati insufficienti per stabilire il loro impatto sui livelli della ALT. Non può essere escluso che pazopanib abbia effetto sulla farmacocinetica di altre statine (ad esempio atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Effetti del cibo su pazopanib

La somministrazione di pazopanib con un pasto ad alto o basso contenuto di grassi determina un aumento di circa 2 volte la AUC e la C_{max}. Pertanto pazopanib deve essere somministrato almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

Medicinali che aumentano il pH gastrico

La co-somministrazione di pazopanib con esomeprazolo riduce la biodisponibilità di pazopanib di circa il 40% (AUC e C_{max}), e la co-somministrazione di pazopanib con medicinali che aumentano il pH gastrico deve essere evitata. Se l'uso concomitante di un inibitore della pompa protonica (IPP) è clinicamente necessario, si raccomanda che la dose di pazopanib sia assunta senza cibo una volta al giorno alla sera in concomitanza con l'IPP. Se la co-somministrazione di un antagonista dei recettori H₂ è clinicamente necessaria, pazopanib deve essere assunto senza cibo almeno 2 ore prima o almeno 10 ore dopo una dose di un antagonista dei recettori H₂. Pazopanib deve essere somministrato almeno 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione di antiacidi a breve durata d'azione. Le raccomandazioni su come gli IPP e gli antagonisti dei recettori H₂ siano co-somministrati sono basate su considerazioni fisiologiche.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza/Contraccezione in uomini e donne

Non vi sono dati adeguati sull'utilizzo di pazopanib nelle donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Pazopanib non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con pazopanib. Se si utilizza pazopanib durante la gravidanza, o se la paziente ha una gravidanza mentre assume pazopanib, si deve spiegare alla paziente il rischio potenziale per il feto.

Si deve raccomandare alle donne in età fertile di usare adeguati metodi contraccettivi durante e almeno per 2 settimane dopo l'ultima dose di pazopanib e di evitare la gravidanza durante il trattamento con pazopanib.

I pazienti di sesso maschile (inclusi quelli sottoposti a vasectomie) devono usare il preservativo durante l'assunzione di pazopanib e per almeno 2 settimane dopo l'ultima dose di pazopanib al fine di evitare la potenziale esposizione al medicinale alle partner in stato di gravidanza o potenzialmente fertili.

Allattamento

Non è stata definita la sicurezza dell'impiego di pazopanib durante l'allattamento. Non è noto se pazopanib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non vi sono dati nell'animale sull'escrezione di pazopanib nel latte animale. Non può essere escluso un rischio per il bambino che viene allattato. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con pazopanib.

Fertilità

Gli studi nell'animale indicano che la fertilità nel maschio e nella femmina può essere influenzata dal trattamento con pazopanib (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Votrient non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Effetti negativi su tali attività non possono essere previsti sulla base della farmacologia di pazopanib. Si deve tenere presente lo stato clinico del paziente ed il profilo degli eventi avversi di pazopanib quando si prende in considerazione la capacità del paziente di svolgere attività che richiedano capacità cognitive, motorie o di giudizio. I pazienti devono evitare di guidare veicoli o di usare macchinari se si sentono confusi, stanchi o deboli.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I dati raggruppati dello studio principale nel RCC (VEG105192, n = 290), dello studio di estensione (VEG107769, n = 71), dello studio di supporto di Fase II (VEG102616, n = 225) e dello studio di non-inferiorità di Fase III, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli (VEG108844, n=557) sono stati valutati nell'ambito della valutazione complessiva della sicurezza e della tollerabilità di pazopanib (totale n = 1149) nei soggetti con RCC (vedere paragrafo 5.1).

I dati raggruppati dello studio principale nel STS (VEG110727, n = 369) e dello studio di supporto di Fase II (VEG20002, n = 142) sono stati valutati nell'ambito della valutazione complessiva della sicurezza e della tollerabilità di pazopanib (totale popolazione valutata per la sicurezza n = 382) nei soggetti con STS (vedere paragrafo 5.1).

Le più importanti reazioni avverse gravi identificate negli studi clinici nel RCC e nel STS sono state attacchi ischemici transitori, ictus ischemico, ischemia miocardica, infarto miocardico e cerebrale, disfunzione cardiaca, perforazioni e fistole gastrointestinali, prolungamento del QT, Torsioni di punta (torsade de pointes) ed emorragie polmonari, gastrointestinali e cerebrali, tutte le reazioni avverse sono state riportate in <1% dei pazienti trattati. Altre importanti reazioni avverse gravi identificate negli studi clinici nel STS hanno incluso eventi tromboembolici venosi, disfunzione ventricolare sinistra, e pneumotorace.

Eventi fatali che sono stati considerati possibilmente correlati a pazopanib hanno incluso emorragie gastrointestinali, emottisi/emorragie polmonari, anomalie della funzionalità epatica, perforazione intestinale e ictus ischemico.

Le reazioni avverse più comuni (che si sono presentate in almeno il 10% dei pazienti) di qualsiasi grado negli studi clinici nel RCC e nel STS hanno incluso: diarrea, cambiamento del colore dei capelli, ipopigmentazione della pelle, eruzione cutanea esfoliativa, ipertensione, nausea, cefalea, affaticamento, anoressia, vomito, disgeusia, stomatite, diminuzione del peso, dolore, aumento dell'alanina aminotransferasi e aumento dell'aspartato aminotransferasi.

Le reazioni avverse al farmaco, di tutti i gradi, correlati al trattamento, che sono stati riportati nei soggetti RCC e STS o durante il periodo post-marketing, sono elencati di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, alla frequenza e al livello di severità. Per la classificazione della frequenza è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le categorie sono state assegnate in base alle frequenze assolute dai dati degli studi clinici. Sono stati anche valutati dati post-marketing sulla sicurezza e la tollerabilità da tutti gli studi clinici con pazopanib e da segnalazioni spontanee. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, gli effetti indesiderati con la stessa frequenza sono presentati in ordine di severità decrescente.

Tabella delle reazioni avverse

Tabella 2 Reazioni avverse correlate al trattamento riportate negli studi RCC (n = 1149) o durante il periodo post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni (con o senza neutropenia) †	non noto	non noto	non noto
	Non comune	Infezione gengivale	1 (<1%)	0	0
		Peritonite infettiva	1 (<1%)	0	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Dolore tumorale	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Non comune	Policitemia	6 (0,03%)	1	0
	Raro	Microangiopatia trombotica (incluse porpora trombotica trombocitopenica e sindrome emolitica uremica) †	non noto	non noto	non noto
Patologie endocrine	Comune	Ipotiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Comune	Ipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Disidratazione	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Non comune	Ipomagnesemia	10 (<1%)	0	0
	Non nota	Sindrome da lisi tumorale*	non nota	non nota	non nota
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia	30 (3%)	0	0

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Cefalea	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Comune	Capogiri	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestesie	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Neuropatia sensoriale periferica	17 (1%)	0	0
	Non comune	Ipoestesia	8 (<1%)	0	0
		Attacchi ischemici transitori	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Sonnolenza	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accidenti cerebrovascolari	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ictus ischemico	2 (<1%)	0	1 (<1%)
Raro	Encefalopatia posteriore reversibile / sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile [†]	non noto	non noto	non noto	
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Non comune	Distacco della retina	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Lacerazione della retina	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Alterazione del colore delle ciglia	4 (<1%)	0	0
Patologie cardiache	Non comune	Bradicardia	6 (<1%)	0	0
		Infarto miocardico	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Disfunzione cardiaca ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ischemia miocardica	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Comune	Vampate di calore	16 (1%)	0	0
		Eventi tromboembolici venosi ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Rossore	12 (1%)	0	0
	Non comune	Crisi ipertensive	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Emorragie	1 (<1%)	0	0
	Raro	Aneurismi e dissezioni arteriose [†]	non nota	non nota	non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Epistassi	50 (4%)	1 (< 1 %)	0
		Disfonia	48 (4%)	0	0
		Dispnea	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Emottisi	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Non comune	Rinorrea	8 (<1%)	0	0
		Emorragia polmonare	2 (<1%)	0	0
		Pneumotorace	1 (<1%)	0	0
Raro	Malattia polmonare interstiziale/polmonite [†]	non noto	non noto	non noto	

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	614 (53%_)	65 (6%)	2 (<1%)
		Nausea	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vomito	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Dolore addominale ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Comune	Stomatite	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dispepsia	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulenza	43 (4%)	0	0
		Distensione addominale	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Ulcere della bocca	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Bocca secca	27 (2%)	0	0
	Non comune	Pancreatite	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Emorragia rettale	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Ematochezia	6 (<1%)	0	0
		Emorragia gastrointestinale	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Movimenti intestinali frequenti	3 (<1%)	0	0
		Emorragia anale	2 (<1%)	0	0
		Perforazione dell'intestino crasso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Emorragia dalla bocca	2 (<1%)	0	0
		Emorragia del tratto gastrointestinale superiore	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Fistola enterocutanea		1 (<1%)	0	0	
Ematemesi		1 (<1%)	0	0	
Emorragia emorroidale		1 (<1%)	0	0	
Ileo perforato		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Emorragia esofagea		1 (<1%)	0	0	
Emorragia retroperitoneale		1 (<1%)	0	0	
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Anomalie della funzionalità epatica	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Epatotossicità	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Non comune	Ittero	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Danno epatico indotto da farmaco	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Insufficienza epatica†	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Cambiamento del colore dei capelli	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Sindrome da eritrodiseestesia palmo-plantare	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Eruzione cutanea	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Comune	Ipopigmentazione della cute	52 (5%)	0	0
		Secchezza della cute	50 (4%)	0	0
		Prurito	29 (3%)	0	0
		Eritema	25 (2%)	0	0
		Depigmentazione della cute	20 (2%)	0	0
		Iperidrosi	17 (1%)	0	0
	Non comune	Patologie delle unghie	11 (<1%)	0	0
		Esfoliazione della cute	10 (<1%)	0	0
		Reazioni di fotosensibilità	7 (<1%)	0	0
		Esantema eritematoso	6 (<1%)	0	0
		Malattia della pelle	5 (<1%)	0	0
		Eruzione cutanea maculare	4 (<1%)	0	0
		Eruzione cutanea pruriginosa	3 (<1%)	0	0
		Eruzione cutanea vescicolare	3 (<1%)	0	0
		Prurito generalizzato	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Eruzione cutanea generalizzata		2 (<1%)	0	0	
Eruzione cutanea papulare		2 (<1%)	0	0	
Eritema plantare		1 (<1%)	0	0	
Ulcera cutanea†		Non nota	Non nota	Non nota	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Comune	Artralgia	48 (4%)	8 (<1%)
	Mialgia		35 (3%)	2 (<1%)	0
	Spasmi muscolari		25 (2%)	0	0
	Non comune	Dolore muscoloscheletrico	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Patologie renali e urinarie	Molto comune	Proteinuria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Non comune	Emorragia del tratto urinario	1 (<1%)	0	0
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Menorragia	3 (<1%)	0	0
		Emorragia vaginale	3 (<1%)	0	0
		Metrorragia	1 (<1%)	0	0

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Comune	Infiammazione delle mucose	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Astenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Edema ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Dolore toracico	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Non comune	Brividi	4 (<1%)	0	0
Patologie della tonaca mucosa		1 (<1%)	0	0	
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Aumento dell'aspartato aminotransferasi	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Comune	Peso diminuito	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Aumento della bilirubina ematica	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Aumento della creatinina ematica	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Aumento della lipasi	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Riduzione della conta dei globuli bianchi ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Aumento nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide	36 (3%)	0	0
		Aumento dell'amilasi	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Aumento della gamma-glutamilttransferasi	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Aumento della pressione del sangue	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Aumento dell'urea ematica	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Anomalie nei test di funzionalità epatica	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Non comune	Aumento degli enzimi epatici	11 (<1%)	4 (<1%)
	Riduzione del glucosio ematico		7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma		7 (<1%)	2 (<1%)	0
	Aumento delle transaminasi		7 (<1%)	1 (<1%)	0
	Anomalie nei test di funzionalità tiroidea		3 (<1%)	0	0
	Aumento della pressione diastolica del sangue		2 (<1%)	0	0
	Aumento della pressione sistolica del sangue		1 (<1%)	0	0

† Reazione avversa correlata al trattamento riportata durante il periodo post-marketing (casi di segnalazioni spontanee e reazioni avverse gravi evidenziate in tutti gli studi clinici con pazopanib).
 * Reazione avversa correlata al trattamento riportata solo durante il periodo post-marketing. La frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili.
 I seguenti termini sono stati considerati assieme:
^a Dolore addominale, dolore alla parte superiore dell'addome e dolore alla parte inferiore dell'addome
^b Edema, edema periferico, edema oculare, edema localizzato ed edema facciale
^c Disgeusia, ageusia e ipogeusia
^d Riduzione della conta dei globuli bianchi, riduzione della conta dei neutrofili e riduzione della conta dei leucociti
^e Diminuzione dell'appetito e anoressia
^f Disfunzione cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia restrittiva
^g Eventi tromboembolici venosi, trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi

Neutropenia, trombocitopenia e sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare sono state osservate più frequentemente in pazienti di origine est asiatica.

Tabella 3 Reazioni avverse correlate al trattamento riportate negli studi STS (n=382) o durante il periodo post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse	Tutti i gradi n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezioni gengivali	4 (1%)	0	0
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	Dolore tumorale	121 (32%)	32 (8%)	0
Patologie del sistema emolinfopoietico^f	Molto comune	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Non comune	Microangiopatia trombotica (includere la porpora trombotica trombocitopenica e la sindrome emolitica uremica)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Patologie endocrine	Comune	Ipotiroidismo	18 (5%)	0	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto	108 (28%)	12 (3%)	0
		Ipoalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Comune	Disidratazione	4 (1%)	2 (1%)	0
	Non comune	Ipomagnesemia	1 (<1%)	0	0
	Non nota	Sindrome da lisi tumorale*	non nota	non nota	non nota
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia	5 (1%)	1 (<1%)	0

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Disgeusia ^c	79 (21%)	0	0
		Cefalea	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Comune	Neuropatia sensoriale periferica	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Capogiri	15 (4%)	0	0
	Non comune	Sonnolenza	3 (< 1 %)	0	0
		Parestesia	1 (<1%)	0	0
Infarto cerebrale		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata	15 (4%)	0	0
Patologie cardiache	Comune	Disfunzione cardiaca ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Disfunzione ventricolare sinistra	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradycardia	4 (1%)	0	0
	Non comune	Infarto miocardico	1 (<1%)	0	0
Patologie vascolari	Molto comune	Iperensione	152 (40%)	26 (7%)	0
	Comune	Evento tromboembolico venoso ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Vampate di calore	12 (3%)	0	0
		Rosore	4 (1%)	0	0
	Non comune	Emorragia	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Raro	Aneurismi e dissezioni arteriose	non nota	non nota	non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Epistassi	22 (6%)	0	0
		Disfonia	20 (5%)	0	0
		Dispnea	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Tosse	12 (3%)	0	0
		Pneumotorace	7 (2 %)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Singhiozzo	4 (1%)	0	0
	Non comune	Emorragia polmonare	4 (1%)	1 (<1%)	0
		Dolore orofaringeo	3 (<1%)	0	0
		Emorragia bronchiale	2 (<1%)	0	0
		Rinorrea	1 (<1%)	0	0
	Raro	Emottisi	1 (<1%)	0	0
		Malattia polmonare interstiziale/polmonite [†]	non noto	non noto	non noto

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nausea	167 (44%)	8 (2%)	0
		Vomito	96 (25%)	7 (2%)	0
		Dolore addominale ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatite	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Comune	Distensione addominale	16 (4%)	2 (1%)	0
		Bocca secca	14 (4%)	0	0
		Dispepsia	12 (3%)	0	0
		Emorragia dalla bocca	5 (1%)	0	0
		Flatulenza	5 (1%)	0	0
		Emorragia anale	4 (1%)	0	0
	Non comune	Emorragia gastrointestinale	2 (<1%)	0	0
		Emorragia rettale	2 (<1%)	0	0
		Fistola enterocutanea	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Emorragia gastrica	1 (<1%)	0	0
		Melena	2 (<1%)	0	0
		Emorragia esofagea	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonite	1 (<1%)	0	0
		Emorragia retroperitoneale	1 (<1%)	0	0
Emorragia del tratto gastrointestinale superiore		1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Perforazione dell'ileo		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Patologie epatobiliari	Non comune	Anomalie della funzionalità epatica	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Non nota	Insufficienza epatica*	non nota	non nota	non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Cambiamento del colore dei capelli	93 (24%)	0	0
		Ipopigmentazione della cute	80 (21%)	0	0
		Eruzione esfoliativa	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Comune	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Patologie della cute ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Secchezza della cute	21 (5%)	0	0
		Iperidrosi	18 (5%)	0	0
		Patologie delle unghie	13 (3%)	0	0
		Prurito	11 (3%)	0	0
		Eritema	4 (<1%)	0	0
	Non comune	Ulcere della cute	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Eruzione cutanea	1 (<1%)	0	0
		Eruzione cutanea papulare	1 (<1%)	0	0
		Reazioni di fotosensibilità	1 (<1%)	0	0
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	2 (<1%)	0	0

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore muscoloscheletrico	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Spasmi muscolari	8 (2%)	0	0
	Non comune	Artralgia	2 (<1%)	0	0
Patologie renali e urinarie	Non comune	Proteinuria	2 (<1%)	0	0
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Emorragia vaginale	3 (<1%)	0	0
		Menorragia	1 (<1%)	0	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1)
	Comune	Edema ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Dolore toracico	12 (3%)	4 (1%)	0
		Brividi	10 (3%)	0	0
	Non comune	Infiammazione delle mucose ^c	1 (<1%)	0	0
		Astenia	1 (<1%)	0	0
Esami diagnostici^h	Molto comune	Peso diminuito	86 (23%)	5 (1%)	0
	Comune	Anomalie negli esami di orecchio, naso, gola ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Aumento della alanina aminotransferasi	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Anomalie del colesterolo ematico	6 (2%)	0	0
		Aumento dell'aspartato aminotransferasi	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Aumento della gamma-glutamilttransferasi	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Non comune	Aumento della bilirubina ematica	2 (<1%)	0	0
		Aspartato aminotransferasi	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanina aminotransferasi	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Riduzione della conta delle piastrine	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma	2 (<1%)	1 (<1%)	0

† Reazione avversa correlata al trattamento riportata durante il periodo post-marketing (casi di segnalazioni spontanee e reazioni avverse gravi evidenziate in tutti gli studi clinici con pazopanib).
* Reazione avversa correlata al trattamento riportata solo durante il periodo post-marketing. La frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili.
I seguenti termini sono stati considerati assieme:
^a Dolore addominale, dolore alla parte superiore dell'addome e dolore gastrointestinale
^b Edema, edema periferico e edema delle palpebre
^c La maggior parte dei casi è stata di Sindrome da eritrodipresia palmo-plantare
^d Eventi tromboembolici venosi – inclusi i termini trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi
^e La maggior parte dei casi descrive mucosite.
^f La frequenza è basata sulle tabelle dei valori di laboratorio dello studio VEG110727 (N=240). Queste sono state riportate dagli sperimentatori come eventi avversi meno di frequente di quanto indicato nelle tabelle dei valori di laboratorio
^g Casi di disfunzione cardiaca – inclusa disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia restrittiva.
^h La frequenza è basata sugli eventi avversi riportati dagli sperimentatori. Le anomalie di laboratorio sono state riportate dagli sperimentatori come eventi avversi meno di frequente di quanto indicato nelle tabelle dei valori di laboratorio.

Neutropenia, trombocitopenia e sindrome da eritrodipresia palmo-plantare sono state osservate più frequentemente in pazienti di origine est asiatica.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici si è dimostrato simile a quello riportato con pazopanib negli adulti nelle indicazioni approvate sulla base dei dati di 44 pazienti pediatrici dello studio di fase I ADVL0815 e di 57 pazienti pediatrici dello studio di fase II PZP034X2203 (vedere paragrafo 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state valutate dosi di pazopanib fino a 2000 mg. Affaticamento di Grado 3 (tossicità dose limitante) e ipertensione di Grado 3 sono stati osservati ciascuno in 1 paziente su 3 alla dose di 2000 mg e 1000 mg al giorno, rispettivamente.

Non vi è un antidoto specifico per il sovradosaggio con pazopanib e il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure generali di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antitumorali, inibitori della protein chinasi, altri inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01EX03

Meccanismo d'azione

Pazopanib è un potente multi-target inibitore della tirosin chinasi (TKI), somministrato oralmente, dei *vascular endothelial growth factor receptors* (VEGFR) -1, -2, e -3, dei *platelet-derived growth factor* (PDGFR) - α e - β , e dei stem cell factor receptor (c-KIT), con valori di IC₅₀ di 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM, rispettivamente. Negli studi pre-clinici, pazopanib ha inibito in modo dose-dipendente l'autofosforilazione ligando-indotta nelle cellule dei recettori VEGFR-2, c-Kit e PDGFR- β . *In vivo*, pazopanib ha inibito nei polmoni del topo la fosforilazione dei VEGFR-2 VEGF-indotta, l'angiogenesi in vari modelli animali e la crescita di tumori umani multipli xenotrapiantati nel topo.

Farmacogenomica

In una meta-analisi di farmacogenomica su dati provenienti da 31 studi clinici di pazopanib somministrato come monoterapia o in associazione ad altri agenti, si è riscontrata una concentrazione di ALT >5 x ULN (NCI CTC Grado 3) nel 19% dei portatori dell'allele HLA-B*57:01 e nel 10% dei non portatori. In questo set di dati, 133/2235 (6%) dei pazienti erano portatori dell'allele HLA-B*57:01 (vedere paragrafo 4.4).

Studi clinici

Carcinoma renale (RCC)

La sicurezza e l'efficacia di pazopanib nel RCC sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo. I pazienti (N = 435) con RCC localmente avanzato e/o metastatico sono stati randomizzati a ricevere pazopanib 800 mg una volta al giorno o placebo. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare e confrontare i due bracci di trattamento per la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* - PFS) e il principale endpoint secondario è stato la sopravvivenza complessiva (*overall survival* - OS). Gli altri obiettivi sono stati la valutazione del tasso di risposta complessiva (*overall response rate*) e la durata della risposta.

Su di un totale di 435 pazienti di questo studio, 233 pazienti erano naïve al trattamento e 202 erano pazienti in seconda linea che avevano ricevuto in precedenza una terapia a base di IL-2 o INF α . Il performance status (ECOG) è stato simile tra i gruppi pazopanib e placebo (ECOG 0: 42% in confronto al 41%, ECOG 1: 58% in confronto al 59%). La maggioranza dei pazienti ha presentato fattori prognostici del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer favorevoli (39%) o intermedi (54%). Tutti i pazienti avevano istologia a cellule chiare o istologia prevalentemente a cellule chiare. Circa la metà di tutti i pazienti ha avuto 3 o più organi coinvolti dalla malattia e la maggior parte ha avuto il polmone (74%), e/o i linfonodi (54%) come localizzazione metastatica della malattia al basale.

Una percentuale simile di pazienti di ciascun braccio era naïve al trattamento e pre-trattati con citochine (53% e 47% nel braccio pazopanib, 54% e 46% nel braccio placebo). Nel sottogruppo dei pre-trattati con citochine, la maggioranza (75%) ha ricevuto un trattamento a base di interferone.

Percentuali simili di pazienti in ciascun braccio hanno subito in precedenza nefrectomia (89% e 88% nel braccio pazopanib e nel braccio placebo, rispettivamente) e/o precedente radioterapia (22% e 15% nel braccio pazopanib e nel braccio placebo, rispettivamente).

L'analisi primaria dell'endpoint PFS è basata sulla valutazione della malattia in base ad una revisione radiologica indipendente sull'intera popolazione dello studio (naïve al trattamento e pre-trattata con citochine).

Tabella 4 Risultati complessivi di efficacia nel RCC secondo la valutazione indipendente (VEG105192)

Endpoints/Popolazione dello studio	Pazopanib	Placebo	HR (95% IC)	valore p (one-sided)
PFS ITT complessiva* Mediana (mesi)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Percentuale di risposta % (95% IC)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; PFS = progression-free survival. * - popolazione naïve al trattamento e pre-trattata con citochine.

Figura 1 Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival) secondo la valutazione indipendente della popolazione complessiva (naïve al trattamento e pre-trattata con citochine) (VEG105192)

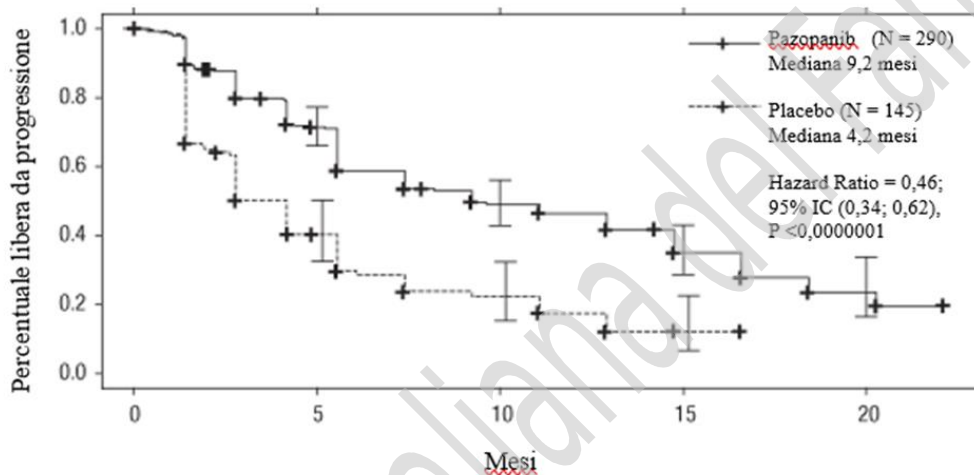


Figura 2 Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival) secondo la valutazione indipendente della popolazione naïve al trattamento (VEG105192)

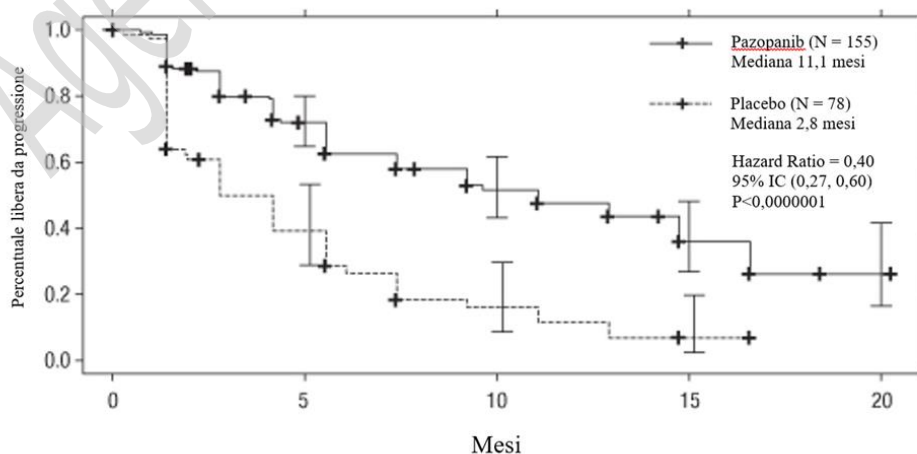
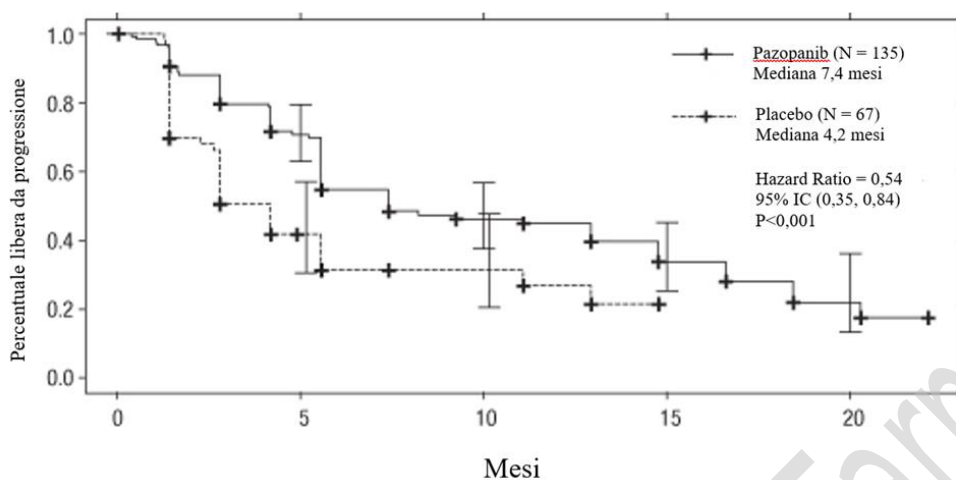


Figura 3 Curva di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*) secondo la valutazione indipendente della popolazione pre-trattata con citochine) (VEG105192)



Nei pazienti che hanno risposto al trattamento, il tempo mediano alla risposta è stato di 11,9 settimane e la durata mediana della risposta è stata di 58,7 settimane sulla base di una valutazione indipendente (VEG105192).

I dati di sopravvivenza complessiva (*overall survival* – OS) mediana, al momento dell'analisi finale della sopravvivenza prevista dal protocollo, sono stati di 22,9 mesi e di 20,5 mesi [HR = 0,91 (95% IC: 0,71; 1,16; p = 0,224)] per i pazienti randomizzati ai bracci pazopanib e placebo, rispettivamente. I risultati di OS sono soggetti ad un potenziale elemento distorsivo (*bias*) in quanto il 54 % dei pazienti del braccio placebo ha ricevuto anche pazopanib durante il prolungamento di questo studio dopo progressione della malattia. Il 66% dei pazienti trattati con placebo ha ricevuto una terapia post-studio in confronto al 30% dei pazienti trattati con pazopanib.

Non si sono osservate differenze statistiche tra i gruppi di trattamento nel Global Quality of Life utilizzando EORTC QLQ-C30 e EuroQoL EQ-5D.

In uno studio di Fase II, su 225 pazienti con carcinoma a cellule renali a cellule chiare, localmente ricorrente o metastatico, la percentuale di risposta obiettiva è stata del 35% e la durata mediana della risposta è stata di 68 settimane, sulla base di una valutazione indipendente. La PFS mediana è stata di 11,9 mesi.

La sicurezza, l'efficacia e la qualità della vita di pazopanib in confronto a sunitinib sono state valutate in uno studio di non-inferiorità di Fase III, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli (VEG108844).

Nello studio VEG108844, i pazienti (N = 1110) con RCC localmente avanzato e/o metastatico che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica, sono stati randomizzati a ricevere o pazopanib 800 mg una volta al giorno in modo continuativo o sunitinib 50 mg una volta al giorno in cicli di somministrazione di 6 settimane, con 4 settimane di trattamento seguite da 2 settimane senza trattamento.

L'obiettivo primario di questo studio è stato valutare e confrontare la PFS nei pazienti trattati con pazopanib rispetto a quelli trattati con sunitinib. Le caratteristiche demografiche erano simili tra i due bracci di trattamento. Le caratteristiche della malattia alla diagnosi iniziale e allo screening erano bilanciate tra i bracci di trattamento, con la maggioranza dei pazienti con un'istologia a cellule chiare e una malattia allo Stadio IV.

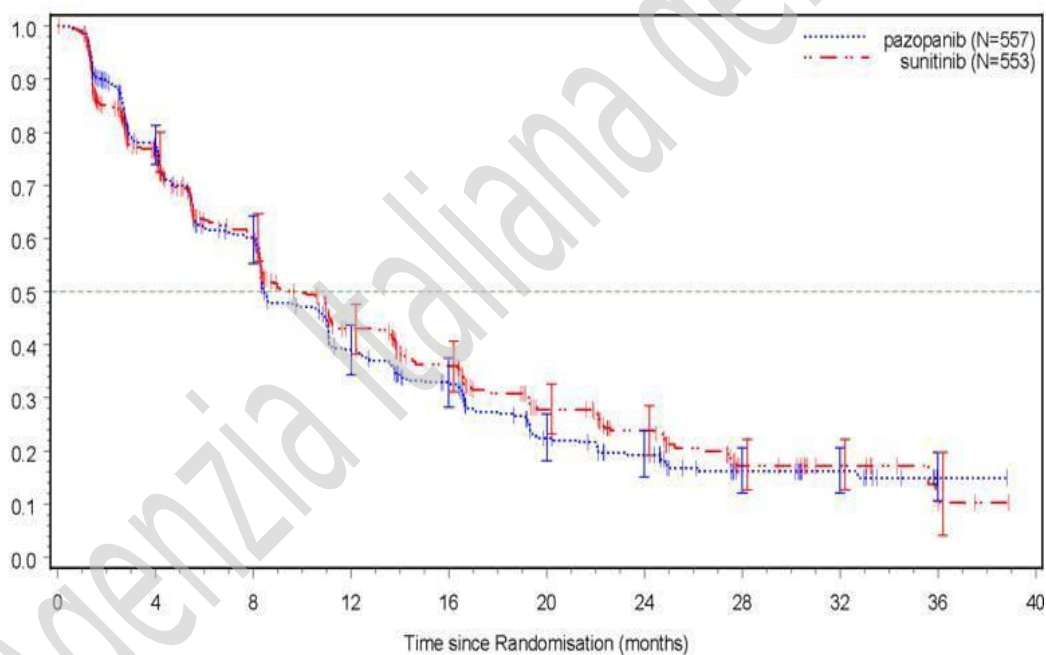
Lo studio VEG108844 ha raggiunto il suo endpoint primario di PSF e ha dimostrato che pazopanib è non-inferiore a sunitinib, in quanto il limite superiore dell'IC 95% per l'hazard ratio è stato inferiore al margine di non-inferiorità di 1,25 specificato dal protocollo. I risultati di efficacia complessiva sono riassunti nella Tabella 5.

Tabella 5 Risultati di efficacia complessiva (VEG108844)

Endpoint	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% IC)
PFS			
Overall			
Mediana (mesi) (95% IC)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Overall Survival			
Mediana (mesi) (95% IC)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)

HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival; ^a P value = 0,245 (2 code)

Figura 4 Curva di Kaplan-Meier per la progression-free survival secondo la valutazione indipendente nella popolazione complessiva (VEG108844)



Le analisi di PFS nei sottogruppi sono state condotte per 20 fattori demografici e prognostici. Gli intervalli di confidenza al 95% per tutti i sottogruppi includevano un hazard ratio di 1. Nei tre sottogruppi più piccoli di questi 20 sottogruppi, il punto stimato dell'hazard ratio superava 1,25; ovvero, nei soggetti senza precedente nefrectomia (n=186, HR=1,403, 95% IC (0,955; 2,061)), valori basali di LDH >1,5 x ULN (n=68, HR=1,72; 95% IC (0,943; 3,139)), e MSKCC: basso rischio (n=119, HR=1,472, 95% IC (0,937; 2,313)).

Sarcoma dei tessuti molli (STS)

L'efficacia e la sicurezza di pazopanib nel STS sono state valutate in uno studio principale, di Fase III, multicentrico, randomizzato, doppio-cieco, controllato con placebo (VEG110727). Un totale di 369 pazienti con STS in stato avanzato sono stati randomizzati a ricevere pazopanib 800 mg una volta al giorno o placebo. Soprattutto, è stato permesso di partecipare allo studio solo a pazienti con determinati sottotipi istologici di STS, pertanto l'efficacia e la sicurezza di pazopanib possono essere considerate definite solo per questi sottogruppi di STS e il trattamento con pazopanib deve essere limitato a tali sottotipi di STS.

I seguenti tipi di tumore sono stati eleggibili:

fibroblastici (fibrosarcoma dell'adulto, mixofibrosarcoma, fibrosarcoma epitelioido sclerosante, tumori fibrosi maligni solitari), cosiddetti fibroistiocitici (istiocitoma fibroso maligno pleiomorfo [MFH], MFH a cellule giganti, MFH infiammatorio), leiomioma, tumori glomici maligni, dei muscoli scheletrici (rhabdomyosarcoma pleiomorfo e alveolare), vascolari (emangioendelioma epitelioido, angiosarcoma), di incerta differenziazione (sinoviale, epitelioido, alveolare delle parti molli, a cellule chiare, desmoplastico a piccole cellule rotonde, rabdoide extra-renale, mesenchimoma maligno, PEComa, sarcoma intinale), tumori maligni delle guaine nervose periferiche, sarcomi indifferenziati dei tessuti molli non altrimenti specificati (NOS) e altri tipi di sarcoma (non elencati in quanto non eleggibili).

I seguenti tipi di tumore non sono stati eleggibili:

sarcoma adipocitico (tutti i tipi), tutti i rhabdomyosarcomi che non erano alveolari o pleiomorfici, condrosarcoma, osteosarcoma, tumori di Ewing/tumori primitivi neuroectodermici (PNET), GIST, sarcoma dermatofibromatoso protuberans, sarcoma miofibroblastico infiammatorio, mesotelioma maligno e tumori mesodermici misti dell'utero.

Da notare che i pazienti con sarcoma adipocitico sono stati esclusi dallo studio principale di fase III in quanto in uno studio preliminare di fase II (VEG20002), l'attività di pazopanib osservata nell'adipocitico (PFS alla settimana 12) non raggiungeva i tassi richiesti per consentire ulteriori studi clinici.

Altri criteri chiave di eleggibilità dello studio VEG110727 sono stati: l'evidenza istologica di STS di grado di malignità alto o intermedio e progressione di malattia entro 6 mesi di terapia per malattia metastatica, o ricaduta entro 12 mesi di terapia (neo)-adiuvante.

Il 98% dei soggetti ha ricevuto in precedenza doxorubicina, il 70% ifosfamida, e il 65% dei soggetti ha ricevuto almeno tre o più agenti chemioterapici prima dell'arruolamento nello studio.

I pazienti sono stati stratificati il WHO *performance status* (WHO PS) (0 o 1) al basale ed il numero di linee di terapia sistemica precedenti per malattia avanzata (0 o 1 vs 2+). In ciascun gruppo di trattamento, vi è stata una percentuale di soggetti leggermente più grande con 2+ precedenti terapie sistemiche per malattia avanzata (58% e 55% rispettivamente per i bracci di trattamento placebo e pazopanib) rispetto a 0 o 1 linee di precedenti terapie sistemiche (42% e 45% rispettivamente per i bracci di trattamento placebo e pazopanib). La durata mediana di follow-up dei soggetti (definita come dalla data di randomizzazione alla data di ultimo contatto o decesso) è stata simile per entrambi i bracci di trattamento (9,36 mesi per placebo [range da 0,69 a 23,0 mesi]) e 10,04 mesi per pazopanib [range da 0,2 a 24,3 mesi]

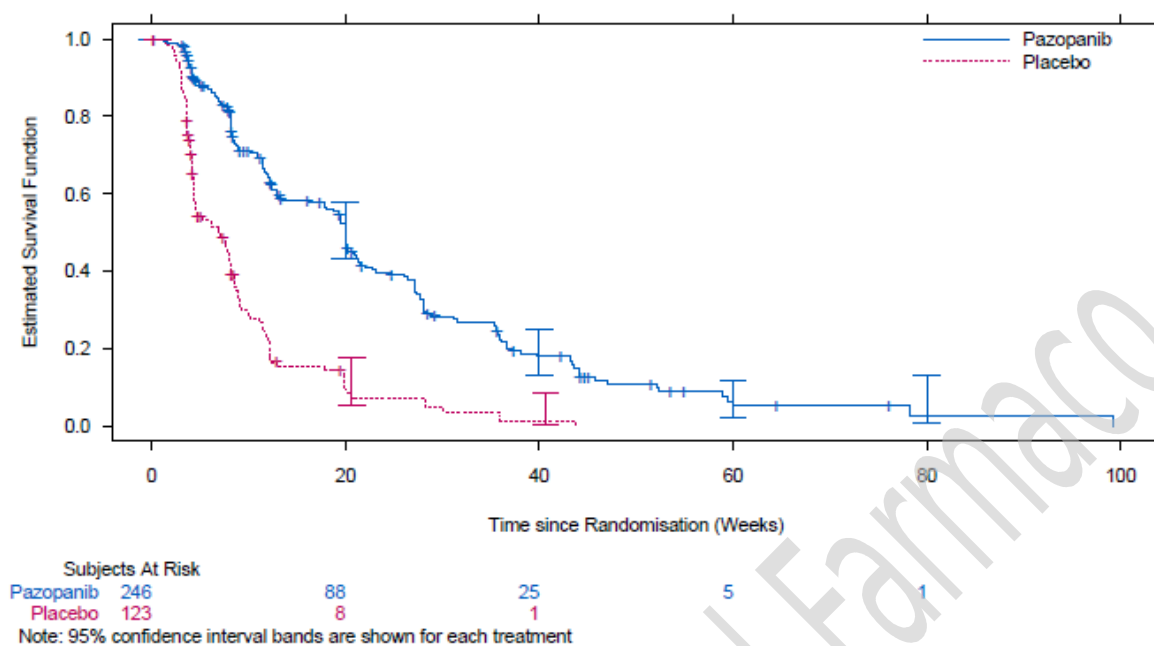
L'obiettivo primario dello studio è stato la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* – PFS stabilita in base ad una valutazione radiologica indipendente); gli endpoint secondari hanno incluso la sopravvivenza complessiva (*overall survival* - OS), il tasso di risposta complessiva (*overall response rate*) e la durata della risposta.

Tabella 6 Risultati complessivi di efficacia nel STS secondo la valutazione indipendente (VEG110727)

Endpoint / popolazione dello studio	Pazopanib	Placebo	HR (95 % IC)	Valore di P (due code)
PFS				
ITT complessiva Mediana (settimane)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomiomasarcoma Mediana (settimane)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Sottogruppi sarcoma sinoviale Mediana (settimane)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Sottogruppi 'Altri STS' Mediana (settimane)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
ITT complessiva Mediana (mesi)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	<0,256
Leiomiomasarcoma* Mediana (mesi)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	<0,363
Sottogruppi sarcoma sinoviale* Mediana (mesi)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Sottogruppi 'Altri STS'* Mediana (mesi)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	<0,325
Response rate (CR+PR) % (95% IC)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Durata della risposta Mediana (settimane) (95% IC)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; PFS = progression-free survival; CR = complete response; PR = partial response. OS = overall survival * Overall survival per i rispettivi sottogruppi istologici del STS (leiomiomasarcoma, sarcoma sinoviale e "Altri" STS) deve essere interpretato con cautela a causa del piccolo numero di soggetti e degli ampi intervalli di confidenza.				

Un miglioramento simile della PFS, in base alla valutazione degli sperimentatori, è stato osservato nel braccio pazopanib in confronto al braccio placebo (nella popolazione ITT complessiva HR: 0,39; 95% IC, da 0,30 a 0,52, p <0,001).

Figura 5 Curva di Kaplan-Meier per la Progression-Free Survival nel STS secondo Valutazione Indipendente nella popolazione complessiva (VEG110727)



Non è stata osservata una differenza significativa nella OS tra i due bracci di trattamento all'analisi finale della OS effettuata dopo che si era verificato il 76% (280/369) degli eventi (HR 0,87; 95% IC 0,67; 1,12 p=0,256).

Popolazione pediatrica

Uno studio di fase I (ADVL0815) con pazopanib è stato condotto in 44 pazienti pediatrici con vari tumori solidi ricorrenti o refrattari. L'obiettivo principale era studiare la dose massima tollerata (MTD), il profilo di sicurezza e le proprietà farmacocinetiche di pazopanib nei bambini. La durata mediana dell'esposizione in questo studio è stata di 3 mesi (1-23 mesi).

Uno studio di fase II (PZP034X2203) con pazopanib è stato condotto in 57 pazienti pediatrici con tumori solidi refrattari inclusi rhabdomyosarcoma (N=12), sarcoma dei tessuti molli non rhabdomyosarcoma (N=11), sarcoma di Ewing/pPNET (N=10), osteosarcoma (N=10), neuroblastoma (N=8) ed epatoblastoma (N=6). Lo studio era con un solo prodotto, non controllato, in aperto per determinare l'attività terapeutica di pazopanib in bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e <18 anni. Pazopanib è stato somministrato giornalmente come compressa alla dose di 450 mg/m² o come sospensione orale alla dose di 225 mg/m². La dose giornaliera massima consentita era 800 mg per la compressa e 400 mg per la sospensione orale. La durata mediana dell'esposizione è stata di 1,8 mesi (1 giorno-29 mesi).

I risultati di questo studio non hanno mostrato alcuna significativa attività antitumorale nella rispettiva popolazione pediatrica. Pertanto, pazopanib non è raccomandato per il trattamento di questi tumori nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Votrient in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del carcinoma del rene e della pelvi renale (esclusi nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarcoma a cellule chiare, nefroma mesoblastico, carcinoma renale medullare e tumore rabdoide del rene) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di una singola dose di pazopanib da 800 mg a pazienti con tumori solidi, è stata ottenuta una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di circa $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ dopo una mediana di 3,5 ore (range 1,0-11,9 ore) ed è stata ottenuta una $AUC_{0-\infty}$ di circa $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Il dosaggio giornaliero determina un aumento della AUC_{0-T} da 1,23 a 4 volte.

Con dosi di pazopanib superiori a 800 mg non vi è stato un aumento coerente della AUC o C_{max} .

L'esposizione sistemica a pazopanib è aumentata quando è somministrato con il cibo. La somministrazione di pazopanib con un pasto ad alto o basso contenuto di grassi determina un aumento della AUC e della C_{max} di circa 2 volte. Pertanto, pazopanib deve essere somministrato almeno due ore dopo o almeno un'ora prima del cibo (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di compresse di pazopanib da 400 mg frantumate ha aumentato la $AUC_{(0-72)}$ del 46 % e la C_{max} di circa 2 volte e ha ridotto la t_{max} di circa 2 ore in confronto con la somministrazione della compressa intera. Questi risultati indicano che la biodisponibilità e la percentuale di assorbimento orale di pazopanib sono aumentate dopo somministrazione della compressa frantumata in confronto alla somministrazione della compressa intera (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Il legame di pazopanib alle proteine plasmatiche *in vivo* è stato superiore al 99%, con nessuna dipendenza dalla concentrazione nel range 10-100 $\mu\text{g/ml}$. Studi *in vitro* suggeriscono che pazopanib sia un substrato per P-gp e BCRP.

Biotrasformazione

I risultati degli studi *in vitro* dimostrano che il metabolismo di pazopanib è mediato primariamente dal CYP3A4, con contributi minori da parte di CYP1A2 e CYP2C8. I quattro metaboliti principali di pazopanib rappresentano solo il 6% dell'esposizione nel plasma. Uno di questi metaboliti inibisce la proliferazione delle cellule endoteliali umane della vena ombelicale VEGF-stimolate con potenza simile a quella di pazopanib, gli altri sono da 10 a 20 volte meno attivi. Pertanto, l'attività di pazopanib è dipendente principalmente dall'esposizione a pazopanib immodificato.

Eliminazione

Pazopanib è eliminato lentamente con un'emivita media di 30,9 ore dopo somministrazione della dose raccomandata da 800 mg. L'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, con l'eliminazione renale che corrisponde a <4% della dose somministrata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

I risultati indicano che meno del 4% di una dose di pazopanib somministrata oralmente è escreta nelle urine come pazopanib e metaboliti. I risultati di un modello farmacocinetico di popolazione (dati da soggetti con valori al basale di CLCR compresi tra 30,8 ml/min e 150 ml/min) hanno indicato che è improbabile che la compromissione renale abbia un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di pazopanib. Non è richiesto alcun aggiustamento posologico nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 30 ml/min. Si consiglia cautela nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in quanto non vi è esperienza con pazopanib in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Lieve

Le mediane di C_{max} e $AUC_{(0-24)}$ allo stato stazionario di pazopanib in pazienti con lievi anomalie dei parametri epatici (definite o come bilirubina normale associata ad aumento di qualsiasi entità dell'alanina aminotransferasi (ALT) o come aumento della bilirubina fino a 1,5 volte sopra l'ULN indipendentemente dai valori di ALT), dopo somministrazione di 800 mg di pazopanib una volta al giorno sono simili alla mediana dei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere Tabella 7). 800 mg una volta al giorno è la dose raccomandata nei pazienti con lievi anomalie degli esami sierici della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2).

Moderata

La dose massima tollerata (MTD) di pazopanib nei pazienti con compromissione epatica moderata (definita come aumento della bilirubina >1,5 fino a 3 volte sopra l'ULN indipendentemente dai valori di ALT) è stata di 200 mg una volta al giorno. I valori della mediana di C_{max} e $AUC_{(0-24)}$ allo stato stazionario dopo somministrazione di 200 mg di pazopanib una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica moderata sono stati, rispettivamente, di circa il 44 % e il 39 % dei corrispondenti valori della mediana dopo somministrazione di 800 mg una volta al giorno nei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere Tabella 7).

In base ai dati di sicurezza e tollerabilità, la dose di pazopanib deve essere ridotta a 200 mg una volta al giorno nei soggetti con compromissione epatica moderata (vedere paragrafo 4.2).

Severa

I valori della mediana di C_{max} e $AUC_{(0-24)}$ dopo somministrazione di 200 mg di pazopanib una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica severa sono stati circa il 18% e il 15% dei corrispondenti valori della mediana dopo somministrazione di 800 mg una volta al giorno nei pazienti con funzionalità epatica normale. Sulla base della ridotta esposizione e riserva epatica limitata, pazopanib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (definita come bilirubina totale > 3 volte l'ULN indipendentemente da qualsiasi livello di ALT) (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 7 Mediana dei dati di farmacocinetica di pazopanib allo stato stazionario rilevati in soggetti con compromissione epatica.

Gruppo	Dose investigata	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{hr/ml}$)	Dose raccomandata
Funzione epatica normale	800 mg OD	52.0 (17.1-85.7)	888.2 (345.5-1482)	800 mg OD
Compromissione epatica lieve	800 mg OD	33.5 (11.3-104.2)	774.2 (214.7-2034.4)	800 mg OD
Compromissione epatica moderata	200 mg OD	22.2 (4.2-32.9)	256.8 (65.7-487.7)	200 mg OD
Compromissione epatica severa	200 mg OD	9.4 (2.4-24.3)	130.6 (46.9-473.2)	Non raccomandata

OD – once daily = una volta al giorno

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di pazopanib 225 mg/m² (come sospensione orale) in pazienti pediatriche, i parametri farmacocinetici (C_{max} , T_{max} e AUC) erano simili a quelli precedentemente riportati nei pazienti adulti trattati con 800 mg di pazopanib. I risultati non hanno indicato alcuna differenza evidente nella clearance di pazopanib, normalizzata per area di superficie corporea, tra bambini e adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo preclinico di sicurezza di pazopanib è stato valutato nel topo, nel ratto, nel coniglio e nella scimmia. Negli studi a dose ripetuta nei roditori, gli effetti su vari tipi di tessuti (osso, dente, letto ungueale, organi riproduttivi, tessuti ematici, rene e pancreas) appaiono correlati alla farmacologia della inibizione dei VEGFR e/o alla interruzione delle vie che segnalano i VEGF, con la maggior parte degli effetti che si verificano a livelli di esposizione nel plasma inferiori a quelli osservati in clinica. Altri effetti osservati includono perdita del peso corporeo, diarrea e/o morbidità che sono stati o secondari ad effetti gastrointestinali locali causati dall'elevata esposizione locale delle mucose al medicinale (scimmia) o effetti farmacologici (roditori). Lesioni epatiche proliferative (foci eosinofile e adenomi) sono state osservate nella femmina del topo a esposizioni pari a 2,5 volte l'esposizione nell'uomo, in base all'AUC.

Negli studi di tossicità in età giovanile, quando ai ratti pre-svezzamento sono state somministrate dosi dal giorno 9 dopo il parto fino al giorno 14 dopo il parto, pazopanib ha causato mortalità e anomala crescita/maturazione degli organi nel rene, polmone, fegato e cuore, ad una dose approssimativamente 0,1 volte l'esposizione clinica basata sulla AUC dell'uomo adulto. Quando ai ratti post-svezzamento sono state somministrate dosi dal giorno 21 dopo il parto fino al giorno 62 dopo il parto, i rilievi tossicologici sono stati simili a quelli dei ratti adulti ad esposizioni comparabili. Nell'uomo, i pazienti pediatrici presentano un aumento del rischio relativamente agli effetti sulle ossa e sui denti in confronto agli adulti, in quanto questi cambiamenti, compresi l'inibizione della crescita (accorciamento degli arti), la fragilità ossea e il rimodellamento dei denti, erano presenti nei ratti giovani a ≥ 10 mg/kg/die (uguale a circa 0,1-0,2 volte l'esposizione clinica basata sulla AUC dell'uomo adulto) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti sulla riproduzione, sulla fertilità e teratogeni

Pazopanib si è dimostrato embriotossico e teratogeno quando somministrato a ratti e conigli a esposizioni più di 300 volte più basse l'esposizione nell'uomo (basata sull'AUC). Gli effetti hanno incluso riduzione della fertilità nella femmina, aumento della perdita pre e post-impianto, riassorbimento precoce, embriofetale, riduzione del peso fetale e malformazioni cardiovascolari. Nei roditori sono stati anche notati riduzione del corpo luteo, aumento di cisti e atrofia ovarica. In uno studio sulla fertilità nel ratto maschio, non vi sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità, ma sono stati notati una riduzione del peso testicolare e dell'epididimo, con riduzione delle percentuali di produzione dello sperma, della motilità spermatica e delle concentrazioni spermatiche nell'epididimo e nel testicolo, osservate a esposizioni 0,3 volte l'esposizione nell'uomo, in base all'AUC.

Genotossicità

Pazopanib non ha causato danni genetici quando testato nei test di genotossicità (test di Ames, test sulle aberrazioni cromosomiche nei linfociti periferici umani e nel micronucleo di topo *in vivo*). Un intermedio sintetico della produzione di pazopanib, che è anche presente in basse quantità nella sostanza finale, non è stato mutageno nel test di Ames ma genotossico nel test del linfoma nel topo e nel test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Cancerogenesi

In studi di cancerogenesi della durata di due anni con pazopanib, si è verificato un aumento del numero di adenomi epatici nei topi e di adenocarcinomi duodenali nei ratti. Sulla base della patogenesi specifica dei roditori e del meccanismo, questi risultati non rappresentano un aumento del rischio cancerogeno nei pazienti che assumono pazopanib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Votrient 200 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Ossido di ferro rosso (E172)
Macrogol 400
Polisorbato 80
Titanio diossido (E171)

Votrient 400 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Magnesio stearato
Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Ossido di ferro rosso (E172)
Macrogol 400
Polisorbato 80
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Votrient 200 mg compresse rivestite con film

Flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenenti 30 o 90 compresse.

Votrient 400 mg compresse rivestite con film

Flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenenti 30 o 60 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Votrient 200 mg compresse rivestite con film

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

Votrient 400 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/628/003
EU/1/10/628/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 giugno 2010
Data del rinnovo più recente: 08 gennaio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germania

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Spagna

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l’aggiornamento di un RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Agenzia Italiana del Farmaco