Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/78/votrient-400-mg-60-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01XE11

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VOTRIENT™ 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:
Her film kaplı tablette:
Pazopanib (pazopanib hidroklorür olarak).....400 mg.

Yardımcı maddeler:
Sodyum nişasta glikolat.....0.80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Bir yüzünde GS UHL işareti bulunan beyaz, değiştirilmiş kapsül şeklinde film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Pazopanib, biyolojik tedaviler (interferon ya da interlökin) sonrasında progresyon gelişmiş lokal ileri ya da metastatik evredeki renal hücreli kanserli hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
VOTRIENT tedavisi ancak kanser ilaçlarının uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Önerilen pazopanib dozu günde bir kez alınan 800 mg'dır.

Dozun Değiştirilmesi
Yan etkilerin kontrolü için doz bireysel tolerabiliteye göre kademeli şekilde 200 mg'lık dozlarla değiştirilmelidir. Pazopanib dozu 800 mg'ı aşmamalıdır.

CYP3A4 inhibitörü: Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanması gerekliyse farmakokinetik çalışmalara göre dozun 400 mg pazopanib şeklinde düşürülmesi önerilmektedir. Bu dozun pazopanib EAA değerini inhibitörler olmaksızın gözlenen aralığa ayarlaması beklenmektedir (bkz bölüm 4.5). Bununla birlikte eşzamanlı olarak güçlü CYP3A4 inhibitörleri kullanan hastalarda bu doz ayarlamasına ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Uygulama şekli:
Pazopanib aç karnına (yemeklerden en az bir saat önce veya iki saat sonra) uygulanmalıdır (bkz bölüm 5.2). Tabletler, bölünmeden ve parçalanmadan, bütün olarak su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Pazopanib ve metabolitlerinin düşük renal atılımı göz önüne alındığında böbrek yetmezliğinin pazopanib farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olması mümkün değildir (bkz bölüm 5.2). Bu nedenle, kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekli değildir. Kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın altında olan hastalarda yeterli veri bulunmadığından bu hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda pazopanib farmakokinetiği ve güvenilirliği tam olarak gösterilmemiştir (bkz bölüm 4.4). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozaj önerileri, değişik derecelerde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda pazopanib ile yapılan farmakokinetik çalışmalara dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Hafif ila orta şidette karaciğer yetmezliği olan hastalar, potansiyel olarak artan ilaca maruziyet sebebiyle dikkatle ele alınmalı ve izlenmelidirler. Karaciğer parametrelerinde hafif anormallik bulunan (normal bilirubin ve herhangi bir düzeyde alanin aminotransferaz (ALT) artışı veya ALT değerinden bağımsız olarak üst normal sınırın (ULN) 1,5 katı bilirubin (> %35 direkt) artışı olarak tanımlanan) hastalarda tedaviye günde bir kez 800 mg pazopanib dozu ile başlanılması önerilir. Orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (ALT değerlerinden bağımsız olarak bilirubinde > 1.5 x ila 3 x ULN kat artış olarak tanımlanır) pazopanib dozunun günde bir kez 200 mg'a düşürülmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 5.2).

Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

Pediatrik popülasyon:
Pazopanibin güvenlilik ve etkililiğine ilişkin yeterli veri bulunmadığından 18 yaş altı adolesan ve çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üstündeki hastalarda pazopanib kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda en az 65 yaşındaki hastalar ile daha genç hastalar arasında pazopanibin güvenliliğine ilişkin klinik açıdan anlamlı fark mevcut değildi. Bildirilen diğer klinik deneyimde yaşlı hastalar ile genç hastalar arasında yanıt açısından bir fark tanımlanmamakla birlikte bazı yaşlı hastaların daha duyarlı olabileceği göz ardı edilemez.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

VOTRIENT gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatik Etkiler:
Pazopanib kullanımı sırasında karaciğer yetmezliği vakaları (ölümle sonuçlananlar dahil) raporlanmıştır. Önceden mevcut karaciğer yetmezliği olan hastalarda pazopanibin güvenliliği ve farmakokinetiği tam olarak tespit edilmemiştir. Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalara pazopanib uygulaması dikkatle ele alınmalı ve yakinen izlenmelidir. Karaciğer parametrelerinde hafif anormallik bulunan hastalarda tedaviye günde bir kez 800 mg pazopanib dozu ile başlanması önerilir. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 200 mg'a düşürülmüş pazopanib dozu önerilmektedir (bkz bölüm 4.2). Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda serum transaminaz (ALT, AST) ve bilirubin değerlerinde artış gözlenmiştir (bkz bölüm 4.8). Vakaların çoğunda alkalen fosfataz veya bilirubinde eşzamanlı artışlar olmaksızın ALT ve AST değerlerinde izole artışlar bildirilmiştir.

Pazopanib tedavisinden önce ve tedavinin ilk 4 aylık süresinde en az 4 haftada bir ve klinik açıdan endike olduğunda serum karaciğer test bulguları izlenmelidir. Bu periyottan sonra periyodik izlem devam ettirilmelidir.

- İzole transaminaz düzeylerinde Normalin Üst Sınırı (ULN)'nın 8 katına kadar artış görülen hastalarda pazopanib tedavisi sürdürülebilir ancak transaminaz değerleri Derece 1 veya başlangıç düzeylerine dönene kadar karaciğer fonksiyonu haftada bir kez olmak üzere izlenmeye devam edilmelidir.
- Transaminaz değeri ULN'nin 8 katının üzerinde olan hastalarda Derece 1 veya başlangıç düzeyine dönene kadar pazopanib tedavisi kesilmelidir. Pazopanib tedavisinin yeniden başlatılmasıyla elde edilecek potansiyel yararın hepatotoksisite riskinden daha fazla olduğu düşünülüyorsa pazopanib tedavisi daha düşük dozda yeniden başlatılmalı ve 8 haftalık sürede haftada bir kez serum karaciğer tetkikleri yapılmalıdır (bkz bölüm 4.2). Pazopanib uygulamasına yeniden başlanmasını takiben transaminaz değerleri ULN'nin 3 katının üzerine yeniden çıkarsa pazopanib kesilmelidir.
- Transaminaz düzeyleri ULN'nin 3 katının üzerine ve bilirubin düzeyleri ULN'nin 2 katının üzerine çıkarsa bilirubin fraksiyonasyonu yapılmalıdır. Direkt (konjuge) bilirubin, total bilirubinin %35'inden yüksek ise ise pazopanib tedavisi kesilmelidir.

Hipertansiyon:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda, yeni tanı konmuş semptomatik yükselmiş kan basıncı epizodları (hipertansif krizler) dahil olmak üzere hipertansiyon olayları meydana gelmiştir. Pazopanib tedavisinden önce kan basıncı iyi kontrol edilmelidir. Hastalar hipertansiyon için izlenmeli ve gerektiğinde standart antihipertansif tedavi uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.8). Tedavinin erken dönemlerinde (vakaların %39'u 9. günde meydana gelirken %88'i ilk 18 haftada meydana gelmiştir) kan basıncında yükselmeler (sistolik kan basıncı ≥ 150 veya diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg) meydana gelmektedir. Antihipertansif tedaviye karşın devam eden hipertansiyon vakalarında pazopanib dozu azaltılmalıdır (bkz bölüm 4.2). Kan basıncı (140/90 mmHg) değerlerinde persistan yükselmeler varsa veya hipertansiyon şiddetliyse ve antihipertansif tedavisine ve pazopanib dozunun azaltılmasına karşın devam ediyorsa pazopanib kesilmelidir.

QT uzaması ve torsade de pointes:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda QT uzaması ve Torsade de Pointes vakaları meydana gelmiştir (bkz bölüm 4.8). Pazopanib QT aralığı uzaması olan hastalarda, antiaritmikler veya QT aralığında uzamaya neden olabilen diğer ilaçları kullanan veya önceden mevcut önemli kardiyak hastalığı olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Pazopanib kullanımı sırasında EKG parametrelerinin başlangıçta ve periyodik olarak izlenmesi ve elektrolit dengesinin (örn, kalsiyum, magnezyum, potasyum) normal aralık dahilinde tutulması önerilmektedir.

Arteriyel trombotik olaylar:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve geçici iskemik atak gözlenmiştir (bkz bölüm 4.8). Pazopanib bu olaylar için yüksek risk bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Hastanın bireysel yarar/risk durumu değerlendirilerek bir tedavi kararı verilmelidir.

Hemorajik olaylar:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda hemorajik olaylar bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8). Pazopanib son altı ay içerisinde hemoptizi, serebral veya klinik açıdan anlamlı gastrointestinal (GI) hemoraji öyküsü bulunan hastalarda önerilmemektedir. Pazopanib anlamlı hemoraji riski bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Gastrointestinal perforasyon ve fistül:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda gastrointestinal (GI) perforasyon ve fistül meydana gelmiştir (bkz bölüm 4.8). Pazopanib GI perforasyonu veya fistül için yüksek risk bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

Yara iyileşmesi:
Yara iyileşmesinde pazopanibin etkisine ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) inibitörü yara iyileşmesini geciktirebildiğinden pazopanib tedavisi planlanan cerrahiden en az 7 gün önce kesilmelidir. Cerrahiden sonra pazopanib tedavisine devam edilmesi kararı yeterli yara iyileşmesine ilişkin klinik karara göre verilmelidir. Yara açılması bulunan hastalarda pazopanib kesilmelidir.

Kalp krizi:
Orta şiddet ila şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda pazopanibin güvenilirliği ve farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Hipotiroidizm:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda hipotiroidizm olayları bildirilmiştir (bkz bölüm 4.8). Klinik açıdan gerektiğinde tedavi ile tiroid fonksiyon testlerinin proaktif olarak izlenmesi önerilmektedir.

Proteinüri:
Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda proteinüri rapor edilmiştir. Tedavi süresince, başlangıçta ve periyodik olarak idrar analizleri önerilmektedir ve hastalar proteinürinin kötüleşmesi açısından izlenmelidir. Hastada Derece 4 proteinüri gelişmesi durumunda pazopanib kesilmelidir.

Yardımcı maddeler:
VOTRIENT 0.80 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların pazopanib üzerindeki etkileri

İn vitro çalışmalar insan karaciğer mikrozomlarında pazopanibin oksidatif metabolizmasına temelde CYP3A4 enziminin aracılık ettiğini ve CYP1A2 ve CYP2C8 enzimlerinin minör katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri pazopanib metabolizmasını değiştirebilir.

CYP3A4, P-glikoprotein (Pgp), Meme Kanseri Direnç Proteini (BCRP) inhibitörleri:
Pazopanib, CYP3A4, Pgp ve BCRP için bir subtrattır.
Pazopanib ile birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin kullanılması (örn, ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromisin, vorikonazol) pazopanib konsantrasyonlarını artırabilir. Greyfurt suyu bir CYP3A4 inibitörü içermekte olup ayrıca plazmadaki pazopanib konsantrasyonlarını artırabilir.

1500 mg lapatinib (CYP3A4 ve Pgp'nin zayıf bir inibitörü ve BCRP'nin potent bir inhibitörü) ile 800 mg pazopanib uygulaması tek başına 800 mg pazopanib uygulamasına kıyasla ortalama pazopanib $EAA_{(0-24)}$ ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık %50 ila %60 artışa neden olmuştur.

Pgp ve/veya BCRP inhibitörünün lapatinib ile inhibisyonunun pazopanib maruziyetinde artışa neden olması beklenmektedir.

Eşzamanlı olarak tek doz pazopanib göz damlası (400 µg'lık düşük dozda (5 mg/mL'nin 80µL'si)) ile güçlü CYP3A4 inhibitörü ve Pgp inhibitörü ketokonazol'ün sağlıklı gönüllülerde uygulanması ortalama $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla 2.2 ve 1.5 kat artışa neden olmuştur. Pgp ve/veya BCRP inhibitörünün ketokonazol ile inhibisyonunun pazopanib maruziyetinde artışa neden olması beklenmektedir. Şu an için CYP3A4'ün potent spesifik inhibitörleri veya ketokonazol için doz tavsiyesi verilememektedir.

Pazopanibin lapatinib gibi CYP3A4, Pgp ve BCRP inhibitörleri ile birlikte uygulanması plazma pazopanib konsantrasyonlarında artışla sonuçlanacaktır. Potent Pgp veya BCRP inhibitörleriyle birlikte kullanım da pazopanib maruziyetini ve merkezi sinir sistemine (MSS) yayılma da dahil olmak üzere pazopanib dağılımını değiştirebilir.

Bu nedenle güçlü CYP3A4, Pgp veya BCRP inhibitörleri ile kombinasyondan kaçınılmalıdır veya CYP3A4, Pgp veya BCRP için minimum inhibisyon potansiyeli olan veya hiç olmayan alternatif eşzamanlı medikasyon seçilmesi önerilmektedir.

CYP3A4, Pgp, BCRP indükleyiciler:
Rifampin gibi CYP3A4 indükleyicileri plazma pazopanib konsantrasyonlarını düşürebilir. Pazopanibin potent Pgp veya BCRP indükleyiciler ile birlikte kullanımı pazopanib maruziyetini ve MSS'ne yayılma da dahil olmak üzere pazopanib dağılımını değiştirebilir.

Enzim indüksiyonu minimal olan veya hiç bulunmayan alternatif eşzamanlı medikasyon seçilmesi önerilmektedir.

Pazopanibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan i*n vitro* çalışmalar pazopanibin CYP enzimleri 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2E1'i inhibe ettiğini göstermiştir. İnsan CYP3A4 enzimlerinin potansiyel indüksiyonu bir *in vitro* insan PXR testinde gösterilmiştir. Günde bir kez pazopanib 800 mg dozu ile yapılan klinik farmakoloji çalışmaları pazopanibin kanser hastalarında kafein (CYP1A2 prob substratı), warfarin (CYP2C9 prob substratı) veya omeprazol (CYP2C19 prob substratı) farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Pazopanib ortalama midazolam EAA ve C_{maks} (CYP3A4 prob substratı) değerlerinde yaklaşık %30 artışa ve oral yolla dekstrometrofan (CYP2D6 prob substratı) uygulandıktan sonra idrardaki dekstrometorfan-dekstorfan konsantrasyonu oranında %33 ila %64 artışa neden olmuştur. Günde bir kez 800 mg pazopanib ve haftada bir kez 80 mg/m^2 paklitaksel'in (CYP3A4 ve CYP2C8 substratı) birlikte uygulanması paklitaksel EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla ortalama %25 ve %31 artışa neden olmuştur.

In vitro IC_{50} ve *in vivo* C_{maks} değerlerine dayanarak, pazopanibin GSK1268992 ve GSK1268997 metabolitleri, pazopanibin BCRP üzerinden net inhibitör etkisine katkı sağlayabilmektedirler. Ayrıca, gastrointestinal yolda BCRP ve Pgp'nin pazopanib ile inhibisyonu göz ardı edilemez. Pazopanibin diğer oral BCRP ve Pgp substratları ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

In vitro olarak, pazopanib insan organik anyon transport polipeptidini (OATP1B1) inhibe etmiştir. Pazopanibin OATP1B1 substratlarının farmakokinetiğini etkileyeceği göz ardı edilemez.

Pazopanib ve simvastatinin eşzamanlı kullanımının etkileri

Pazopanib ve simvastatinin eşzamanlı kullanımı, ALT değerlerinde yükseliş insidansını artırmaktadır.

Yiyecek ve içecek ile kullanılması
Yüksek oranda veya düşük oranda yağ içeren öğünlerle birlikte pazopanib uygulanımı EAA ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık 2 kat artışa neden olmuştur. Bu nedenle pazopanib öğünlerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü
Doğurganlık çağındaki kadınlar, pazopanib tedavisi sırasında yeterli kontrasepsiyon kullanmaları ve gebelikten kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik Dönemi
Gebe kadınlarda pazopanib kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz: bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Pazopanibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Pazopanib gebelik döneminde kullanıldığında veya hasta tedavi sırasında gebe kaldığında hasta fetüs için potansiyel risk konusunda uyarılmalıdır.
VOTRIENT, hastanın klinik durumu pazopanib ile tedaviyi gerektirmedikçe gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon
Pazopanibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pazopanibin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. VOTRIENT emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Fertilite
Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz: bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. Pazopanib farmakolojisi göz önüne alındığında bu aktiviteler üzerinde zararlı bir etki beklenemez. Hastanın muhakeme, motor veya kognitif yetenekler gerektiren işleri yerine getirme yeteneği incelenirken hastanın klinik durumu ve pazopanibin yan etki profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Öncü RCC çalışması (VEG105192, n=290), uzatma çalışması (VEG107769, n=71) ve destekleyici Faz II çalışma (VEG102616, n=225) RCC'li deneklerde (total n=586) pazopanib'in genel güvenlilik ve tolerabilite incelemesinde değerlendirilmiştir (bkz bölüm 5.1).

Pazopanib tedavisi ile ilişkili en önemli yan etkiler geçici iskemik atak, iskemik inme, miyokard iskemisi, gastrointestinal perforasyon ve fistül, QT uzaması ve pulmoner, gastrointestinal ve serebral hemoraji olup bu olayların tümü tedavi uygulanan hastaların %1'inden daha azında bildirilmiştir.

Pazopanib ile olasılıkla ilişkili olduğu düşünülen ölümcül olaylar gastrointestinal hemoraji, pulmoner hemoraji/hemoptizi, anormal hepatik fonksiyon, intestinal perforasyon ve iskemik inmeyi içermiştir.

Tedavi ile ilişkili herhangi bir graddaki en yaygın yan etkiler (hastaların en az %10'unda meydana gelen) aşağıdakileri içermiştir: diyare, saç renginde değişiklik, hipertansiyon, bulantı, yorgunluk, anoreksi, kusma, disguzi, alanin aminotransferaz düzeyinde artış ve aspartat aminotransferaz düzeyinde artış.

RCC hastalarında bildirilen tedavi ile ilişkili yan etkiler aşağıda MedDRA vücut organ sistemi sınıfına göre liste halinde sunulmaktadır. Frekansın sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kategoriler klinik çalışma verilerindeki mutlak frekanslara göre atanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Trombositopeni, nötropeni, lökopeni

Endokrin hastalıkları
Yaygın: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: İştah azalması[e]
Yaygın olmayan: Hipofosfatemi, hipomagnezemi

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Disguzi[c]
Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, letarji, parestezi
Yaygın olmayan: Sensör periferik nöropati, hipoestezi, geçici iskemik atak, serebrovasküler olay, iskemik inme

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Kirpikte renksizleşme

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Bradikardi, kardiyak disfonksiyon, miyokard infarktüsü, miyokard iskemisi

Vasküler hastalıklar
Çok yaygın: Hipertansiyon
Yaygın: Sıcak basması
Yaygın olmayan: Al basması, hemoraji, hipersensitiv kriz

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Epistaksis, disfoni
Yaygın olmayan: Pulmoner emboli, hemoptizi, pulmoner hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı[a]
Yaygın: Dispepsi, stomatit, flatulans, abdominal distansiyon
Yaygın olmayan: Ağızda ülser, sık barsak hareketleri, gastrointestinal hemoraji, rektal hemoraji, geniş barsak perforasyonu, ağızda hemoraji, enterokutan fistül, hematemez, hematokezi, hemoroidal hemoraji, ileum perforasyonu, melena, yemek borusunda hemoraji, pankreatit, peritonit, retroperitoneal hemoraji, üst gastrointestinal hemoraji

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyon, hiperbilirubinemi
Yaygın olmayan:	Hepatotoksisite, sarılık, karaciğer yetmezliği, hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:	Saç renginde değişiklik
Yaygın:	Döküntü, alopesi, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deride hipopigmentasyon, eritem, pruritus, deride depigmentasyon, ciltte kuruluk, hiperhidroz
Yaygın olmayan:	Fotosensitivite reaksiyonu, deride eksfolyasyon, kabarcıklı döküntü, jeneralize pruritus, papüler döküntü, plantar eritema, eritematöz döküntü, jeneralize döküntü, maküler döküntü, pruritik döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın:	Miyalji, kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın:	Proteinüri
Yaygın olmayan:	Üriner sistemde hemoraji

Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıklar

Yaygın olmayan:	Menoraji, metroraji, vajinal hemoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Yorgunluk
Yaygın:	Asteni, mukozal inflamasyon, ödem[b], göğüs ağrısı
Yaygın olmayan:	Mukoz membran bozukluğu

Araştırmalar

Çok yaygın:	Alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı
Yaygın:	Kilo kaybı, kanda kreatinin artışı, kanda bilirubin artışı, beyaz kan hücresi sayısında azalma[d], lipaz artışı, kan basıncında artış, kanda tiroidi uyaran hormon artışı, gama-glutamiltransferaz artışı, hepatik enzim artışı
Yaygın olmayan:	Aspartat aminotransferaz, kanda üre artışı, elektrokardiyogram QT uzaması, kanda amilaz artışı, kanda glukoz artışı, alanin aminotransferaz, transaminaz artışı, diastolik kan basıncında artış, anormal tiroid fonksiyon testi, sistolik kan basıncında artış, anormal karaciğer fonksiyon testi

Aşağıdaki terimler birleştirilerek sunulmuştur.

[a] Karın ağrısı, üst karın ağrısı ve alt karın ağrısı

[b] Ödem, periferal ödem, gözde ödem, lokalize ödem ve yüzde ödem

[c] Disguzi, aguzi ve hipoguzi

[d] Beyaz hücre sayısında azalma, nötrofil sayısında azalma ve lökosit sayısında azalma

[e] İştah azalması ve anoreksi

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

2.000 mg'a kadarki pazopanib dozları klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Günde 2000 mg ve 1000 mg doz verilmiş 3 hastadan 1'inde sırasıyla Derece 3 yorgunluk (doz sınırlayıcı toksisite) ve Derece 3 hipertansiyon gözlenmiştir.

Semptomlar ve belirtiler
Pazopanib doz aşımı ile sınırlı tecrübe mevcuttur.

Tedavisi
Pazopanib dozaşımı için spesifik antidot mevcut değildir ve doz aşımı vakalarında genel destekleyici önlemlerle tedavi uygulanmalıdır.

Pazopanib önemli ölçüde böbrekler yoluyla atılmadığından ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından hemodiyalizin pozopanib eliminasyonunu artırması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar – Protein- kinaz inhibitörü,
ATC kodu: L01XE11

Etki mekanizması
Pazopanib oral yolla uygulanıma yönelik, sırasıyla 10, 30, 47, 71, 84 ve 74 nM'lik IC_{50} değerleri ile Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör Reseptörleri (VEGFR)-1, -2 ve -3, platelet-kaynaklı büyüme faktörü (PDGFR)-α ve –β, ve kök hücre faktör reseptörünün (c-KIT) potent çok hedefli tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Klinik dışı deneylerde pazopanib hücrelerde VEGFR-2, c-Kit ve PDGFR-β reseptörlerin ligand kaynaklı oto-fosforilasyonunu doza bağlı şekilde inhibe etmiştir. *İn vivo*, pazopanib fare akciğerlerinde VEGF-kaynaklı VEGFR-2 fosforilasyonu, çeşitli hayvan modellerinde anjiyogenezi ve farelerde çoklu insan tümör ksenogreftlerinin büyümesini inhibe etmiştir.

Klinik Çalışmalar
Pazopanibin güvenlilik ve etkililiği bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada renal hücre kanserinde (RCC) değerlendirilmiştir. Lokal olarak ilerlemiş ve/veya metastatik RCC hastaları (N= 435) günde bir kez pazopanib 800 mg veya plasebo uygulanmak üzere randomize edilmiştir. Bu çalışmadaki temel amaç ilerlemesiz sağkalım (PFS) ve temel sekonder sonlanma noktası olarak genel sağkalım (OS) için iki tedavi kolunun değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasıydı. Diğer amaçlar genel yanıt oranı ve yanıt süresinin değerlendirilmesiydi.

Bu çalışmadaki toplam 435 hastadan 233'üne daha önce tedavi uygulanmamış olup 202 hastada daha önce bir IL-2 veya INFα-bazlı tedavi uygulanmıştır. Performans durumu (ECOG) pazopanib ile plasebo grupları arasında benzerdi (ECOG 0: %42'ye karşı %41, ECOG 1: %58'e karşı %59). Hastaların tümünde berrak hücre histolojisi veya ağırlıklı berrak hücre histolojisi mevcuttu. Hastaların yaklaşık yarısında 3 veya daha fazla organda hastalık tutulumu mevcut olup başlangıçta en çok akciğer kanseri (%74) ve/veya lenf nodülleri (%54) hastalık için metastatik bölge olarak belirlenmiştir.

Her kolda hastaların benzer oranı daha önce tedavi uygulanmamış ve sitokin uygulanmış hastalardan oluşmaktaydı (pazopanib kolunda %53 ve %47, plasebo kolunda %54 ve %46). Daha önce sitokin uygulanan alt grupta hastaların büyük bir bölümüne (%75) interferon bazlı tedavi uygulanmıştır.

Her bir kolda benzer oranda hastaya daha önce nefrektomi (pazopanib ve plasebo kolunda sırasıyla %89 ve %88) ve/veya radyoterapi (pazopanib ve plasebo kollarında sırasıyla %22 ve %15) uygulanmıştır.

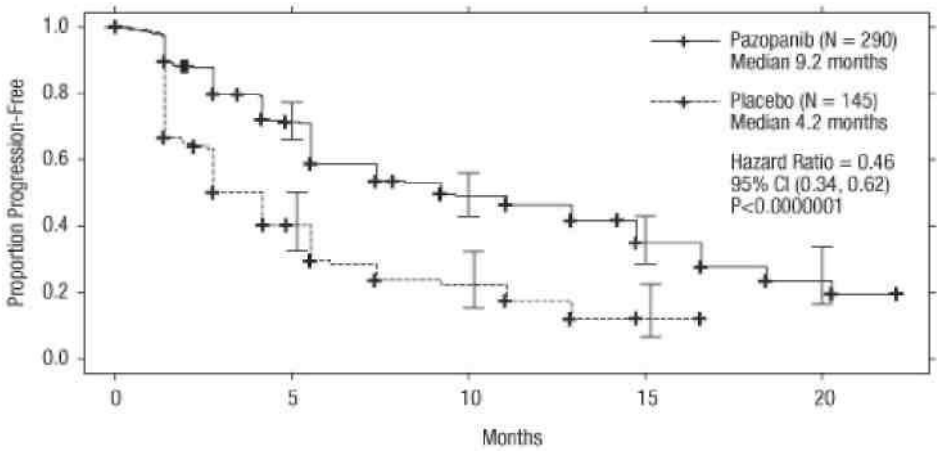
Primer sonlanma noktası PFS'nin primer analizi tüm çalışma popülasyonunda (tedavi uygulanmamış ve sitokin uygulanmış) bağımsız radyolojik inceleme ile incelenen hastalık değerlendirmesine dayanmaktadır.

Tablo 1: Bağımsız değerlendirme ile genel etkililik bulguları

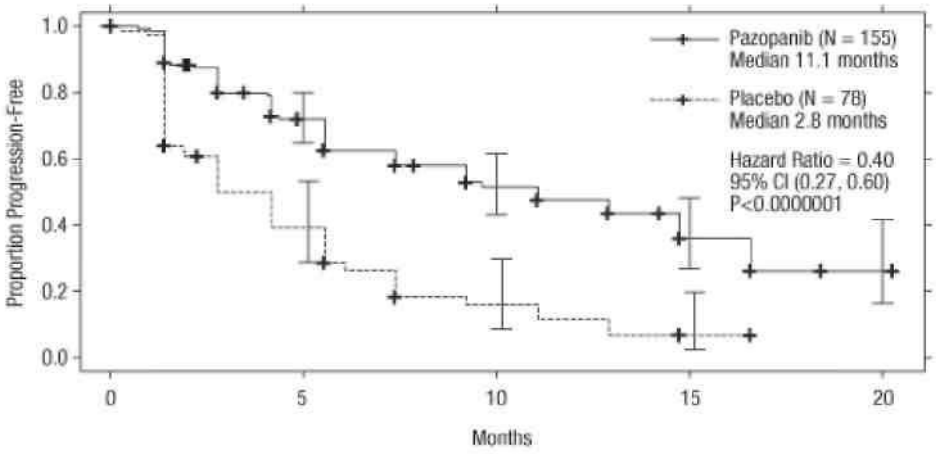
Sonlanma Noktaları/Çalışma Popülasyonu	Pazopanib	Plasebo	HR (%95 CI)	P değeri (tek yönlü)
PFS Genel * ITT Ortalama (ay)	N = 290 9.2	N = 145 4.2	0.46 (0.34, 0.62)	<0.0000001
Yanıt oranı % (%95 CI)	N = 290 30 (25.1, 35.6)	N = 145 3 (0.5, 6.4)	–	<0.001

HR = Risk oranı; ITT = Tedavi amaçlı; PFS = İlerlemesiz sağkalım. * - Tedavi Uygulanmamış ve Sitokin Uygulanmış Popülasyonlar.

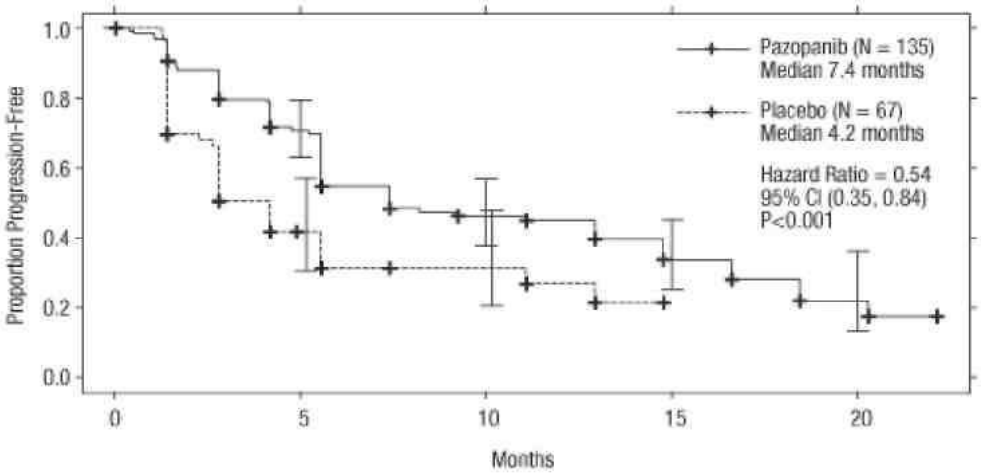
Şekil 1: Genel popülasyon için (tedavi uygulanmamış ve sitokin uygulanmış popülasyonlar) bağımsız değerlendirme ile ilerlemesiz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



Şekil 2: Tedavi uygulanmamış popülasyon için bağımsız değerlendirme ile ilerlemesiz sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi



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



Tedaviye yanıt veren hastalar için yanıt elde edilene kadar geçen ortalama süre bağımsız incelemeye göre 11.9 hafta ve ortalama yanıt süresi 58.7 haftaydı.

Primer sonlanma noktası için analiz tarihinde genel sağkalım verileri yeterli değildi.

EORTC QLQ-C30 ve EuroQoL EQ-5D kullanılarak tedavi grupları arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmemiştir.

Lokal reküren veya metastatik berrak hücreli renal hücre kanserli 225 hastada yapılan bir Faz 2 çalışmada bağımsız incelemeye göre objektif yanıt % 35 olup ortalama yanıt süresi 68 haftaydı. Ortalama PFS 11.9 aydı.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
800 mg tek doz pazopanibin solid tümörlü hastalara oral yoldan uygulanmasını takiben, ortalama 3.5 saat sonra (1.0 ila 11.9 saat aralığında) yaklaşık 19 ± 13 µg/mL'lik maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve yaklaşık 650 ± 500 µg/mL'lik EEA_{∞} elde edilmiştir. Günlük dozlama EAA'da 1.23- ila 4-kat artışa neden olmaktadır.
EAA veya C_{maks} değerlerinde 800 mg'ın üstündeki pazopanib dozlarında tutarlı artış mevcut değildir.

Pazopanib için sistemik maruziyet gıdalarla birlikte uygulandığında artmaktadır. Yüksek oranda veya düşük oranda yağ içeren öğünlerle birlikte pazopanib uygulanımı EAA ve C_{maks} değerlerinde yaklaşık 2 kat artışa neden olmuştur. Bu nedenle pazopanib öğünlerden en az 1 saat önce veya 2 saat sonra uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.2).

Bütün olarak uygulanan tablet ile kıyaslandığında, parçalanmış bir pazopanib 400 mg tabletin uygulanması, $EAA_{(0-72)}$'yı %46 ve C_{max}'ı yaklaşık 2 kat artırmış ve t_{max}'ı yaklaşık 2 saat azaltmıştır. Bu sonuçlar, tabletlerin bütün uygulanmasına kıyasla tabletlerin parçalanarak uygulanmasının ardından biyoyararlanımın ve pazopanibin oral absorpsiyon hızının arttığını göstermektedir (bkz bölüm 4.2).
Dağılım:
Pazopanibin insan plazma proteinine *in vivo* dağılımı %99'un üstünde olup 10-100 µg/mL aralığında konsantrasyona bağlı değildir. *İn vitro* çalışmalar pazopanibin P-glikoprotein (Pgp) ve meme kanseri dirençli protein (BCRP) için bir substrat olduğunu düşündürmektedir.

Metabolizma:
İn vitro çalışmalar pazopanib metabolizmasına temelde CYP3A4'ün aracılık ettiğini ve CYP1A2 ve CYP2C8 enzimlerinin minör katkıda bulunduğunu göstermiştir. Dört temel pazopanib metaboliti plazmadaki maruziyetin sadece % 6'sını oluşturmaktadır. Bu metabolitlerden biri, VEGF ile uyarılan insan umblikal ven endotel hücrelerinin çoğalmasını pazopanibinkine benzer bir potens ile inhibe ederken diğerleri 10 ila 20 kat daha az aktiftirler. Bu nedenle, pazopanibin aktivitesi temel olarak parent pazopanib maruziyetine dayanmaktadır.

Eliminasyon:
Pazopanib önerilen 800 mg dozunun uygulanmasından sonra ortalama 30.9 saatlik yarı ömür ile yavaş elimine edilmektedir. Eliminasyon temelde feçes aracılığıyla gerçekleşmekte olup, renal eliminasyon yolu uygulanan dozun < % 4'ünü oluşturmaktadır.

Hastalardaki karekteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Sonuçlar, oral uygulanmış pazopanib dozunun %4'ünün pazopanib ve metabolitleri şeklinde idrar ile atıldığını göstermektedir. Popülasyon farmakokinetik modellemesinden elde edilen sonuçlar (başlangıç CLCR değerleri 30.8 mL/dak ila 150 mL/dak aralığında değişen deneklerden elde edilen veriler) böbrek yetmezliğinin pazopanib farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olması beklenmemektedir. Kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın üzerinde olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Kreatinin klirensi 30 mL/dak'nın altında olan hastalarda deneyim bulunmadığından bu popülasyonda dikkatli olunmalıdır (bkz bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer parametrelerinde hafif anormallik bulunan (normal bilirubin ve herhangi düzeyde alanin aminotransferaz (ALT) artışı veya ALT değerinden bağımsız olarak üst normal sınırın (ULN) 1.5 katına kadar yükselmiş bilirubin olarak tanımlanmaktadır) hastalarda günde bir kez 800 mg/gün dozunun uygulanmasını takiben medyan kararlı durum pazopanib C_{maks} ve EAA (0-24) değerleri (30.9 µg/ml, aralık 12.5-47.3 ve 841.8 µg.s/ml, aralık 600.4-1078), karaciğer fonksiyonu normal hastalardaki medyan değerlerle benzerdir (49.4 µg/ml, aralık 17.1-85.7 ve 888.2 µg.s/ml, aralık 345.5-1482). Karaciğer parametrelerinde hafif anormallik bulunan hastalarda tedaviye günde bir kez 800 mg pazopanib dozu ile başlanması önerilir (bkz. bölüm 4.2). Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan (deneklerde, günde 800 mg'lık doza normalize edildiğinde ortalama pazopanib C_{max}'ı ve $EEA_{(0-6\ sa)}$'sı, normal karaciğer fonksiyonuna sahip olan deneklerindekilere kıyasla 2 kat artmıştır. Güvenilirlik, tolerabilite ve farmakokinetik verilere dayanarak, orta şiddette karaciğer yetmezliği (ALT değerlerinden bağımsız olarak bilirubinde > 1.5 x ila 3 x ULN kat artış olarak tanımlanır) olan hastalarda pazopanib dozu günde 200 mg'a düşürülmelidir (bkz bölüm 4.2). Pazopanib, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz bölüm 4.3).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Pazopanibin klinik dışı güvenlilik profili fare, sıçan, tavşan ve maymunlarda değerlendirilmiştir. Kemirgenlerde yapılan tekrarlı doz çalışmalarında çeşitli dokulardaki (kemik, dişler, tırnak yatakları, üreme organları, hematolojik dokular, böbrek ve pankreas) etkilerin VEGFR inhibisyon farmakolojisi ve/veya VEGF sinyal ileti yolağının bozulması ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup bu etkilerin büyük bir bölümü klinikte gözlenenin altındaki plazma maruziyet düzeylerinde meydana gelmiştir Diğer gözlemlenmiş etkiler, kilo kaybı, yüksek lokal mukozal ilaç maruziyetinin (maymunlarda) veya farmakolojik etkilerin (sıçanlarda) neden olduğu lokal gastrointestinal etkilere bağlı ikincil sonuçlar olan diyare ve/veya morbiditeyi içermektedir. EEA'ya göre insan maruziyetinin 2.5 katı maruziyetlerde dişi farelerde çoğalan hepatik lezyonlar (eozinofilik odak ve adenom) görülmüştür.

Üreme, fertilite ve teratojenik etkiler

Pazopanibin sıçanlara ve tavşanlara, insan maruziyetinden > 300 kat daha düşük maruziyetlerde (EAA'ya göre) uygulandığında embriyotoksik ve teratojenik olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler dişilerde azalan fertilite, artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı, erken rezorpsiyon, embriyoletalite, ölümcül düzeyde azalan vücut ağırlığı ve kardiyovasküler malformasyonu içermiştir. Ayrıca, kemirgenlerde azalan korpora lutea, artan kistler ve over atrofisi gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan bir erkek fertilite çalışmasında fertilite veya çiftleşme üzerinde bir etki görülmemekle birlikte EAA'ya göre insanlardaki maruziyetin 0.3 katı maruziyetlerde gözlenen sperm üretim oranları, sperm motilitesi ve epididimal ve testiküler sperm konsantrasyonlarındaki azalmalar ile testiküler ve epididmal ağırlıkta azalma saptanmıştır.

Genotoksisite

Pazopanib genotoksisite testlerinde (Ames testi, insan periferik lenfosit kromozom aberasyon testi ve sıçanlarda in vivo mikronükleus testi) genetik hasara neden olmamıştır.

Karsinojenisite

Pazopanib ile karsinojenisite çalışması yapılmamış ise de 13 hafta süreyle 1,000 mg/kg/gün (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 1.5 katı) pazopanib verilen farelerden 2 dişi farede karaciğerde eozinofilik odaklı çoğalan lezyon ve diğer bir dişide tek bir adenom vakası gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat
Povidon (K30)
Hipromelloz
Polisorbat
Makrogol 400
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü:

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 veya 60 tabletlik, çocuk emniyetli polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişeler.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tüm kullanılmayan ürün ve atık maddeler "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi: Büyükdere cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok
34394, 1.Levent – İSTANBUL
Tel no: 0 212 339 44 00
Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

131/36

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.05.2011
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-