

Modtaget SST

C130718 - 9184



GlaxoSmithKline

Gedske Thomsen
Lægemiddelovervågning og Medicinsk Udstyr
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

GlaxoSmithKline Pharma A/S

Nykær 68
DK-2605 Brøndby

Tel. +45 36 35 91 00

Fax +45 36 35 91 01

www.glaxosmithkline.dk

17. juli 2013

VOTRIENT® (pazopanib)

Vigtig ændring i frekvensen af monitorering af leverfunktion for levertoksicitet.

Kære Læge

GlaxoSmithKline vil, efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), informere dig om en vigtig ny anbefaling for pazopanib med hensyn til den frekvens hvormed der testes for levertoksicitet:

Opsummering:

- Leverfunktionen skal monitoreres oftere under de første 9 uger af behandlingen end tidligere anbefalet.
- Der skal tages leverfunktionsprøver, inden behandling med pazopanib påbegyndes og derefter ved uge 3, 5, 7 og 9 ifølge de nye anbefalinger.
- Herefter skal leverfunktionen måles ved måned 3 og måned 4, og derefter periodisk som anført i produktresuméet.
- Hvis der ses forhøjede leverenzymmer, skal monitoreringsfrekvensen øges eller pazopanib skal midlertidig eller permanent seponeres som beskrevet i punkt 4.4 i det gældende produktresumé.

Yderligere information vedrørende sikkerheden

Pazopanib er en kinasehæmmer indiceret til behandling af patienter med avanceret renalcellekarcinom og til behandling af patienter med avanceret bløddelssarkom, som tidligere har modtaget kemoterapi.

Abnormale levertal ses ofte ved anvendelsen af pazopanib ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og frekvensen for leversvigt, herunder fatale, er *ikke almindelig* ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). For at håndtere dette var anbefalingen ved registreringsgodkendelse af pazopanib, at leverfunktionen skulle monitoreres mindst 1 gang hver fjerde uge gennem de første måneder af behandlingen.

En gennemgang af sikkerhedsdata fra kliniske studier med pazopanib har siden da vist forhøjede ALAT værdier ($> 3x$ den øvre normalgrænse) og samtidig ASAT ($> 3x$ den øvre normalgrænse) og bilirubin ($> 2x$ den øvre normalgrænse) forhøjelse primært mellem 3. og 9. uge af behandlingen. En sammenligning på tværs af studier med pazopanib indikerer, at 1 % af de patienter, som blev behandlet med pazopanib, havde ALAT $> 3x$ den øvre normalgrænse ved uge 2. Ca. 5 % af patienterne havde ALAT $> 3x$ den øvre normalgrænse ved uge 3. De fleste tilfælde af ALAT $> 3x$ den øvre normalgrænse opstod inden uge 9. Hyppigere monitorering mellem uge 3 og uge 9 kan bidrage til tidligere opdagelse af forhøjede levertal og hepatotoksicitet hos patienter, som får pazopanib.

Det gældende produktresumé (SPC) er blevet opdateret som følger:

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Levertallene skal monitoreres inden behandling med pazopanib påbegyndes, og ved uge 3, 5, 7 og 9. Herefter monitoreres ved måned 3 og måned 4, samt når der er klinisk indikation herfor. Efter måned 4 skal periodisk monitorering fortsættes.

For yderligere information vedrørende pazopanib henvises til produktresuméet, som findes på EMAs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Indberetning af formodede bivirkninger

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

Kontaktinformation

Hvis du har spørgsmål eller ønsker yderligere information, er du velkommen til at kontakte GlaxoSmithKline, Medicinsk Information, på telefon 36 35 91 00.

Med venlig hilsen



Marie Trock Andresen, MD
Medical Manager Oncology

BILAG
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg pazopanib (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Kapselformet, lyserød, filmovertrukken tablet med GS JT præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Renalcellekarcinom (RCC)

Votrient er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (RCC) og til RCC-patienter, som tidligere har fået cytokinbehandling for avanceret sygdom.

Bløddelssarkom (STS)

Votrient er indiceret til behandling af voksne patienter med udvalgte undertyper af avanceret bløddelssarkom (STS), der tidligere har fået kemoterapi for metastatisk sygdom eller haft progression inden for 12 måneder efter (neo-)adjuverende behandling.

Virkning og sikkerhed er kun fastslået for bestemte histologiske STS-tumor-undertyper (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Motrient må kun indledes af en læge med erfaring i administration af lægemidler til behandling af cancer.

Dosering

Voksne

Den anbefalede pazopanibdosis til behandling af RCC eller STS er 800 mg én gang daglig.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer foretages i trin på 200 mg på basis af den individuelle tolerance. Dosis af pazopanib må ikke overskride 800 mg.

Pædiatrisk population

Pazopanib bør ikke anvendes til børn under 2 år på grund af sikkerhedsproblemer vedrørende organvækst og udvikling (se pkt. 4.4 og 5.3).

Pazopanibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Ældre

Der foreligger begrænsede data om brugen af pazopanib til patienter på 65 år og derover. I RCC-studier med pazopanib sås ingen klinisk signifikant forskel i sikkerheden ved pazopanib mellem forsøgspersoner i alderen 65 år og derover sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Med den nuværende kliniske erfaring er der ikke set forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre patienter har en større følsomhed.

Nedsat nyrefunktion

Det er usandsynligt, at nedsat nyrefunktion påvirker pazopanibs farmakokinetik i klinisk relevant grad, da den renale udskillelse af pazopanib, og metabolitter heraf, er lille (se pkt. 5.2). Der kræves derfor ingen dosisjustering ved behandling af patienter med en kreatininclearance på over 30 ml/minut. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med en kreatininclearance på under 30 ml/minut, da der ikke er erfaring med anvendelse af pazopanib hos denne patientpopulation.

Nedsat leverfunktion

Doseringsanbefalinger til patienter med nedsat leverfunktion er baseret på farmakokinetiske studier af pazopanib til patienter med varierende grader af hepatisk dysfunktion (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved administration af pazopanib til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og patienterne skal monitoreres nøje for tolerabilitet. 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (defineret som enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) eller forhøjet bilirubin-niveau ($> 35\%$ konjugeret) op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau). Dosisreduktion af pazopanib til 200 mg én gang daglig anbefales dog til patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som forhøjet bilirubin-niveau $> 1,5$ - $3,0$ gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 5.2).

Pazopanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som total-bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau).

Administration

Pazopanib må ikke indtages med føde og skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid (se pkt. 5.2). Filmovertrukne Votrient tabletter skal tages hele med vand og må ikke deles eller knuses (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekter på leveren

Der er indberettet tilfælde af leversvigt (herunder letale) ved brug af pazopanib. Pazopanib skal administreres med forsigtighed og under nøje monitorering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet ALAT eller forhøjet bilirubin op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau). Dosisreduktion af pazopanib til 200 mg én gang daglig anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion (forhøjet bilirubin > 1,5 til 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2 og 5.2). Pazopanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2 og 5.2). Eksponeringen ved en dosis på 200 mg er markant reduceret, men stærkt variabel hos disse patienter med værdier, der anses for at være utilstrækkelige til at opnå en relevant klinisk effekt.

En stigning i serumniveauet af aminotransferaser (alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og bilirubin er observeret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). I de fleste tilfælde blev der rapporteret om isolerede stigninger i niveauet af ALAT og ASAT uden samtidige stigninger i niveauet af basisk fosfatase eller bilirubin.

Leverdallene skal monitoreres, inden behandling med pazopanib påbegyndes, og ved uge 3, 5, 7 og 9. Herefter monitoreres ved måned 3 og måned 4, samt når det er klinisk indiceret. Efter måned 4 fortsættes med periodisk monitorering.

- Patienter med isolerede forhøjede aminotransferase-niveauer på ≤ 8 gange den øvre normalgrænse kan fortsætte behandlingen med pazopanib. Leverfunktionen skal monitoreres ugentligt, indtil aminotransferase-niveauet vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet.
- Pazopanib skal seponeres hos patienter med forhøjet aminotransferase-niveau på > 8 gange den øvre normalgrænse, indtil niveauet vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet. Hvis den potentielle fordel ved at genoptage behandlingen med pazopanib er større end risikoen for hepatotoksicitet, kan behandlingen med pazopanib genoptages med nedsat dosis. Leverdallene skal herefter måles ugentligt i 8 uger (se pkt. 4.2). Hvis aminotransferase-niveauerne igen stiger til > 3 gange den øvre normalgrænse efter genoptagelse af behandlingen med pazopanib, skal pazopanib seponeres.
- Hvis aminotransferase-niveauerne er > 3 gange den øvre normalgrænse, og bilirubin-niveauet på samme tid er > 2 gange den øvre normalgrænse, skal der foretages blodprøvekontrol med fraktionering af bilirubin. Hvis niveauet af konjugeret bilirubin er > 35 % af totalbilirubin-niveauet, skal pazopanib seponeres.

Samtidig brug af pazopanib og simvastatin øger risikoen for stigning i ALAT-niveauet (se pkt. 4.5) og bør derfor ske med forsigtighed og under tæt monitorering af patienten.

Hypertension

I kliniske studier med pazopanib er set tilfælde af hypertension, herunder ny-diagnosticerede, symptomatiske tilfælde af forhøjet blodtryk (hypertensiv krise). Blodtrykket skal være velkontrolleret, inden behandling med pazopanib indledes. Patienterne skal monitoreres for hypertension i starten af behandlingen (højst én uge efter initiering af pazopanib) og regelmæssigt herefter for at sikre blodtrykskontrol. Forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 150 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg) forekommer tidligt i behandlingsforløbet (ca. 40 % af tilfældene opstod inden dag 9 og ca. 90 % af tilfældene i løbet af de første

18 uger). Blodtrykket skal monitoreres og reguleres omgående ved en kombination af anti-hypertensiv behandling og dosistilpasning af pazopanib (pausering og genopstart med en reduceret dosis baseret på klinisk vurdering) (se pkt. 4.2 og 4.8). Pazopanib skal seponeres, hvis der er tegn på vedvarende forhøjet blodtryk (140/90 mmHg), eller hvis den arterielle hypertension er svær og vedvarende trods antihypertensiv behandling og reduceret dosis af pazopanib.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) / Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

PRES/RPLS er rapporteret i forbindelse med pazopanib. PRES/RPLS kan give hovedpine, hypertension, kramper, sløvhed, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser og kan være dødelig. Patienter, som udvikler PRES/RPLS, skal seponere pazopanib permanent.

Kardiel dysfunktion/hjerteinsufficiens

Pazopanibs fordele og risici skal overvejes inden behandling af patienter, der tidligere har haft kardiel dysfunktion. Pazopanibs sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med moderat til svær hjerteinsufficiens eller med nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) er ikke undersøgt.

Hændelser med kardiel dysfunktion, såsom kongestiv hjerteinsufficiens og nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF), er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt 4.8). Kongestiv hjerteinsufficiens blev rapporteret hos 2 ud af de 382 forsøgspersoner (0,5 %) i STS-populationen. Nedsat LVEF sås hos 11 % (11/140) og 3 % (1/39) i henholdsvis pazopanib-armen og placebo-armen, af de forsøgspersoner, der fik målt LVEF i forhold til *baseline*.

Risikofaktorer: I STS fase III-studiet havde tretten af de 15 forsøgspersoner i pazopanib-armen samtidig hypertension, hvilket kan have forværret den kardielle dysfunktion hos disse risikopatienter ved at øge hjertets after-load. 99 % af patienterne (243/246), der var indskrevet i STS fase III-studiet, inklusive de 15 forsøgspersoner, fik antracyklin. Tidligere antracyklin-behandling kan være en risikofaktor for kardiel dysfunktion.

Resultat: Fire af de 15 forsøgspersoner kom sig helt (inden for 5 % af udgangsniveauet), og 5 havde delvis bedring (inden for normalområdet, men > 5 % under udgangsniveauet). En forsøgsperson kom sig ikke, og *follow-up* data for de sidste 5 forsøgspersoner var ikke tilgængelige.

Håndtering: Pausering og/eller dosisreduktion af pazopanib skal kombineres med hypertensionsbehandling (hvis hypertension er til stede, henvises til afsnittet ovenfor med advarsler om hypertension) til patienter med signifikant reduktion i LVEF som klinisk indiceret.

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Det anbefales at måle LVEF inden behandlingsstart og periodisk under behandlingen hos patienter med risiko for kardiel dysfunktion.

Forlængelse af QT-intervallet og torsades de pointes

QT-forlængelser og torsades de pointes er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft QT-forlængelse, patienter i behandling med antiarytmika eller andre lægemidler, som kan medføre QT-forlængelse samt patienter med eksisterende hjertesygdom. Ved behandling med pazopanib anbefales det at udføre et EKG ved opstart og regelmæssigt i behandlingsforløbet samt at sikre, at niveauet af elektrolytter (f.eks. calcium, magnesium og kalium) holdes inden for normalområdet.

Arterielle trombotiske hændelser

Myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk attack er observeret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for disse bivirkninger. Ved at vurdere den enkelte patients fordele mod risici, skal det besluttes om patienten skal behandles med pazopanib.

Venøse tromboemboliske hændelser

I kliniske studier med pazopanib er der set venøse tromboemboliske hændelser, herunder venetrombose og letal lungeemboli. Der blev set en højere incidens i STS-populationen (5 %) end i RCC-populationen (2 %).

Trombotisk mikroangiopati

Trombotisk mikroangiopati (TMA) er rapporteret i kliniske studier med pazopanib som monoterapi, i kombination med bevacizumab og i kombination med topotecan (se pkt. 4.8). Patienter, som udvikler TMA, skal seponere pazopanib permanent. Der er set reversibilitet af TMA efter seponering. Pazopanib er ikke indiceret til brug i kombination med andre lægemidler.

Blødningshændelser

Blødningshændelser er rapporteret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Pazopanib anbefales ikke til patienter med hæmoptyse og cerebral eller klinisk signifikant gastrointestinal (GI) blødning inden for de sidste 6 måneder. Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med en signifikant blødningsrisiko.

Gastrointestinale perforationer og fistler

I kliniske studier med pazopanib er der set tilfælde af gastrointestinale perforationer og fistler (se pkt. 4.8). Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for gastrointestinale perforationer eller fistler.

Sårheling

Der er ikke udført studier, hvor pazopanibs effekt på sårheling er blevet undersøgt. Da hæmmere af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) kan hæmme sårheling, skal behandlingen med pazopanib stoppes mindst 7 dage før en planlagt operation. Beslutningen om at genoptage behandlingen med pazopanib efter operation skal baseres på en klinisk bedømmelse af, om sårhelingen er tilstrækkelig. Pazopanib skal seponeres hos patienter med sårruptur.

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Det anbefales at kontrollere thyroideafunktionen ved behandlingsstart. Før behandlingen med pazopanib indledes, skal patienter med hypothyroidisme have standardbehandling i henhold til almindelig medicinsk praksis. Tegn og symptomer på thyroeadysfunktion skal nøje observeres hos patienter i behandling med pazopanib, og patienterne skal have standardbehandling i henhold til almindelig medicinsk praksis efter behov. Der skal foretages regelmæssig monitorering af thyroideafunktionen.

Proteinuri

Proteinuri er rapporteret i kliniske studier med pazopanib. Det anbefales at udføre urinalyse ved behandlingsstart og periodisk i behandlingsforløbet, og patienterne skal monitoreres for tiltagende proteinuri. Pazopanib skal seponeres, hvis patienten udvikler proteinuri af grad 4.

Pneumothorax

Tilfælde af pneumothorax er set i kliniske studier med avanceret bløddelssarkom (se pkt. 4.8). Patienter, som behandles med pazopanib, skal følges nøje for tegn og symptomer på pneumothorax.

Pædiatrisk population

Da pazopanib på grund af virkningsmekanismen i alvorlig grad påvirker organvækst og udvikling i den tidlige post-natale periode hos gnavere (se pkt. 5.3), bør pazopanib ikke anvendes til børn under 2 år.

Infektioner

Tilfælde af alvorlige infektioner (med eller uden neutropeni), i nogle tilfælde med letal udgang, er rapporteret.

Kombination med anden systemisk anti-cancer-terapi

Kliniske studier med pazopanib i kombination med pemetrexed (ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)) og lapatinib (cervixcancer) blev afsluttet tidligere end planlagt pga. betænkelighed ved øget toksicitet og/eller mortalitet. En sikker og effektiv dosis ved kombinationsbehandling er ikke fastlagt for disse regimer.

Graviditet

Reproduktionstoksicitet er påvist i prækliniske dyreforsøg (se pkt. 5.3). Hvis pazopanib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med pazopanib, skal patienten oplyses om den potentielle risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder frarådes at blive gravide, mens de er i behandling med pazopanib (se pkt. 4.6).

Interaktioner

Samtidig behandling med kraftige hæmmere af CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) eller brystcancerresistent protein (BCRP) skal undgås på grund af risikoen for en øget pazopanib-eksponering (se pkt. 4.5). Det anbefales i stedet, at kombinere pazopanib med lægemidler uden eller med minimal hæmning af CYP3A4, P-gp eller BCRP.

Samtidig behandling med induktorer af CYP3A4 skal undgås på grund af risikoen for en nedsat pazopanib-eksponering (se pkt. 4.5).

Der er observeret tilfælde af hyperglykæmi ved samtidig behandling med ketoconazol.

Administration af pazopanib sammen med uridin-diphosphatglukuronosyl-transferase 1A1-substrater (UGT1A1-substrater) (f.eks. irinotecan) skal foretages med forsigtighed, da pazopanib hæmmer UGT1A1 (se pkt. 4.5).

Grapefrugtjuice skal undgås under behandling med pazopanib (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på pazopanib

Resultater fra *in vitro*-forsøg tyder på, at den oxidative metabolisering af pazopanib i humane levermikrosomer primært medieres af CYP3A4, mens CYP1A2 og CYP2C8 spiller en mindre rolle. Hæmmere og induktorer af CYP3A4 kan derfor ændre metaboliseringen af pazopanib.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmere:

Pazopanib er et CYP3A4-, P-gp- og BCRP-substrat.

Samtidig administration af pazopanib (400 mg én gang daglig) og den kraftige CYP3A4- og P-gp-hæmmer ketoconazol (400 mg én gang daglig) i 5 på hinanden følgende dage resulterede i en stigning på 66 % og 45 % i middelværdierne af henholdsvis $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} for pazopanib i forhold til administration af pazopanib alene (400 mg én gang daglig i 7 dage). Sammenligning af de farmakokinetiske parametre af pazopanib C_{max} (interval for middelværdier 27,5 til 58,1 µg/ml) og $AUC_{(0-24)}$ (interval for middelværdier 48,7 til 1.040 µg-time/ml) efter administration af pazopanib 800 mg alene og efter administration af pazopanib 400 mg plus ketoconazol 400 mg (middelværdi for C_{max} 59,2 µg/ml og middelværdi for $AUC_{(0-24)}$ 1.300 µg-time/ml) indikerer, at ved tilstedeværelse af en kraftig CYP3A4- og P-gp-hæmmer vil reduktion af pazopanibdosis til 400 mg én gang daglig hos størstedelen af patienterne resultere i en systemisk eksponering svarende til den, der er observeret efter administration af 800 mg pazopanib én gang daglig alene. Den systemiske eksponering af pazopanib kan dog hos nogle patienter være større end den, der er blevet observeret efter administration af 800 mg pazopanib alene.

Samtidig administration af pazopanib og andre kraftige hæmmere af CYP3A4-familien (f.eks. itraconazol, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) kan øge koncentrationen af pazopanib. Grapefrugtjuice indeholder en hæmmer af CYP3A4 og kan også øge plasmakoncentrationen af pazopanib.

Administration af 1.500 mg lapatinib (et substrat for og en svag hæmmer af CYP3A4- og P-gp samt en potent hæmmer af BCRP) sammen med 800 mg pazopanib resulterede i en ca. 50 % til 60 % stigning i middelværdien af henholdsvis $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} af pazopanib sammenlignet med administration af 800 mg pazopanib alene. Lapatinibs hæmning af P-gp og/eller BCRP bidrog sandsynligvis til den øgede pazopanib-eksponering.

Samtidig administration af pazopanib med en CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmer, f.eks. lapatinib, vil resultere i en stigning i plasmakoncentrationen af pazopanib. Samtidig administration med kraftige P-gp- eller BCRP-hæmmere kan også ændre eksponeringen for og fordelingen af pazopanib, herunder fordelingen i centralnervesystemet (CNS).

Samtidig brug af pazopanib og en kraftig CYP3A4-hæmmer bør undgås (se pkt. 4.4). Hvis der ikke findes et medicinsk acceptabelt alternativ til en kraftig CYP3A4-hæmmer, bør pazopanibdosis reduceres til 400 mg daglig ved samtidig administration. I sådanne tilfælde skal der være særlig opmærksomhed på bivirkninger, og yderligere dosisreduktion skal overvejes, hvis der observeres potentielt lægemiddelrelaterede bivirkninger.

Kombination med kraftige P-gp- eller BCRP-hæmmere bør undgås. Det anbefales i stedet, at kombinere pazopanib med lægemidler uden eller med minimal hæmning af P-gp eller BCRP.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-induktorer:

CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampin, kan nedsætte plasmakoncentrationen af pazopanib. Samtidig administration af pazopanib med potente P-gp- eller BCRP-induktorer kan ændre eksponeringen for og fordelingen af pazopanib, herunder i CNS. Det anbefales derfor i stedet at kombinere pazopanib med et lægemiddel som ikke eller kun minimalt medfører enzym- eller transporter-induktion.

Pazopanibs effekt på andre lægemidler

In vitro-forsøg med humane levermikrosomer viste, at pazopanib hæmmede CYP-enzymene 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1. En potentiel induktion af humant CYP3A4 blev vist *in vitro* i en human PXR-analyse. I kliniske farmakologistudier, hvor der blev administreret 800 mg pazopanib én gang daglig, er det vist, at pazopanib ikke har en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat) eller omeprazol (CYP2C19-substrat) hos patienter med cancer. Pazopanib resulterede i en ca. 30 % stigning i middelværdien af henholdsvis AUC og $C_{\max}$ af midazolam (CYP3A4-substrat). Endvidere sås stigninger på 33 % til 64 % i forholdet mellem koncentrationen af dextromethorphan og dextrophan i urinen efter oral administration af dextromethorphan (CYP2D6-substrat). Samtidig administration af 800 mg pazopanib én gang daglig og 80 mg/m² paclitaxel (CYP3A4- og CYP2C8-substrat) én gang ugentligt resulterede i en gennemsnitlig stigning på 25 % og 31 % i henholdsvis AUC og $C_{\max}$ af paclitaxel.

På basis af *in vitro* IC₅₀-værdier og *in vivo* $C_{\max}$ -værdier i plasma kan pazopanib-metabolitterne GSK1268992 og GSK1268997 bidrage til pazopanibs hæmmende effekt af BCRP. Endvidere kan en hæmning af BCRP og P-gp i mave-tarmkanalen af pazopanib ikke udelukkes. Pazopanib skal administreres med forsigtighed sammen med andre orale BCRP- og P-gp-substrater.

In vitro hæmmede pazopanib polypeptidet OATP1B1, der er en human, organisk anion-transporter. Det kan ikke udelukkes, at pazopanib vil påvirke farmakokinetikken af OATP1B1-substrater (f.eks. statiner, se ”Effekt ved samtidig brug af pazopanib og simvastatin” nedenfor).

Pazopanib hæmmer uridin-diphosphatglukuronosyl-transferase 1A1- (UGT1A1-) enzymet *in vitro*. Den aktive metabolit af irinotecan, SN-38, er substrat for OATP1B1 og UGT1A1. Administration af pazopanib 400 mg én gang daglig sammen med cetuximab 250 mg/m² og irinotecan 150 mg/m² resulterede i en ca. 20 % stigning i den systemiske eksponering for SN-38. Pazopanib kan have en større indvirkning på SN-38-fordelingen hos personer med UGT1A1*28-polymorfisme i forhold til personer med vild-type-allel. Dog var UGT1A1-genotypen ikke altid prædiktiv for pazopanibs indvirkning på SN-38-fordelingen. Der skal udvises forsigtighed, når pazopanib administreres sammen med UGT1A1-substrater.

Effekt ved samtidig brug af pazopanib og simvastatin

Samtidig brug af pazopanib og simvastatin øger forekomsten af et forhøjet ALAT-niveau. Resultater fra en meta-analyse af *pooled* data fra kliniske studier med pazopanib, viser et forhøjet ALAT-niveau > 3 gange den øvre normalgrænse hos 126 ud af 895 patienter (14 %), der ikke fik statiner, sammenlignet med hos 11 ud af 41 patienter (27 %), der samtidig fik simvastatin ($p = 0,038$). Hvis en patient, der samtidig får simvastatin, får forhøjet ALAT-niveau, skal doseringsvejledningen for pazopanib følges og simvastatin seponeres (se pkt. 4.4). Herudover bør samtidig administration af pazopanib og andre statiner ske med forsigtighed, da data er utilstrækkelige til at kunne afgøre påvirkningen af ALAT-niveauet. Det kan ikke udelukkes, at pazopanib vil påvirke farmakokinetikken af andre statiner (f.eks. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Fødevarers indvirkning på pazopanib

Administration af pazopanib sammen med måltider med et højt eller lavt fedtindhold resulterer i en ca. 2-folds stigning i henholdsvis AUC og $C_{\max}$. Derfor skal pazopanib administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Medicin, der øger gastrisk pH

Samtidig administration af pazopanib og esomeprazol nedsætter biotilgængeligheden af pazopanib med ca. 40 % (AUC og $C_{\max}$), og samtidig administration af pazopanib med medicin, der øger gastrisk pH, skal undgås. Hvis det er nødvendigt at anvende en protonpumpehæmmer (PPI), anbefales det, at pazopanib tages uden føde én gang daglig om aftenen samtidig med PPI'en. Hvis samtidig administration af en H_2 -receptorantagonist er nødvendig, skal pazopanib tages uden føde mindst 2 timer før eller mindst 10 timer efter dosis af H_2 -receptorantagonist. Pazopanib skal administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter administration af korttidsvirkende antacidum. Anbefalinger for samtidig administration af PPI'er og H_2 -receptorantagonister er baseret på fysiologiske overvejelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af pazopanib til gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet er påvist i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Pazopanib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pazopanib. Hvis pazopanib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med pazopanib, skal patienten have oplyst den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide under behandlingen med pazopanib.

Amning

Sikkerheden ved brug af pazopanib under amning er ikke påvist. Det er ukendt, om pazopanib udskilles i human mælk. Der findes ingen data fra dyreforsøg vedrørende udskillelse af pazopanib i mælk hos dyr. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med pazopanib.

Fertilitet

Dyreforsøg tyder på, at fertiliteten hos mænd og kvinder kan påvirkes af behandling med pazopanib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ud fra pazopanibs farmakologi forudses ingen indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal tages højde for patientens kliniske status og pazopanibs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft samt motoriske eller kognitive færdigheder. Patienter skal undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig svimle, trætte eller svage.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Samlede data fra det centrale RCC-studie (VEG105192, n = 290), det forlængede studie (VEG107769, n = 71), det understøttende fase II-studie (VEG102616, n = 225) og det randomiserede, ublindede, parallelgruppe fase III non-inferioritets studie (VEG108844, n = 557) blev vurderet i den overordnede evaluering af sikkerheden ved og tolerancen over for pazopanib (i alt n = 1149) hos forsøgspersoner med RCC (se pkt. 5.1).

Samlede data fra det pivotale STS-studie (VEG110727, n = 369) og det understøttende fase II-studie (VEG20002, n = 142) blev vurderet i den overordnede evaluering af sikkerhed og tolerabilitet af pazopanib (i alt n = 382) hos forsøgspersoner med STS (se pkt. 5.1).

De vigtigste alvorlige bivirkninger identificeret i RCC- eller STS-studierne var transitorisk iskæmisk attack, iskæmisk apopleksi, myokardieiskæmi, myokardieinfarkt og cerebralt infarkt, kardiell dysfunktion, gastrointestinale perforationer og fistler, QT-forlængelse samt pulmonal, gastrointestinal og cerebral blødning. Alle bivirkninger sås hos < 1 % af de behandlede patienter. Andre alvorlige bivirkninger identificeret i STS-studierne omfatter venøse tromboemboliske bivirkninger, påvirkning af funktionen af venstre ventrikel og pneumothorax.

Letale bivirkninger, der blev anset for muligvis at være relateret til pazopanib, inkluderede gastrointestinal blødning, pulmonal blødning/hæmoptyse, abnorm leverfunktion, intestinal perforation og iskæmisk apopleksi.

De mest almindelige bivirkninger (forekom hos mindst 10 % af patienterne) i RCC- og STS-studierne omfattede: diarré, ændringer i hårfarve, hypopigmentering af huden, eksfoliativt udslæt, hypertension, kvalme, hovedpine, træthed, nedsat appetit, opkastning, dysgeusi, stomatitis, vægttab, smerte samt forhøjet ALAT- og ASAT-niveauer.

Alle typer af behandlingsrelaterede bivirkninger, som er rapporteret hos RCC- og STS-forsøgspersoner eller i perioden efter markedsføring, er anført nedenfor efter systemorganklasse, hyppighed og sværhedsgrad i henhold til MedDRA. Der er benyttet følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen:

Meget almindelig	≥ 1/10
Almindelig	≥ 1/100 til < 1/10
Ikke almindelig	≥ 1/1000 til < 1/100
Sjælden	≥ 1/10.000 til < 1/1000
Meget sjælden	< 1/10.000
Ikke kendt	(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Kategorierne er tildelt på basis af absolutte hyppigheder fra data fra de kliniske studier. Sikkerheds- og tolerabilitetsdata rapporteret efter markedsføring fra alle kliniske studier med pazopanib og fra spontane rapporter er også undersøgt. Inden for hver systemorganklasse er bivirkninger med den samme hyppighed opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i RCC-studier (n = 1149) eller i perioden efter markedsføring

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Infektioner (med eller uden neutropeni)†	not known	not known	not known
	Ikke almindelig	Gingivitis	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypper)	Almindelig	Tumor smerte	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Blod og lymfesystem	Almindelig	Trombocytopeni	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Almindelig	Neutropeni	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Almindelig	Leukopeni	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit ^c	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Almindelig	Hypofosfatæmi	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dehydrering	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Hypomagnesæmi	10 (< 1 %)	0	0
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnløshed	30 (3 %)	0	0
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Meget almindelig	Hovedpine	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Almindelig	Svimmelhed	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Letargi	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Paræstesi	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Perifer sensorisk neuropati	17 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hypæstesi	8 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Transitorisk iskæmisk attak	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Somnolens	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke	Apopleksi	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig				
	Ikke almindelig	Iskæmisk apopleksi	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Øjne	Almindelig	Slørret syn	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Misfarvning af øjenvipper	4 (< 1 %)	0	0
Hjerte	Ikke almindelig	Bradykardi	6 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Kardiel dysfunktion ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Myokardieliskæmi	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Hedeture	16 (1 %)	0	0
	Almindelig	Venøse tromboemboliske bivirkninger ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Almindelig	Rødmen	12 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hypertensiv krise	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Blødning	1 (< 1 %)	0	0
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dysfoni	48 (4 %)	0	0
	Almindelig	Dyspnø	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Hæmoptyse	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Næseflåd	8 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Pulmonal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
Mave-tarm- kanalen	Meget almindelig	Diarré	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Meget almindelig	Kvalme	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Meget almindelig	Opkastning	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Meget almindelig	Abdominalsmerter ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Almindelig	Stomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dyspepsi	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Flatulens	43 (4 %)	0	0

Systemorgan- klasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Almindelig	Udspilet abdomen	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Sår i munden	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Tør mund	27 (2 %)	0	0
	Ikke almindelig	Pankreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Rektal blødning	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Blodig afføring	6 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Melæna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Hyppig afføring	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Anal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Tyktarmsperforation	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Blødning i munden	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning i den øvre del af mave- tarmkanalen	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Enterokutane fistler	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hæmatemese	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning fra hæmorider	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Perforation af ileum	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Øsofagal blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Retroperitoneal blødning	1 (< 1 %)	0	0
Lever og galdeveje	Almindelig	Hyperbilirubinæmi	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Abnorm leverfunktion	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Almindelig	Hepatotoksicitet	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Gulsot	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Lægemedelinduceret skade på leveren	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Leversvigt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Ændring i hårfarve	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Meget almindelig	Palmar-plantar erytrodysæstesi (PPE) (hånd-fod-syndrom)	206 (18 %)	39 (3 %)	0
	Meget almindelig	Alopeci	130 (11 %)	0	0
	Meget almindelig	Udslæt	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Hypopigmentering af huden	52 (5 %)	0	0
	Almindelig	Tør hud	50 (4 %)	0	0
	Almindelig	Pruritus	29 (3 %)	0	0
	Almindelig	Erytem	25 (2 %)	0	0
	Almindelig	Depigmentering af huden	20 (2 %)	0	0
	Almindelig	Hyperhidrose	17 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Sygdom i neglene	11 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hudeksfoliation	10 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Lysfølsomheds- reaktion	7 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Erytematøst udslæt	6 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hudlidelse	5 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Makuløst udslæt	4 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Kløende udslæt	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Vesikulært udslæt	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Generaliseret pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Generaliseret udslæt	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Papuløst udslæt	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Plantart erytem	1 (< 1 %)	0	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Almindelig	Myalgi	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Muskelspasmer	25 (2 %)	0	0
	Ikke almindelig	Muskuloskeletale Smerter	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Nyrer og urinveje	Almindelig	Proteinuri	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Ikke almindelig	Blødning i urinvejene	1 (< 1 %)	0	0

Systemorgan- klasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Det reproduktive system og mammar	Ikke almindelig	Menorrhagi	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Vaginal blødning	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Metrorrhagi	1 (< 1 %)	0	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Meget almindelig	Træthed	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Slimhinde- inflammation	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Almindelig	Asteni	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Ødem ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Smerter i brystet	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Kulderystelser	4 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Slimhindepåvirkning	1 (< 1 %)	0	0
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet ALAT-niveau	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Meget almindelig	Forhøjet ASAT-niveau	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Almindelig	Vægttab	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet bilirubin- niveau i blodet	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Forhøjet kreatinin- niveau i blodet	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet lipase-niveau	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Almindelig	Fald i antallet af hvide blodlegemer ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet	36 (3 %)	0	0
	Almindelig	Forhøjet amylase- niveau i blodet	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet gamma- glutamyltransferase- niveau	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Almindelig	Forhøjet blodtryk	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet urin-stof- niveau i blodet	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Abnorme resultater af leverfunktionsprøve	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Forhøjet leverenzym- niveau	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Fald i glucose-niveau i blodet	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke	QT-forlængelse	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig				
	Ikke almindelig	Forhøjet aminotransferase- niveau	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Abnorme resultater af thyroidea- funktionsprøve	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Forhøjet diastolisk blodtryk	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Forhøjet systolisk blodtryk	1 (< 1 %)	0	0

† Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i perioden efter markedsføring (spontane *case reports* og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib)

Følgende begreber er blevet kombineret:

^a Abdominalsmerter og smerter i den øvre og nedre del af abdomen

^b Ødem, perifert ødem, øjenødem, lokaliseret ødem og ansigtsødem

^c Dysgeusi, ageusi og hypogeusi

^d Fald i antallet af hvide blodlegemer, fald i neutrofil- og leukocytallet

^e Nedsat appetit og anoreksi

^f Kardiel dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopati

^g Venøs tromboembolisk bivirkning, dyb venetrombose, lungeemboli og trombose

Tabel 2: Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i STS-studier (n = 382)

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Gingivitis	4 (1 %)	0	0
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Meget almindelig	Tumorsmerte	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Blod og lymfesystem^f	Meget almindelig	Leukopeni	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Meget almindelig	Trombocytopeni	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Meget almindelig	Neutropeni	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Sjælden	Trombotisk mikro- angiopati (inkl. trombotisk trombo- cytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom) †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme	18 (5 %)	0	0
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit	108 (28 %)	12 (3 %)	0

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Meget almindelig	Hyperalbuminæmi ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dehydrering	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Ikke almindelig	Hypomagnesiæmi	1 (< 1 %)	0	0
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnmangel	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi	79 (21 %)	0	0
	Meget almindelig	Hovedpine	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Perifer sensorisk neuropati	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Svimmelhed	15 (4 %)	0	0
	Ikke almindelig	Døsighed	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Paræstesi	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Cerebralt infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Øjne	Almindelig	Sløret syn	15 (4 %)	0	0
Hjerte	Almindelig	Kardiel dysfunktion ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Venstre ventrikel dysfunktion	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Bradykardi	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt	1 (< 1 %)	0	0
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Almindelig	Venøs tromboembolisk bivirkning ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Almindelig	Hedeture	12 (3 %)	0	0
	Almindelig	Rødmen	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
	Almindelig	Dysfoni	20 (5 %)	0	0
	Almindelig	Dyspnø	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Hoste	12 (3 %)	0	0
	Almindelig	Pneumothorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Hikke	4 (1 %)	0	0
	Almindelig	Pulmonal blødning	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Orofaryngeal smerte	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Bronkial blødning	2 (< 1 %)	0	0

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Ikke almindelig	Næseflåd	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hæmoptyse	1 (< 1 %)	0	0
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Diarré	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Meget almindelig	Kvalme	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Meget almindelig	Opkastning	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Meget almindelig	Abdominalsmerter ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Meget almindelig	Stomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Udspilet abdomen	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Almindelig	Mundtørhed	14 (4 %)	0	0
	Almindelig	Dyspepsi	12 (3 %)	0	0
	Almindelig	Blødning i munden	5 (1 %)	0	0
	Almindelig	Flatulens	5 (1 %)	0	0
	Almindelig	Anal blødning	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Rektal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Enterokutane fistler	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Gastrisk blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Melæna	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Øsofageal blødning	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Retroperitoneal blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning i den øvre del af mave-tarmkanalen	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Perforation af ileum	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Abnorm leverfunktion	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Ændring i hårfarve	93 (24 %)	0	0
	Meget almindelig	Hypopigmentering af huden	80 (21 %)	0	0

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Meget almindelig	Eksfoliativt udslæt	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Alopeci	30 (8 %)	0	0
	Almindelig	Hudlidelse ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Almindelig	Tør hud	21 (5 %)	0	0
	Almindelig	Hyperhidrose	18 (5 %)	0	0
	Almindelig	Sygdom i neglene	13 (3 %)	0	0
	Almindelig	Pruritus	11 (3 %)	0	0
	Almindelig	Erytem	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hudulceration	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Udslæt	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Papuløst udslæt	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Lysfølsomhedsreaktion	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Palmopantar erytrodysestesisyndrom (hånd-fod-syndrom)	2 (< 1 %)	0	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskuloskeletale smerter	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Myalgi	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Muskelspasmer	8 (2 %)	0	0
	Ikke almindelig	Artralgi	2 (< 1 %)	0	0
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Proteinuri	2 (< 1 %)	0	0
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Vaginalblødning	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Menoragi	1 (< 1 %)	0	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Ødem ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Smerter i brystet	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Almindelig	Kulderystelser	10 (3 %)	0	0
	Ikke almindelig	Slimhindeinflammation ^c	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Asteni	1 (< 1 %)	0	0
Undersøgelser^h	Meget almindelig	Vægttab	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Almindelig	Unormalt udseende ved undersøgelse af øre, næse og hals ^c	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet ALAT	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Almindelig	Unormalt blodkolesterol	6 (2 %)	0	0
	Almindelig	Forhøjet ASAT	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Almindelig	Forhøjet gammaglutamyl-transferase	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	ASAT	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Ikke almindelig	ALAT	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Nedsat trombocytal	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	QT-forlængelse	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Følgende begreber er blevet kombineret:

^a Abdominalsmerter, smerter i den øvre del af abdomen og gastrointestinale smerter

^b Ødem, perifert ødem og øjenlågsødem

^c Størstedelen af disse tilfælde var palmoplantar erytrodysestesi-syndrom

^d Venøs tromboembolisk bivirkning – inkluderer dyb venetrombose, lungeemboli og trombose-termer

^e Størstedelen af disse tilfælde beskriver mucositis

^f Hyppigheden er baseret på laboratorietabel-værdier VEG110727 (n=240). Disse blev sjældnere rapporteret som bivirkninger af investigatorene, end laboratorietabel-værdierne giver udtryk for.

^g Kardiell dysfunktion – inkluderer venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopati

^h Hyppigheden er baseret på bivirkninger indberettet af investigatorene. Investigatorerne indberettede sjældnere unormale laboratorieværdier som en bivirkning, end laboratorieværdi-tabellerne giver udtryk for.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læge og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen:

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

Pazopanib er blevet undersøgt i doser på op til 2.000 mg i kliniske studier, uden at der er observeret dosisbegrænsende toksicitet.

Der findes ingen specifik antidot, som kan anvendes i tilfælde af overdosering med pazopanib. Behandling af overdosering er alene understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01XE11

Virkningsmekanisme

Pazopanib er en potent multi-target tyrosinkinasehæmmer (TKI), der administreres oralt. Pazopanib hæmmer følgende receptorer: VEGF-receptorer (VEGFR)-1, -2 og -3, trombocytale vækstfaktor-receptorer (PDGFR)- α og - β , og stamcellefaktor-receptorer (c-Kit) med IC_{50} -værdier på henholdsvis 10, 30, 47, 71, 84 og 74 nM. I prækliniske forsøg hæmmede pazopanib på dosisafhængig vis den ligandinducerede autofosforylering af receptorerne VEGFR-2, c-Kit og PDGFR- β i celler. *In vivo* hæmmede pazopanib VEGF-induceret fosforylering af VEGFR-2 i muselunger, angiogenese i forskellige dyremodeller og vækst af flere humane tumor xenografter hos mus.

Kliniske studier

Renalcellekarcinom (RCC)

Sikkerheden ved og effekten af pazopanib ved RCC er evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. Patienter (n = 435) med lokal avanceret og/eller metastatisk RCC blev randomiseret til at få 800 mg pazopanib én gang daglig eller placebo. Det primære formål med studiet var at evaluere og sammenligne den progressionsfrie overlevelse (PFS) i de to behandlingsarme. Det sekundære endepunkt var den samlede overlevelse (OS). Endvidere var ønsket at evaluere den samlede responsrate og responsvarigheden.

Ud af de i alt 435 patienter i studiet, var 233 af patienterne ikke tidligere behandlet (behandlingsnaive), og 202 af patienterne var tidligere behandlet med cytokiner (IL-2- eller $INF\alpha$ -baseret behandling). Patienternes performancestatus (ECOG) var ens i pazopanib-gruppen og i placebo-gruppen (ECOG 0: 42 % i forhold til 41 %, ECOG 1: 58 % i forhold til 59 %). Størstedelen af patienterne havde enten gunstige (39 %) eller intermediære (54 %) MSKCC- (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer-prognostiske faktorer. Alle patienter havde en *clear celle*-histologi eller en overvejende *clear celle*-histologi. Hos ca. halvdelen af patienterne fandtes organinvolvering i tre eller flere organer, primært i form af spredning til lungerne (74 %) og/eller til lymfeknuderne (54 %).

Hver behandlingsarm omfattede samme antal behandlingsnaive patienter som patienter, der tidligere var behandlet med cytokiner (53 % og 47 % i pazopanib-armen, 54 % og 46 % i placebo-armen). I sub-gruppen af cytokin-behandlede patienter, havde størstedelen (75 %) fået interferon-baseret behandling.

Lige mange patienter i hver behandlingsarm havde tidligere gennemgået nefrektomi (hhv. 89 % og 88 % i pazopanib- og placebo-armen) og/eller strålebehandling (hhv. 22 % og 15 % i pazopanib- og placebo-armen).

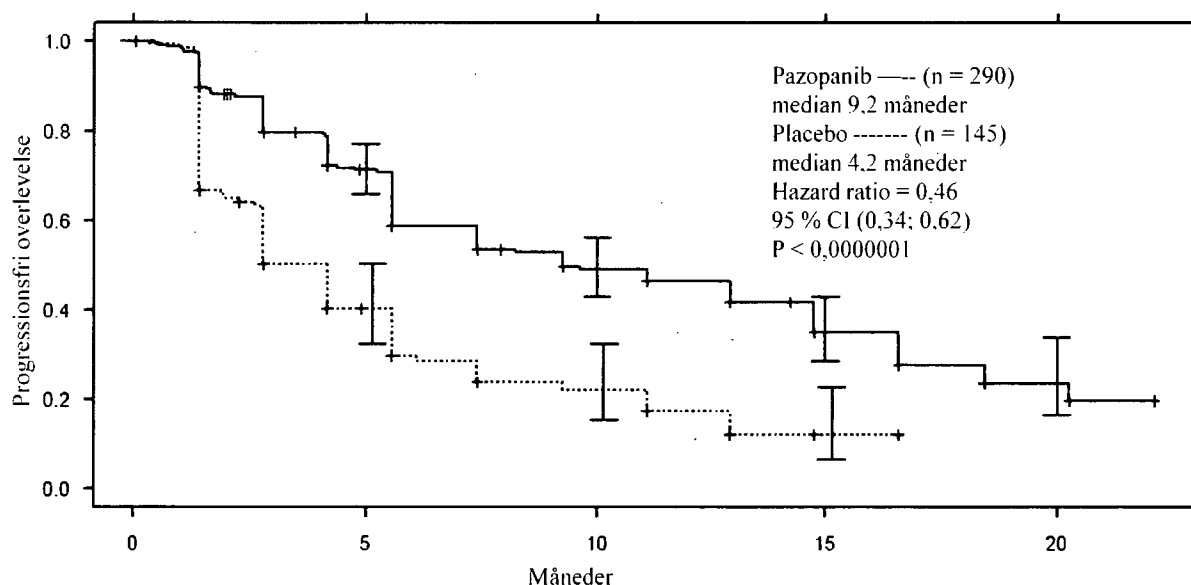
Den primære analyse af det primære endepunkt, PFS, er baseret på en sygdomsvurdering ved en uafhængig radiologisk gennemgang af hele patientpopulationen (både behandlingsnaive og cytokin-behandlede patienter).

Tabel 3: Samlede effektresultater fra RCC bedømt ved uafhængig vurdering (VEG105192)

Endepunkter/forsøgspopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95 % konfidensinterval)	P-værdi (én-sidet)
PFS				
Samlet* ITT	n = 290	n = 145		
Median (måneder)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,0000001
Responstrate	n = 290	n = 145		
% (95 % konfidensinterval)	30 (25,1-35,6)	3 (0,5-6,4)	—	< 0,001

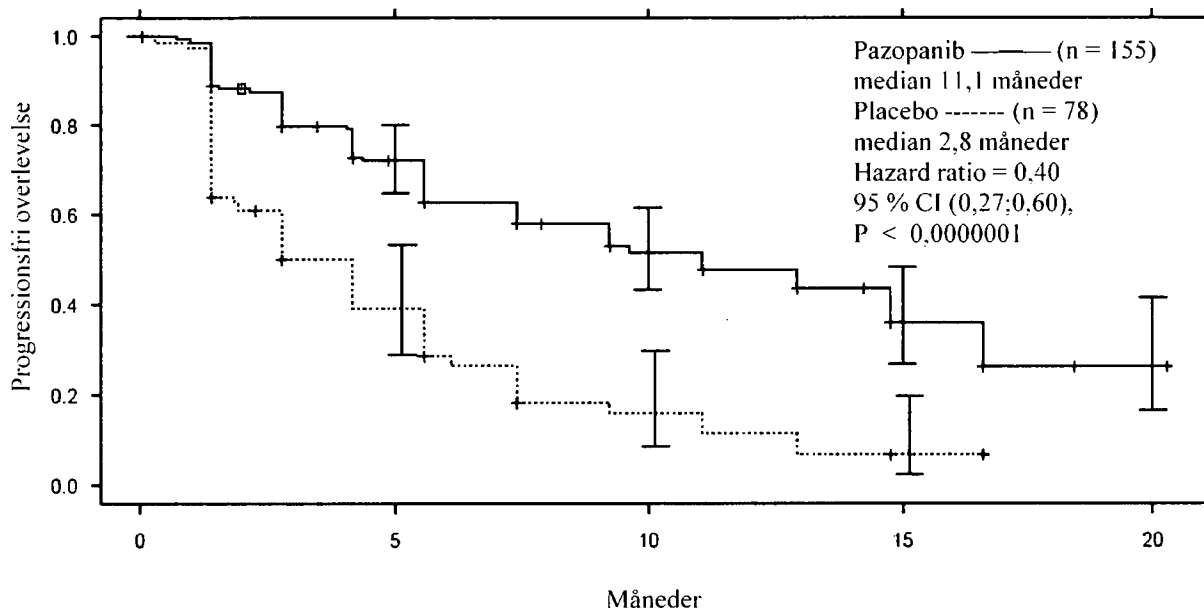
HR = Hazard ratio, ITT = Intent to treat, PFS = Progressionsfri overlevelse. * – Behandlingsnaiv og cytokin-behandlet population.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfri overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den samlede patientpopulation (behandlingsnaiv population og cytokin-behandlet population) (VEG105192)



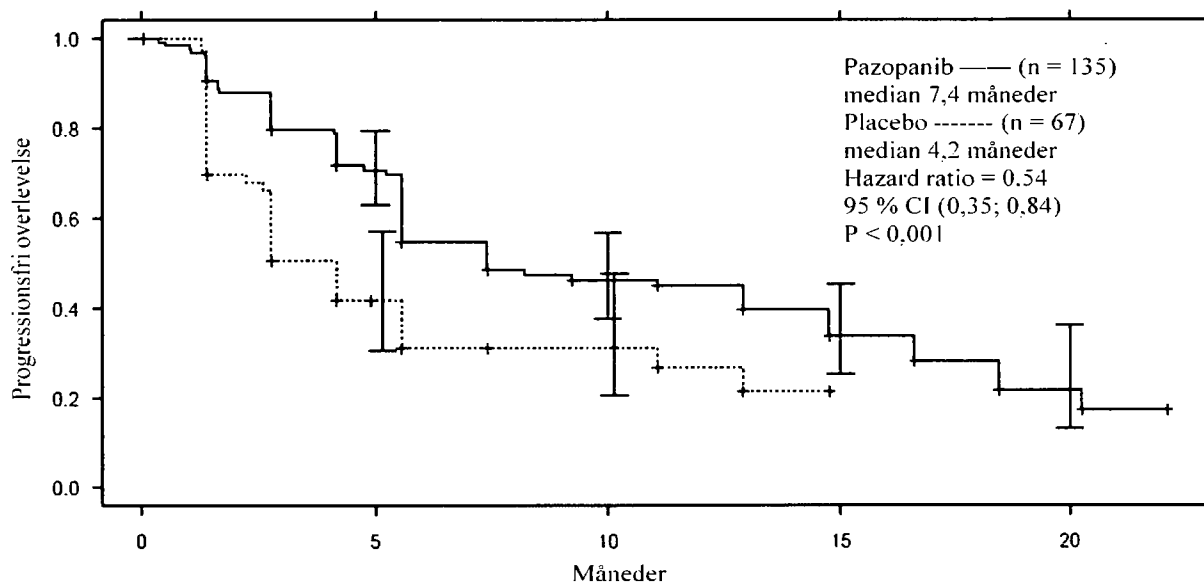
X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 290), median 9,2 måneder; Placebo - - - (n = 145), median 4,2 måneder; Hazard ratio = 0,46; 95 % konfidensinterval (0,34-0,62), P < 0,0000001

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfrie overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den behandlingsnaive patientpopulation (VEG105192)



X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 155), median 11,1 måneder; Placebo ---- (n = 78), median 2,8 måneder; Hazard ratio = 0,40; 95 % konfidensinterval (0,27-0,60), P < 0,0000001

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfrie overlevelse bedømt ved en uafhængig



vurdering af den cytokin-behandlede patientpopulation (VEG105192)

X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 135), median 7,4 måneder; Placebo ---- (n = 67), median 4,2 måneder; Hazard ratio = 0,54; 95 % konfidensinterval (0,35-0,84), P < 0,001

For de patienter, der responderede på behandlingen, var mediantiden til respons 11,9 uger, og medianvarigheden af respons var 58,7 uger bedømt ved en uafhængig gennemgang (VEG105192).

Ved den protokolbestemte endelige analyse af den samlede overlevelse (OS) var den mediane OS 22,9 måneder for patienter, der var randomiseret til pazopanib-armen, og 20,5 måneder for patienter i placebo-armen [HR = 0,91 (95 % konfidensinterval: 0,71-1,16; p = 0,224)]. OS-resultaterne kan være *biased*, idet 54 % af patienterne i placebo-armen fik pazopanib efter sygdomsprogression som en del af forlængelsesstudiet. 66 % af patienterne i placebo-armen fik behandling efter studiet sluttede sammenlignet med 30 % af patienterne i pazopanib-armen.

Der blev ikke observeret nogen statistisk forskel mellem behandlingsgrupperne i forbindelse med vurderingen af livskvaliteten (Global Quality of Life), vurderet ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og EuroQoL EQ-5D.

I et fase II-studie, der omfattede 225 patienter med lokalt tilbagefald eller metastatisk *clear celle* renalcellekarcinom, var den objektive responsrate 35 %. Medianvarigheden af respons var 68 uger bedømt ved en uafhængig gennemgang. Median PFS var 11,9 måneder.

Sikkerhed, effekt og livskvalitet med pazopanib blev målt over for sunitinib i et randomiseret, ublindet, parallelgruppe fase III non-inferioritets studie (VEG108844).

I VEG108844 blev patienter (n = 1110) med lokalt avanceret og/eller metastatisk RCC, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling, randomiseret til enten pazopanib 800 mg én gang daglig kontinuert eller sunitinib 50 mg én gang daglig i en 6-ugers cyklus med 4 uger med behandling efterfulgt af 2 uger uden behandling.

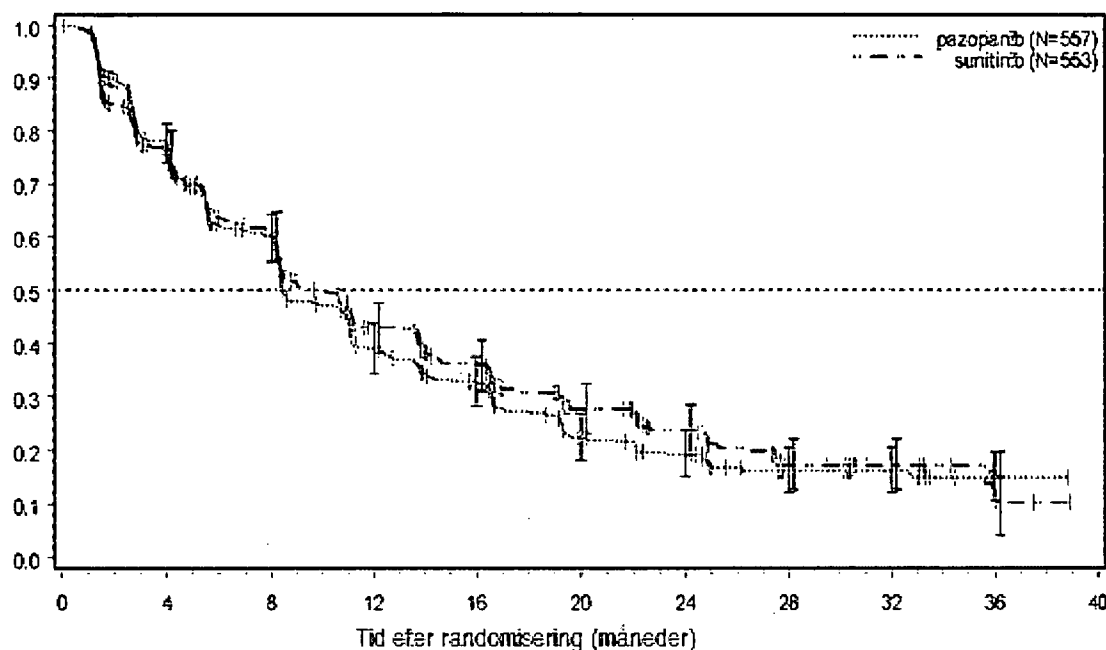
Det primære mål med dette studie var at evaluere og sammenligne PFS hos patienter behandlet med pazopanib i forhold til patienter behandlet med sunitinib. Demografiske karakteristika var ens for begge behandlingsarme. Sygdomskaraktistika ved initial diagnose og ved screening blev balanceret mellem de to behandlingsarme med størstedelen af patienterne havende en *clear-celle*-histologi og stadie IV sygdom. VEG108844 opnåede det primære endepunkt med hensyn til PFS og demonstrerede at pazopanib var non-inferior i forhold til sunitinib, idet det øvre bånd af 95 % konfidensintervallet for hazard ratio var mindre end den protokol specificerede non-inferioritets margin på 1,25. Samlede effektresultater er vist i tabel 4.

Table 4: Samlede effektresultater (VEG108844)

Endepunkt	Pazopanib n = 557	Sunitinib n = 553	HR (95 % konfidensinterval)
PFS			
Samlet			
Median (måneder) (95 % konfidensinterval)	8,4 (8,3-10,9)	9,5 (8,3-11,0)	1,047 (0,898-1,220)
Samlet overlevelse			
Median (måneder) (95 % konfidensinterval)	28,4 (26,2-35,6)	29,3 (25,3-32,5)	0,908 ^a (0,762-1,082)

HR = Hazard Ratio; PFS = Progressionsfri overlevelse; ^a P-værdi = 0,275 (2-sidet).

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer progressionsfri overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den samlede patientpopulation (VEG108844)



Undergruppeanalyser af PFS blev udført for 20 demografiske og prognostiske faktorer. 95 % konfidensintervallet inkluderede en hazard ratio på 1 for alle undergrupperne. I de tre mindste af disse 20 undergrupper oversteg hazard ratioens punktestimat 1,25; dvs. hos personer uden tidligere nefrektomi ($n = 186$, $HR = 1,403$, 95 % konfidensinterval (0,995-2,061)), med *baseline* LDH $> 1,5 \times \text{ULN}$ ($n = 68$, $HR = 1,72$, 95 % konfidensinterval (0,943-3,139)), og MSKCC: lav risiko ($n = 119$, $HR = 1,472$, 95 % konfidensinterval (0,937-2,313)).

Bløddelssarkom (STS)

Pazopanib's sikkerhed og virkning ved STS blev undersøgt i et pivotalt fase III randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret multicenterstudie (VEG 110727). I alt 369 patienter med avanceret STS blev randomiseret til at få pazopanib 800 mg én gang daglig eller placebo.

Det er vigtigt at pointere, at kun patienter med udvalgte histologiske undertyper af STS fik lov til at deltage i studiet. Derfor kan pazopanib's virkning og sikkerhed kun betragtes fastsat for disse undertyper af STS, og behandling med pazopanib bør begrænses til sådanne STS-undertyper.

Følgende tumortyper var inkluderet:

Fibroplastisk (modent fibrosarkom, myksofibrosarkom, skleroserende epiteloïd fibrosarkom, maligne solitære fibrøse tumorer), såkaldt fibrohistiocytiske (pleomorfisk malignt fibrøst histiocytom [MFH], gigantcelle MFH, inflammatorisk MFH), leiomyosarkom, maligne glomus-tumorer, tværstribet muskulatur (pleomorf og alveolært rhabdomyosarkom), vaskulær (epiteloïd hæmangioendoteliom, angiosarkom), uvis differentiering (synovial, epiteloïd, alveolært bløddels, *clear cell*, desmoplastisk *small round cell*, ekstra-renal rhabdoid, malignt mesenkymom, PECOM, intimal sarkom) undtagen kondrosarkom, Ewing-tumorer / primitive neuroektodermale tumorer (PNET), maligne perifere nerveskede-tumorer, udifferentieret bløddelssarkom ikke specificeret andetsteds (NOS) og andre sarkomtyper (ikke angivet som uegnede).

Følgende tumortyper var ikke inkluderet:

Adipocytisk sarkom (alle undertyper), alle rhabdomyosarkomer, som ikke var alveolære eller pleomorfe, kondrosarkom, osteosarkom, Ewing tumorer/PNET, GIST, dermatofibrosarkoma protuberans, inflammatorisk myofibroblastisk sarkom, malignt mesoteliom og blandede mesodermale uterustumorer.

Bemærk, patienter med adipocytisk sarkom blev ekskluderet fra det pivotale fase III-studie, da aktiviteten af pazopanib (PFS ved uge 12) ved adipocytiske sarkomer i et indledende fase II-studie (VEG20002) ikke opfyldte den forudbestemte rate til at tillade videre klinisk afprøvning.

Andre hovedkvalifikationskriterier for VEG110727-studiet var: histologisk bevis på malignt STS af høj eller mellem grad og sygdomsprogression inden for 6 måneder med behandling for metastatisk sygdom eller tilbagefald inden for 12 måneder med (neo-)/adjuverende behandling.

Otteoghalvfems procent (98 %) af forsøgspersonerne havde tidligere fået doxorubicin, 70 % havde tidligere fået ifosfamid, og 65 % havde tidligere fået mindst tre eller flere kemoterapeutiske midler inden indskrivning i studiet.

Patienterne blev stratificeret i forhold til WHO's performancestatus (WHO PS) (0 eller 1) ved *baseline* og antal tidligere linjer af systemisk behandling for avanceret sygdom (0 eller 1 vs 2+). I hver behandlingsgruppe var der en lidt større procentdel af forsøgspersoner med 2+ linjer af tidligere systemisk behandling mod avanceret sygdom (58 % og 55 % i henholdsvis placebo- og pazopanib-armen) sammenlignet med 0 og 1 linjer af tidligere systemisk behandling (42 % og 45 % i henholdsvis placebo- og pazopanib-armen). Medianvarigheden for opfølgning på forsøgspersonerne (defineret som datoen for randomisering til datoen for sidste kontakt eller død) var ens i de to arme (9,36 måneder for placebo [interval 0,69 til 23,0 måneder] og 10,04 måneder for pazopanib [interval 0,2 til 24,3 måneder]).

Studiets primære mål var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på uafhængig radiologisk vurdering; de sekundære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), samlet responsrate og responsvarighed.

Table 5: Samlede effektresultater for STS bedømt ved uafhængig vurdering (VEG110727)

Endepunkter / studiepopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95% konfidensinterval)	P-værdi (to-sidet)
PFS				
Overordnet ITT	n = 246	n = 123		
Median (uger)	20,0	7,0	0,35 (0,26-0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom	n = 109	n = 49		
Median (uger)	20,1	8,1	0,37 (0,23-0,60)	< 0,001
Undertyper af synovialsarkom	n = 25	n = 13		
Median (uger)	17,9	4,1	0,43 (0,19-0,98)	0,005
'Andre' undertyper af STS	n = 112	n = 61		
Median (uger)	20,1	4,3	0,39 (0,25-0,60)	< 0,001
OS				
Overordnet ITT	n = 246	n = 123		
Median (måneder)	12,6	10,7	0,87 (0,67-1,12)	0,256

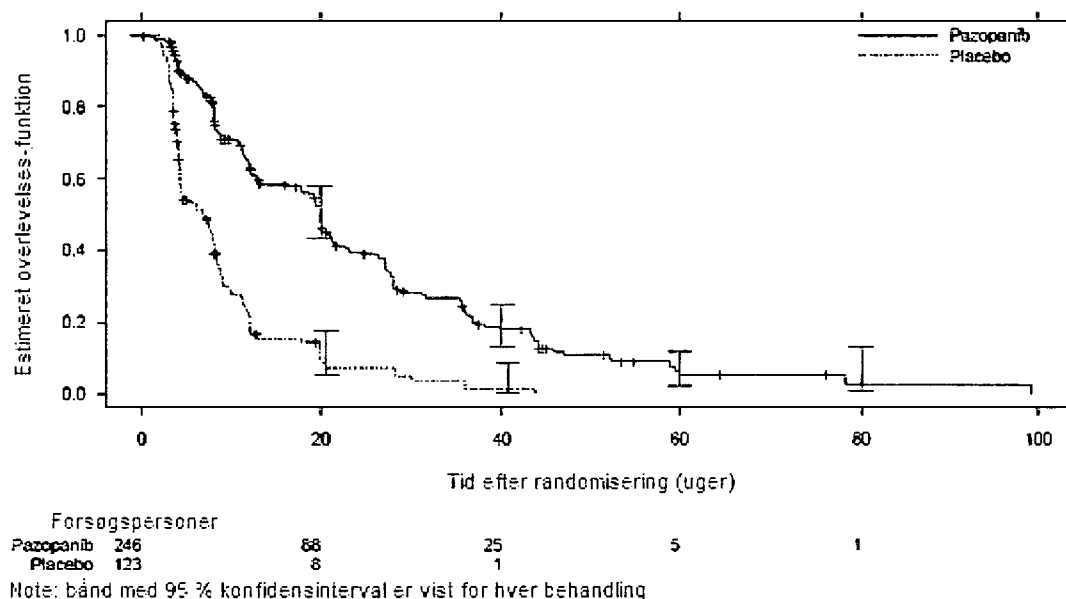
Leiomyosarkom*	n = 109	n = 49		
Median (måned)	16,7	14,1	0,84 (0,56-1,26)	0,363
Undertyper af synovialsarkom*	n = 25	n = 13		
Median (måned)	8,7	21,6	1,62 (0,79-3,33)	0,115
'Andre' undertyper af STS*	n = 112	n = 61		
Median (måned)	10,3	9,5	0,84 (0,59-1,21)	0,325
Responstrate (CR+PR)				
% (95 % konfidensinterval)	4 (2,3-7,9)	0 (0,0-3,0)		
Responstid (uger)				
Median (uger) (95 % konfidensinterval)	38,9 (16,7-40,0)			

HR = Hazard ratio; ITT = Intent to treat; PFS = Progressionsfri overlevelse; CR = Komplet respons; PR = Delvist respons; OS = Samlet overlevelse

*Samlet overlevelse ved de respektive histologiske STS-undertyper (leiomyosarkom, synovialsarkom og "andre" STS) skal tolkes med forsigtighed på grund af det lille antal forsøgspersoner og det store konfidensinterval.

En tilsvarende forbedring i PFS, baseret på investigators vurdering, blev observeret i pazopanib-armen sammenlignet med placebo-armen (i den totale ITT-population HR: 0,39; 95 % konfidensinterval, 0,30 til 0,52, $p < 0,001$).

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer progressionsfri overlevelse ved STS bedømt ved en uafhængig vurdering af den samlede patientpopulation (VEG110727)



Der blev ikke set en signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme i den sidste OS-analyse, udført efter 76 % (280/369) af hændelserne var forekommet (HR 0,87, 95 % konfidensinterval 0,67-1,12, $p = 0,256$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Votrient hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af nyre- og nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, *clear cell* sarkom, mesoblastisk nefrom, medullært nyrekarcinom og rabdoid nyretumor).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne fra studier med Votrient hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved rabdomyosarkom, non-rabdomyosarkom bløddelssarkom og familien af Ewing sarkomer. Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis af pazopanib på 800 mg til patienter med solide tumorer blev der opnået en maksimal plasmakonzentration ($C_{\max}$) på ca. 19 ± 13 µg/ml efter en mediantid på 3,5 timer (i intervallet 1,0-11,9 timer) og en $AUC_{0-\infty}$ -værdi på ca. 650 ± 500 µg time/ml. Daglig dosering resulterer i en øgning af AUC_{0-T} på 1,23 til 4 gange.

Der var ingen konsistent øgning af AUC eller $C_{\max}$ ved administration af doser på over 800 mg pazopanib.

Den systemiske pazopanib-eksponering stiger, når pazopanib administreres sammen med mad. Administration af pazopanib sammen med måltider med et højt eller lavt fedtindhold resulterer i en 2-folds stigning i AUC og $C_{\max}$. Derfor skal pazopanib administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid (se pkt. 4.2).

Administration af en knust 400 mg pazopanib-tablet øgede $AUC_{(0-72)}$ med 46 %, resulterede i en 2-folds stigning i $C_{\max}$ og nedsatte $t_{\max}$ med ca. 2 timer sammenlignet med administration af en hel tablet. Disse resultater tyder på, at biotilgængeligheden af pazopanib, og hastigheden af den orale absorption af pazopanib, øges ved administration af en knust tablet sammenlignet med administration af en hel tablet (se pkt. 4.2).

Fordeling

Binding af pazopanib til humant plasmaprotein *in vivo* var over 99 %, og der var ingen koncentrationsafhængighed i intervallet 10-100 µg/ml. *In vitro*-forsøg tyder på, at pazopanib er et P-gp-substrat og et BCRP-substrat.

Biotransformation

Resultater fra *in vitro*-forsøg viste, at metabolismen af pazopanib primært medieres af CYP3A4, mens CYP1A2 og CYP2C8 spiller en mindre rolle. Pazopanibs fire hovedmetabolitter bidrager kun til 6 % af eksponeringen i plasma. Én af disse metabolitter hæmmer proliferation af VEGF-stimulerede, humane endotelceller i vena umbilicalis i samme grad som pazopanib, mens de andre er 10 til 20 gange mindre aktive. Derfor afhænger pazopanibs aktivitet primært af pazopanib-eksponeringen og ikke af metabolitterne.

Elimination

Pazopanib elimineres langsomt med en gennemsnitlig halveringstid på 30,9 timer efter administration af den anbefalede dosis på 800 mg. Pazopanib elimineres primært via fæces og < 4 % elimineres via nyrene.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion: Resultater tyder på, at mindre end 4 % af en oralt administreret dosis af pazopanib udskilles i urinen som pazopanib og metabolitter. Resultater fra en farmakokinetisk model af populationen (data fra forsøgspersoner med kreatininclearance i intervallet 30,8 ml/minut til 150 ml/minut ved udgangsniveauet) indikerede, at nedsat nyrefunktion sandsynligvis ikke har en klinisk relevant effekt på pazopanibs farmakokinetik. Der kræves ingen dosisjustering til patienter med en kreatininclearance på over 30 ml/minut. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter med en kreatininclearance på under 30 ml/minut, da der ikke er erfaring med anvendelse af pazopanib hos denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion:

Let:

Median steady-state pazopanib $C_{\max}$ og $AUC_{(0-24)}$ hos patienter med let afvigende leverparametre (defineret som enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet ALAT eller forhøjet bilirubin-niveau op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) efter administration af 800 mg pazopanib én gang daglig, svarede til medianen hos patienter med normal leverfunktion (se tabel 6). 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (se pkt. 4.2).

Moderat:

Den maksimalt tolererede pazopanibdosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som forhøjet bilirubin > 1,5-3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) var 200 mg én gang daglig. Medianværdier for steady-state $C_{\max}$ og $AUC_{(0-24)}$ efter administration af 200 mg pazopanib én gang daglig til patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 44 % og 39 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg én gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 6).

Baseret på sikkerheds- og tolerabilitetsdata anbefales det, at pazopanibdosis reduceres til 200 mg én gang daglig hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Svært:

Medianværdier for steady-state $C_{\max}$ og $AUC_{(0-24)}$ efter administration af 200 mg pazopanib én gang daglig til patienter med svært nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 18 % og 15 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg én gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 3). Baseret på den reducerede eksponering og begrænsede leverkapacitet anbefales pazopanib ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som total-bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2).

Tabel 6; Median steady-state farmakokinetik for pazopanib målt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Gruppe	Undersøgte dosis	$C_{\max}$ (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x time/ml)	Anbefalet dosis
Normal leverfunktion	800 mg x 1	52,0 (17,1 - 85,7)	888,2 (345,5 - 1482)	800 mg x 1
Let nedsat leverfunktion	800 mg x 1	33,5 (11,3 - 104,2)	774,2 (214,7 - 2034,4)	800 mg x 1
Moderat nedsat leverfunktion	200 mg x 1	22,2 (4,2 - 32,9)	256,8 (65,7 - 487,7)	200 mg x 1
Svært nedsat leverfunktion	200 mg x 1	9,4 (2,4 - 24,3)	130,6 (46,9 - 473,2)	Anbefales ikke

x 1 – Én gang daglig

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Pazopanib's prækliniske sikkerhedsprofil er bestemt hos mus, rotter, kaniner og aber. I forsøg med gentagne doser hos gnavere sås en sammenhæng mellem påvirkningen af forskellige væv (knogler, tænder, neglelejer, reproduktive organer, hæmatologiske væv, nyrer og pankreas) og farmakologien af VEGFR-hæmning og/eller afbrydelse af VEGF-signaler. De fleste påvirkninger sås ved et plasmaeksponeringsniveau, der er lavere end de klinisk observerede niveauer. Herudover blev observeret vægttab, diarré og/eller morbiditet, der enten var sekundære til lokale gastrointestinale påvirkninger, som følge af en høj lokal eksponering for lægemidlet i slimhinderne (aber) eller farmakologiske effekter (gnavere). Der blev set proliferative leverlæsioner (eosinofile foci og adenomer) hos hunmus ved eksponeringer på 2,5 gange den humane eksponering (baseret på AUC).

I juvenile toksicitetsstudier, hvor rotter i præ-afvænningsfasen fik pazopanib fra dag 9 til dag 14 efter fødslen, sås dødsfald og unormal organvækst/modning af nyrer, lunger, lever og hjerte ved en dosis på ca. 0,1 gang den kliniske eksponering, baseret på AUC hos voksne mennesker. Når rotter i post-afvænningsfasen fik pazopanib fra dag 21 til dag 62 efter fødslen, sås de samme toksikologiske fund som ved sammenlignelige eksponeringer hos voksne rotter.

Pædiatriske patienter har øget risiko for påvirkning af knogler og tænder i forhold til voksne, da disse forandringer, inklusive væksthæmning (kortere ekstremiteter), skrøbelige knogler og ændring af tænderne, sås hos ungroter ved ≥ 10 mg/kg/dag (svarende til ca. 0,1-0,2 gange den kliniske eksponering baseret på AUC hos voksne mennesker) (se pkt. 4.4).

Påvirkning af reproduktionsevnen og fertiliteten samt teratogene effekter

Pazopanib har vist sig at være embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringer på mere end 300 gange lavere end den humane eksponering (baseret på AUC). Pazopanib medførte nedsat fertilitet hos hunner, øget tab af pre- og post-implantation, tidlige resorptioner, embryoletalitet, nedsat føtal vægt og kardiovaskulære misdannelser. Hos gnavere er der også set et nedsat antal corpora lutea, flere cyster og ovarieatrofi. I et fertilitetsforsøg med hanrotter var der ingen påvirkning af parringen eller fertiliteten. Der blev dog observeret en nedsat vægt af testikler og bitestikler samt en nedsat spermproduktionsrate, spermotilitet og spermkoncentration i testiklerne og bitestiklerne ved eksponeringer på 0,3 gange den humane eksponering (baseret på AUC).

Genotoksicitet

I genotoksicitetsassays medførte pazopanib ingen genetiske skader ved testning (Ames-test, analyse af kromosomaberrationer i humane perifere lymfocytter og *in vivo* mikronukleus-assay hos rotter). Et syntetisk mellemprodukt i fremstillingen af pazopanib, der også er til stede i det færdige produkt i små mængder, var ikke mutagent i Ames-testen, men genotoksisk i lymfom-assayet hos mus og i mikronukleus-assayet hos mus *in vivo*.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført forsøg, hvor karcinogeniciteten af pazopanib er blevet undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K30)
Natriumstivelsesglycolat (type A)

Tabletovertræk

Hypromellose
Rød jernoxid (E 172)
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen, som indeholder enten 30 eller 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. juni 2010.

Dato for sidste forlængelse: 22. maj 2012.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg pazopanib (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Kapselformet, hvid, filmovertrukken tablet med GS UHL præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Renalcellekarcinom (RCC)

Votrient er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med avanceret renalcellekarcinom (RCC) og til RCC-patienter, som tidligere har fået cytokinbehandling for avanceret sygdom.

Bløddelssarkom (STS)

Votrient er indiceret til behandling af voksne patienter med udvalgte undertyper af avanceret bløddelssarkom (STS), der tidligere har fået kemoterapi for metastatisk sygdom eller haft progression inden for 12 måneder efter (neo-)adjuverende behandling.

Virkning og sikkerhed er kun fastslået for bestemte histologiske STS-tumor-undertyper (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandling med Motrient må kun indledes af en læge med erfaring i administration af lægemidler til behandling af cancer.

Dosering

Voksne

Den anbefalede pazopanibdosis til behandling af RCC eller STS er 800 mg én gang daglig.

Dosisjusteringer

Dosisjusteringer foretages i trin på 200 mg på basis af den individuelle tolerance. Dosis af pazopanib må ikke overskride 800 mg.

Pædiatrisk population

Pazopanib bør ikke anvendes til børn under 2 år på grund af sikkerhedsproblemer vedrørende organvækst og udvikling (se pkt. 4.4 og 5.3).

Pazopanibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 18 år er endnu ikke klarlagt (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data.

Ældre

Der foreligger begrænsede data om brugen af pazopanib til patienter på 65 år og derover. I RCC-studier med pazopanib sås ingen klinisk signifikant forskel i sikkerheden ved pazopanib mellem forsøgspersoner i alderen 65 år og derover sammenlignet med yngre forsøgspersoner. Med den nuværende kliniske erfaring er der ikke set forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre patienter har en større følsomhed.

Nedsat nyrefunktion

Det er usandsynligt, at nedsat nyrefunktion påvirker pazopanibs farmakokinetik i klinisk relevant grad, da den renale udskillelse af pazopanib, og metabolitter heraf, er lille (se pkt. 5.2). Der kræves derfor ingen dosisjustering ved behandling af patienter med en kreatininclearance på over 30 ml/minut. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med en kreatininclearance på under 30 ml/minut, da der ikke er erfaring med anvendelse af pazopanib hos denne patientpopulation.

Nedsat leverfunktion

Doseringsanbefalinger til patienter med nedsat leverfunktion er baseret på farmakokinetiske studier af pazopanib til patienter med varierende grader af hepatisk dysfunktion (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed ved administration af pazopanib til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og patienterne skal monitoreres nøje for tolerabilitet. 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (defineret som enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) eller forhøjet bilirubin-niveau (> 35 % konjugeret) op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau). Dosisreduktion af pazopanib til 200 mg én gang daglig anbefales dog til patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som forhøjet bilirubin-niveau > 1,5-3,0 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 5.2).

Pazopanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som total-bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau).

Administration

Pazopanib må ikke indtages med føde og skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid (se pkt. 5.2). Filmovertrukne Votrient tabletter skal tages hele med vand og må ikke deles eller knuses (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekter på leveren

Der er indberettet tilfælde af leversvigt (herunder letale) ved brug af pazopanib. Pazopanib skal administreres med forsigtighed og under nøje monitorering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver i serum (enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet ALAT eller forhøjet bilirubin op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau). Dosisreduktion af pazopanib til 200 mg én gang daglig anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion (forhøjet bilirubin > 1,5 til 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2 og 5.2). Pazopanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (total-bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2 og 5.2). Eksponeringen ved en dosis på 200 mg er markant reduceret, men stærkt variabel hos disse patienter med værdier, der anses for at være utilstrækkelige til at opnå en relevant klinisk effekt.

En stigning i serumniveauet af aminotransferaser (alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT)) og bilirubin er observeret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). I de fleste tilfælde blev der rapporteret om isolerede stigninger i niveauet af ALAT og ASAT uden samtidige stigninger i niveauet af basisk fosfatase eller bilirubin.

Levertallene skal monitoreres, inden behandling med pazopanib påbegyndes og ved uge 3, 5, 7 og 9. Herefter monitoreres ved måned 3 og måned 4, samt når det er klinisk indiceret. Efter måned 4 fortsættes med periodisk monitorering.

- Patienter med isolerede forhøjede aminotransferase-niveauer på ≤ 8 gange den øvre normalgrænse kan fortsætte behandlingen med pazopanib. Leverfunktionen skal monitoreres ugentligt, indtil aminotransferase-niveauet vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet.
- Pazopanib skal seponeres hos patienter med forhøjet aminotransferase-niveau på > 8 gange den øvre normalgrænse, indtil niveauet vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet. Hvis den potentielle fordel ved at genoptage behandlingen med pazopanib er større end risikoen for hepatotoksicitet, kan behandlingen med pazopanib genoptages med nedsat dosis. Levertallene skal herefter måles ugentligt i 8 uger (se pkt. 4.2). Hvis aminotransferase-niveauerne igen stiger til > 3 gange den øvre normalgrænse efter genoptagelse af behandlingen med pazopanib, skal pazopanib seponeres.
- Hvis aminotransferase-niveauerne er > 3 gange den øvre normalgrænse, og bilirubin-niveauet på samme tid er > 2 gange den øvre normalgrænse, skal der foretages blodprøvekontrol med fraktionering af bilirubin. Hvis niveauet af konjugeret bilirubin er > 35 % af totalbilirubin-niveauet, skal pazopanib seponeres.

Samtidig brug af pazopanib og simvastatin øger risikoen for stigning i ALAT-niveauet (se pkt. 4.5) og bør derfor ske med forsigtighed og under tæt monitorering af patienten.

Hypertension

I kliniske studier med pazopanib er set tilfælde af hypertension, herunder ny-diagnosticerede, symptomatiske tilfælde af forhøjet blodtryk (hypertensiv krise). Blodtrykket skal være velkontrolleret, inden behandling med pazopanib indledes. Patienterne skal monitoreres for hypertension i starten af behandlingen (højest én uge efter initiering af pazopanib) og regelmæssigt herefter for at sikre et blodtrykskontrol. Forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥ 150 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥ 100 mmHg) forekommer tidligt i behandlingsforløbet (ca. 40 % af tilfældene opstod inden dag 9 og ca. 90 % af tilfældene i løbet af de første 18 uger). Blodtrykket skal monitoreres og reguleres omgående ved en kombination af anti-hypertensiv behandling og dosistilpasning af pazopanib (pausering og genopstart med en reduceret dosis baseret på

klinisk vurdering) (se pkt. 4.2 og 4.8). Pazopanib skal seponeres, hvis der er tegn på vedvarende forhøjet blodtryk (140/90 mmHg), eller hvis den arterielle hypertension er svær og vedvarende trods antihypertensiv behandling og reduceret dosis af pazopanib.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES) / Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS)

PRES/RPLS er rapporteret i forbindelse med pazopanib. PRES/RPLS kan give hovedpine, hypertension, kramper, sløvhed, konfusion, blindhed og andre visuelle og neurologiske forstyrrelser og kan være dødelig. Patienter, som udvikler PRES/RPLS, skal seponere pazopanib permanent.

Kardiel dysfunktion/hjerteinsufficiens

Pazopanibs fordele og risici skal overvejes inden behandling af patienter, der tidligere har haft kardiel dysfunktion. Pazopanibs sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med moderat til svær hjerteinsufficiens eller med nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) er ikke undersøgt.

Hændelser med kardiel dysfunktion, såsom kongestiv hjerteinsufficiens og nedsat venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF), er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt 4.8). Kongestiv hjerteinsufficiens blev rapporteret hos 2 ud af de 382 forsøgspersoner (0,5 %) i STS-populationen. Nedsat LVEF sås hos 11 % (11/140) og 3 % (1/39) i henholdsvis pazopanib-armen og placebo-armen, af de forsøgspersoner, der fik målt LVEF i forhold til *baseline*.

Risikofaktorer: I STS fase III-studiet havde tretten af de 15 forsøgspersoner i pazopanib-armen samtidig hypertension, hvilket kan have forværret den kardielle dysfunktion hos disse risikopatienter ved at øge hjertets after-load. 99 % af patienterne (243/246), der var indskrevet i STS fase III-studiet, inklusive de 15 forsøgspersoner, fik antracyklin. Tidligere antracyklin-behandling kan være en risikofaktor for kardiel dysfunktion.

Resultat: Fire af de 15 forsøgspersoner kom sig helt (inden for 5 % af udgangsniveauet), og 5 havde delvis bedring (inden for normalområdet, men > 5 % under udgangsniveauet). En forsøgsperson kom sig ikke, og *follow-up* data for de sidste 5 forsøgspersoner var ikke tilgængelige.

Håndtering: Pausering og/eller dosisreduktion af pazopanib skal kombineres med hypertensionsbehandling (hvis hypertension er til stede, henvises til afsnittet ovenfor med advarsler om hypertension) til patienter med signifikant reduktion i LVEF som klinisk indiceret.

Patienterne skal monitoreres omhyggeligt for kliniske tegn eller symptomer på kongestiv hjerteinsufficiens. Det anbefales at måle LVEF inden behandlingsstart og periodisk under behandlingen hos patienter med risiko for kardiel dysfunktion.

Forlængelse af QT-intervallet og torsades de pointes

QT-forlængelser og torsades de pointes er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft QT-forlængelse, patienter i behandling med antiarytmika eller andre lægemidler, som kan medføre QT-forlængelse samt patienter med eksisterende hjertesygdom. Ved behandling med pazopanib anbefales det at udføre et EKG ved opstart og regelmæssigt i behandlingsforløbet samt at sikre, at niveauet af elektrolytter (f.eks. calcium, magnesium og kalium) holdes inden for normalområdet.

Arterielle trombotiske hændelser

Myokardieinfarkt, iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk attack er observeret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for disse bivirkninger. Ved at vurdere den enkelte patients fordele mod risici, skal det besluttes om patienten skal behandles med pazopanib.

Venøse tromboemboliske hændelser

I kliniske studier med pazopanib er der set venøse tromboemboliske hændelser, herunder venetrombose og letal lungeemboli. Der blev der set en højere incidens i STS-populationen (5 %) end i RCC-populationen (2 %).

Trombotisk mikroangiopati

Trombotisk mikroangiopati (TMA) er rapporteret i kliniske studier med pazopanib som monoterapi, i kombination med bevacizumab og i kombination med topotecan (se pkt. 4.8). Patienter, som udvikler TMA, skal seponere pazopanib permanent. Der er set reversibilitet af TMA efter seponering. Pazopanib er ikke indiceret til brug i kombination med andre lægemidler.

Blødningshændelser

Blødningshændelser er rapporteret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Pazopanib anbefales ikke til patienter med hæmoptyse og cerebral eller klinisk signifikant gastrointestinal (GI) blødning inden for de sidste 6 måneder. Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med en signifikant blødningsrisiko.

Gastrointestinale perforationer og fistler

I kliniske studier med pazopanib er der set tilfælde af gastrointestinale perforationer og fistler (se pkt. 4.8). Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med risiko for gastrointestinale perforationer eller fistler.

Sårheling

Der er ikke udført studier, hvor pazopanibs effekt på sårheling er blevet undersøgt. Da hæmmere af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF) kan hæmme sårheling, skal behandlingen med pazopanib stoppes mindst 7 dage før en planlagt operation. Beslutningen om at genoptage behandlingen med pazopanib efter operation skal baseres på en klinisk bedømmelse af, om sårhelingen er tilstrækkelig. Pazopanib skal seponeres hos patienter med sårruptur.

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Det anbefales at kontrollere thyroideafunktionen ved behandlingsstart. Før behandlingen med pazopanib indledes, skal patienter med hypothyroidisme have standardbehandling i henhold til almindelig medicinsk praksis. Tegn og symptomer på thyroeadysfunktion skal nøje observeres hos patienter i behandling med pazopanib, og patienterne skal have standardbehandling i henhold til almindelig medicinsk praksis efter behov. Der skal foretages regelmæssig monitorering af thyroideafunktionen.

Proteinuri

Proteinuri er rapporteret i kliniske studier med pazopanib. Det anbefales at udføre urinalyse ved behandlingsstart og periodisk i behandlingsforløbet, og patienterne skal monitoreres for tiltagende proteinuri. Pazopanib skal seponeres, hvis patienten udvikler proteinuri af grad 4.

Pneumothorax

Tilfælde af pneumothorax er set i kliniske studier med avanceret bløddelssarkom (se pkt. 4.8). Patienter, som behandles med pazopanib, skal følges nøje for tegn og symptomer på pneumothorax.

Pædiatrisk population

Da pazopanib på grund af virkningsmekanismen i alvorlig grad påvirker organvækst og udvikling i den tidlige post-natale periode hos gnavere (se pkt. 5.3), bør pazopanib ikke anvendes til børn under 2 år.

Infektioner

Tilfælde af alvorlige infektioner (med eller uden neutropeni), i nogle tilfælde med letal udgang, er rapporteret.

Kombination med anden systemisk anti-cancer-terapi

Kliniske studier med pazopanib i kombination med pemetrexed (ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)) og lapatinib (cervixcancer) blev afsluttet tidligere end planlagt pga. betænkelighed ved øget toksicitet og/eller mortalitet. En sikker og effektiv dosis ved kombinationsbehandling er ikke fastlagt for disse regimer.

Graviditet

Reproduktionstoksicitet er påvist i prækliniske dyreforsøg (se pkt. 5.3). Hvis pazopanib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med pazopanib, skal patienten oplyses om den potentielle risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder frarådes at blive gravide, mens de er i behandling med pazopanib (se pkt. 4.6).

Interaktioner

Samtidig behandling med kraftige hæmmere af CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) eller brystcancerresistent protein (BCRP) skal undgås på grund af risikoen for en øget pazopanib-eksponering (se pkt. 4.5). Det anbefales i stedet, at kombinere pazopanib med lægemidler uden eller med minimal hæmning af CYP3A4, P-gp eller BCRP.

Samtidig behandling med induktorer af CYP3A4 skal undgås på grund af risikoen for en nedsat pazopanib-eksponering (se pkt. 4.5).

Der er observeret tilfælde af hyperglykæmi ved samtidig behandling med ketoconazol.

Administration af pazopanib sammen med uridin-diphosphatglukuronosyl-transferase 1A1-substrater (UGT1A1-substrater) (f.eks. irinotecan) skal foretages med forsigtighed, da pazopanib hæmmer UGT1A1 (se pkt. 4.5).

Grapefrugtjuice skal undgås under behandling med pazopanib (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på pazopanib

Resultater fra *in vitro*-forsøg tyder på, at den oxidative metabolisering af pazopanib i humane levermikrosomer primært medieres af CYP3A4, mens CYP1A2 og CYP2C8 spiller en mindre rolle. Hæmmere og induktorer af CYP3A4 kan derfor ændre metaboliseringen af pazopanib.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmere:

Pazopanib er et CYP3A4-, P-gp- og BCRP-substrat.

Samtidig administration af pazopanib (400 mg én gang daglig) og den kraftige CYP3A4- og P-gp-hæmmer ketoconazol (400 mg én gang daglig) i 5 på hinanden følgende dage resulterede i en stigning på 66 % og 45 % i middelværdien af henholdsvis $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} for pazopanib i forhold til administration af pazopanib alene (400 mg én gang daglig i 7 dage). Sammenligning af de farmakokinetiske parametre af pazopanib C_{max} (interval for middelværdier 27,5 til 58,1 µg/ml) og $AUC_{(0-24)}$ (interval for middelværdier 48,7 til 1.040 µg·time/ml) efter administration af pazopanib 800 mg alene og efter administration af pazopanib 400 mg plus ketoconazol 400 mg (middelværdi for C_{max} 59,2 µg/ml og middelværdi for $AUC_{(0-24)}$ 1.300 µg·time/ml) indikerer, at ved tilstedeværelse af en kraftig CYP3A4- og P-gp-hæmmer vil reduktion af pazopanibdosis til 400 mg én gang daglig hos størstedelen af patienterne resultere i en systemisk eksponering svarende til den, der er observeret efter administration af 800 mg pazopanib én gang daglig alene. Den systemiske eksponering af pazopanib kan dog stadig hos nogle patienter være større end den, der er blevet observeret efter administration af 800 mg pazopanib alene.

Samtidig administration af pazopanib og andre kraftige hæmmere af CYP3A4-familien (f.eks. itraconazol, clarithromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin og voriconazol) kan øge koncentrationen af pazopanib. Grapefrugtjuice indeholder en hæmmer af CYP3A4 og kan også øge plasmakoncentrationen af pazopanib.

Administration af 1.500 mg lapatinib (et substrat for og en svag hæmmer af CYP3A4- og P-gp samt en potent hæmmer af BCRP) sammen med 800 mg pazopanib resulterede i en ca. 50 % til 60 % stigning i middelværdien af henholdsvis $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} af pazopanib sammenlignet med administration af 800 mg pazopanib alene. Lapatinibs hæmning af P-gp og/eller BCRP bidrog sandsynligvis til den øgede pazopanib-eksponering.

Samtidig administration af pazopanib med en CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmer, f.eks. lapatinib, vil resultere i en stigning i plasmakoncentrationen af pazopanib. Samtidig administration med kraftige P-gp- eller BCRP-hæmmere kan også ændre eksponeringen for og fordelingen af pazopanib, herunder fordelingen i centralnervesystemet (CNS).

Samtidig brug af pazopanib og en kraftig CYP3A4-hæmmer bør undgås (se pkt. 4.4). Hvis der ikke findes et medicinsk acceptabelt alternativ til en kraftig CYP3A4-hæmmer, bør pazopanibdosis reduceres til 400 mg daglig ved samtidig administration. I sådanne tilfælde skal der være særlig opmærksomhed på bivirkninger, og yderligere dosisreduktion skal overvejes, hvis der observeres potentielt lægemiddelrelaterede bivirkninger.

Kombination med kraftige P-gp- eller BCRP-hæmmere bør undgås. Det anbefales i stedet, at kombinere pazopanib med lægemidler uden eller med minimal hæmning af P-gp eller BCRP.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-induktorer:

CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampin, kan nedsætte plasmakoncentrationen af pazopanib. Samtidig administration af pazopanib med potente P-gp- eller BCRP-induktorer kan ændre eksponeringen for og fordelingen af pazopanib, herunder i CNS. Det anbefales derfor i stedet at kombinere pazopanib med et lægemiddel som ikke eller kun minimalt medfører enzym- eller transporter-induktion.

Pazopanib's effekt på andre lægemidler

In vitro-forsøg med humane levermikrosomer viste, at pazopanib hæmmede CYP-enzymene 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1. En potentiel induktion af humant CYP3A4 blev vist *in vitro* i en human PXR-analyse. I kliniske farmakologistudier, hvor der blev administreret 800 mg pazopanib én gang daglig, er det vist, at pazopanib ikke har en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat) eller omeprazol (CYP2C19-substrat) hos patienter med cancer. Pazopanib resulterede i en ca. 30 % stigning i middelværdien af henholdsvis AUC og $C_{\max}$ af midazolam (CYP3A4-substrat). Endvidere sås stigninger på 33 % til 64 % i forholdet mellem koncentrationen af dextromethorphan og dextrophan i urinen efter oral administration af dextromethorphan (CYP2D6-substrat). Samtidig administration af 800 mg pazopanib én gang daglig og 80 mg/m² paclitaxel (CYP3A4- og CYP2C8-substrat) én gang ugentligt resulterede i en gennemsnitlig stigning på 25 % og 31 % i henholdsvis AUC og $C_{\max}$ af paclitaxel.

På basis af *in vitro* IC₅₀-værdier og *in vivo* $C_{\max}$ -værdier i plasma kan pazopanib-metabolitterne GSK1268992 og GSK1268997 bidrage til pazopanib's hæmmende effekt af BCRP. Endvidere kan en hæmning af BCRP og P-gp i mave-tarmkanalen af pazopanib ikke udelukkes. Pazopanib skal administreres med forsigtighed sammen med andre orale BCRP- og P-gp-substrater.

In vitro hæmmede pazopanib polypeptidet OATP1B1, der er en human, organisk anion-transporter. Det kan ikke udelukkes, at pazopanib vil påvirke farmakokinetikken af OATP1B1-substrater (f.eks. statiner, se "Effekt ved samtidig brug af pazopanib og simvastatin" nedenfor).

Pazopanib hæmmer uridin-diphosphatglukuronosyl-transferase 1A1- (UGT1A1-) enzymet *in vitro*. Den aktive metabolit af irinotecan, SN-38, er substrat for OATP1B1 og UGT1A1. Administration af pazopanib 400 mg én gang daglig sammen med cetuximab 250 mg/m² og irinotecan 150 mg/m² resulterede i en ca. 20 % stigning i den systemiske eksponering for SN-38. Pazopanib kan have en større indvirkning på SN-38-fordelingen hos personer med UGT1A1*28-polymorfisme i forhold til personer med vild-type-allel. Dog var UGT1A1-genotypen ikke altid prædiktiv for pazopanib's indvirkning på SN-38-fordelingen. Der skal udvises forsigtighed, når pazopanib administreres sammen med UGT1A1-substrater.

Effekt ved samtidig brug af pazopanib og simvastatin

Samtidig brug af pazopanib og simvastatin øger forekomsten af et forhøjet ALAT-niveau. Resultater fra en meta-analyse af *pooled* data fra kliniske studier med pazopanib, viser et forhøjet ALAT-niveau > 3 gange den øvre normalgrænse hos 126 ud af 895 patienter (14 %), der ikke fik statiner, sammenlignet med hos 11 ud af 41 patienter (27 %), der samtidig fik simvastatin ($p = 0,038$). Hvis en patient, der samtidig får simvastatin, får forhøjet ALAT-niveau, skal doseringsvejledningen for pazopanib følges og simvastatin seponeres (se pkt. 4.4). Herudover bør samtidig administration af pazopanib og andre statiner ske med forsigtighed, da data er utilstrækkelige til at kunne afgøre påvirkningen af ALAT-niveauet. Det kan ikke udelukkes, at pazopanib vil påvirke farmakokinetikken af andre statiner (f.eks. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Fødevarers indvirkning på pazopanib

Administration af pazopanib sammen med måltider med et højt eller lavt fedtindhold resulterer i en ca. 2-folds stigning i henholdsvis AUC og $C_{\max}$. Derfor skal pazopanib administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Medicin, der øger gastrisk pH

Samtidig administration af pazopanib og esomeprazol nedsætter biotilgængeligheden af pazopanib med ca. 40 % (AUC og $C_{\max}$), og samtidig administration af pazopanib med medicin, der øger gastrisk pH, skal undgås. Hvis det er nødvendigt at anvende en protonpumpehæmmer (PPI), anbefales det, at pazopanib tages uden føde én gang daglig om aftenen samtidig med PPI'en. Hvis samtidig administration af en H_2 -receptorantagonist er nødvendig, skal pazopanib tages uden føde mindst 2 timer før eller mindst 10 timer efter dosis af H_2 -receptorantagonist. Pazopanib skal administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter administration af korttidsvirkende antacidum. Anbefalinger for samtidig administration af PPI'er og H_2 -receptorantagonister er baseret på fysiologiske overvejelser.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data for anvendelse af pazopanib til gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet er påvist i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Pazopanib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med pazopanib. Hvis pazopanib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med pazopanib, skal patienten have oplyst den potentielle risiko for fosteret.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception og undgå at blive gravide under behandlingen med pazopanib.

Amning

Sikkerheden ved brug af pazopanib under amning er ikke påvist. Det er ukendt, om pazopanib udskilles i human mælk. Der findes ingen data fra dyreforsøg vedrørende udskillelse af pazopanib i mælk hos dyr. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med pazopanib.

Fertilitet

Dyreforsøg tyder på, at fertiliteten hos mænd og kvinder kan påvirkes af behandling med pazopanib (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Ud fra pazopanibs farmakologi forudses ingen indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der skal tages højde for patientens kliniske status og pazopanibs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at udføre opgaver, der kræver dømmekraft samt motoriske eller kognitive færdigheder. Patienter skal undgå at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de føler sig svimle, trætte eller svage.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Samlede data fra det centrale RCC-studie (VEG105192, n = 290), det forlængede studie (VEG107769, n = 71) og det understøttende fase II-studie (VEG102616, n = 225) og det randomiserede, ublindede, parallelgruppe fase III non-inferioritets studie (VEG108844, n = 557) blev vurderet i den overordnede evaluering af sikkerheden ved og tolerancen over for pazopanib (i alt n = 1149) hos forsøgspersoner med RCC (se pkt. 5.1).

Samlede data fra det pivotale STS-studie (VEG110727, n = 369) og det understøttende fase II-studie (VEG20002, n = 142) blev vurderet i den overordnede evaluering af sikkerhed og tolerabilitet af pazopanib (i alt n = 382) hos forsøgspersoner med STS (se pkt. 5.1).

De vigtigste alvorlige bivirkninger identificeret i RCC- eller STS-studierne var transitorisk iskæmisk attack, iskæmisk apopleksi, myokardieiskæmi, myokardieinfarkt og cerebralt infarkt, kardiell dysfunktion, gastrointestinale perforationer og fistler, QT-forlængelse samt pulmonal, gastrointestinal og cerebral blødning. Alle bivirkninger sås hos < 1 % af de behandlede patienter. Andre alvorlige bivirkninger identificeret i STS-studierne omfatter venøse tromboemboliske bivirkninger, påvirkning af funktionen af venstre ventrikel og pneumothorax.

Letale bivirkninger, der blev anset for muligvis at være relateret til pazopanib, inkluderede gastrointestinal blødning, pulmonal blødning/hæmoptyse, abnorm leverfunktion, intestinal perforation og iskæmisk apopleksi.

De mest almindelige bivirkninger (forekom hos mindst 10 % af patienterne) i RCC- og STS-studierne omfattede: diarré, ændringer i hårfarve, hypopigmentering af huden, eksfoliativt udslæt, hypertension, kvalme, hovedpine, træthed, nedsat appetit, opkastning, dysgeusi stomatitis, vægttab, smerte samt forhøjet ALAT- og ASAT-niveauer.

Alle typer af behandlingsrelaterede bivirkninger, som er rapporteret hos RCC- og STS-forsøgspersonerne eller i perioden efter markedsføring, er anført nedenfor efter systemorganklasse, hyppighed og sværhedsgrad i henhold til MedDRA. Der er benyttet følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen:

Meget almindelig	≥ 1/10
Almindelig	≥ 1/100 til < 1/10
Ikke almindelig	≥ 1/1000 til < 1/100
Sjælden	≥ 1/10.000 til < 1/1000
Meget sjælden	< 1/10.000
Ikke kendt	(kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Kategorierne er tildelt på basis af absolutte hyppigheder fra data fra de kliniske studier. Sikkerheds- og tolerabilitetsdata rapporteret efter markedsføring fra alle kliniske studier med pazopanib og fra spontane rapporter er også undersøgt. Inden for hver systemorganklasse er bivirkninger med den samme hyppighed opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 1: Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i RCC-studier (n = 1149) eller i perioden efter markedsføring

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Infektioner (med eller uden neutropeni)†	not known	not known	not known
	Ikke almindelig	Gingivitis	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl.cyster og polypyper)	Almindelig	Tumor smerte	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Blod og lymfesystem	Almindelig	Trombocytopeni	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
	Almindelig	Neutropeni	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
	Almindelig	Leukopeni	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit ^c	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Almindelig	Hypofosfatæmi	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dehydrering	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Hypomagnesiæmi	10 (< 1 %)	0	0
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnløshed	30 (3 %)	0	0
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
	Meget almindelig	Hovedpine	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Almindelig	Svimmelhed	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Letargi	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Paræstesi	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Perifer sensorisk neuropati	17 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hypæstesi	8 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Transitorisk iskæmisk angreb	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Somnolens	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Apopleksi	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)

Systemorgan- klasse	Hypighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Ikke almindelig	Iskæmisk apopleksi	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Øjne	Almindelig	Slørret syn	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Misfarvning af øjenvipper	4 (< 1 %)	0	0
Hjerte	Ikke almindelig	Bradykardi	6 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Kardiel dysfunktion ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Myokardieliskæmi	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Hedeture	16 (1 %)	0	0
	Almindelig	Venøse tromboemboliske bivirkninger ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
	Almindelig	Rødmen	12 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hypertensiv krise	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Blødning	1 (< 1 %)	0	0
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dysfoni	48 (4 %)	0	0
	Almindelig	Dyspnø	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Hæmoptyse	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Næseflåd	8 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Pulmonal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
Mave-tarm- kanalen	Meget almindelig	Diarré	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
	Meget almindelig	Kvalme	386 (34 %)	14 (1 %)	0
	Meget almindelig	Opkastning	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
	Meget almindelig	Abdominalsmarter ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Almindelig	Stomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dyspepsi	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Flatulens	43 (4 %)	0	0
	Almindelig	Udspilet abdomen	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0

Systemorgan- klasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	Almindelig	Sår i munden	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Tør mund	27 (2 %)	0	0
	Ikke almindelig	Pankreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Rektal blødning	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Blodig afføring	6 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Melæna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Hypig afføring	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Anal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Tyktarmsperforation	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Blødning i munden	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning i den øvre del af mave- tarmkanalen	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Enterokutane fistler	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hæmatemese	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning fra hæmorider	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Perforation af ileum	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Øsofagal blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Retroperitoneal blødning	1 (< 1 %)	0	0
Lever og galdeveje	Almindelig	Hyperbilirubinæmi	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Abnorm leverfunktion	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
	Almindelig	Hepatotoksicitet	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Gulsot	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Lægemedelinduceret skade på leveren	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Leversvigt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Ændring i hårfarve	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
	Meget	Palmar-plantar	206 (18 %)	39 (3 %)	0

Systemorgan- klasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig	erytrodysæstesi (PPE) (hånd-fod-syndrom)			
	Meget almindelig	Alopeci	130 (11 %)	0	0
	Meget almindelig	Udslæt	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Hypopigmentering af huden	52 (5 %)	0	0
	Almindelig	Tør hud	50 (4 %)	0	0
	Almindelig	Pruritus	29 (3 %)	0	0
	Almindelig	Erytem	25 (2 %)	0	0
	Almindelig	Depigmentering af huden	20 (2 %)	0	0
	Almindelig	Hyperhidrose	17 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Sygdom i neglene	11 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hudeksfoliation	10 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Lysfølsomheds- reaktion	7 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Erytematøst udslæt	6 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hudlidelse	5 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Makuløst udslæt	4 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Kløende udslæt	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Vesikulært udslæt	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Generaliseret pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Generaliseret udslæt	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Papuløst udslæt	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Plantart erytem	1 (< 1 %)	0	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
	Almindelig	Myalgi	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Muskelspasmer	25 (2 %)	0	0
	Ikke almindelig	Muskuloskeletale Smerter	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Nyrer og urinveje	Almindelig	Proteinuri	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Ikke almindelig	Blødning i urinvejene	1 (< 1 %)	0	0
Det reproduktive	Ikke	Menorrhagi	3 (< 1 %)	0	0

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
system og mammar	almindelig				
	Ikke almindelig	Vaginal blødning	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Metrorrhagi	1 (< 1 %)	0	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsst edet	Meget almindelig	Træthed	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Slimhinde- inflammation	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Almindelig	Asteni	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Ødem ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Smerter i brystet	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Kulderystelser	4 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Slimhindepåvirkning	1 (< 1 %)	0	0
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet ALAT-niveau	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
	Meget almindelig	Forhøjet ASAT-niveau	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Almindelig	Vægttab	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet bilirubin- niveau i blodet	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Forhøjet kreatinin- niveau i blodet	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet lipase-niveau	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
	Almindelig	Fald i antallet af hvide blodlegemer ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet	36 (3 %)	0	0
	Almindelig	Forhøjet amylase- niveau i blodet	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet gamma- glutamyltransferase- niveau	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
	Almindelig	Forhøjet blodtryk	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet urin-stof- niveau i blodet	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Abnorme resultater af leverfunktionsprøve	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Forhøjet leverenzym- niveau	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Fald i glucose-niveau i blodet	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke	QT-forlængelse	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0

Systemorgan- klasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig				
	Ikke almindelig	Forhøjet aminotransferase- niveau	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Abnorme resultater af thyroidea- funktionsprøve	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Forhøjet diastolisk blodtryk	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Forhøjet systolisk blodtryk	1 (< 1 %)	0	0

† Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i perioden efter markedsføring (spontane *case reports* og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib)

Følgende begreber er blevet kombineret:

^a Abdominalsmerter og smerter i den øvre og nedre del af abdomen

^b Ødem, perifert ødem, øjenødem, lokaliseret ødem og ansigtsødem

^c Dysgeusi, ageusi og hypogeusi

^d Fald i antallet af hvide blodlegemer, fald i neutrofil- og leukocytaltallet

^e Nedsat appetit og anoreksi

^f Kardiell dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopati

^g Venøs tromboembolisk bivirkning, dyb venetrombose, lungeemboli og trombose

Tabel 2: Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i STS-studier (n = 382)

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Gingivitis	4 (1 %)	0	0
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig	Tumorsmerte	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Blod og lymfesystem^f	Meget almindelig	Leukopeni	106 (44 %)	3 (1 %)	0
	Meget almindelig	Trombocytopeni	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
	Meget almindelig	Neutropeni	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Sjælden	Trombotisk mikro-angiopati (inkl. trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom) †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme	18 (5 %)	0	0
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
	Meget almindelig	Hyperalbuminæmi ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Dehydrering	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Ikke almindelig	Hypomagnesiæmi	1 (< 1 %)	0	0
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Søvnmangel	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Nervesystemet	Meget almindelig	Dysgeusi	79 (21 %)	0	0
	Meget almindelig	Hovedpine	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Perifer sensorisk neuropati	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Svimmelhed	15 (4 %)	0	0
	Ikke almindelig	Døsighed	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Paræstesi	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Cerebralinfarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Øjne	Almindelig	Sløret syn	15 (4 %)	0	0
Hjerte	Almindelig	Kardiel dysfunktion ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Venstre ventrikel dysfunktion	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Bradykardi	4 (1 %)	0	0
	Ikke	Myokardieinfarkt	1 (< 1 %)	0	0

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig				
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Almindelig	Venøs tromboembolisk bivirkning ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
	Almindelig	Hedetur	12 (3 %)	0	0
	Almindelig	Rødmen	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
	Almindelig	Dysfoni	20 (5 %)	0	0
	Almindelig	Dyspnø	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
	Almindelig	Hoste	12 (3 %)	0	0
	Almindelig	Pneumothorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Hikke	4 (1 %)	0	0
	Almindelig	Pulmonal blødning	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Orofaryngeal smerte	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Bronkial blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Næseflåd	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hæmoptyse	1 (< 1 %)	0	0
Mave-tarmkanalen	Meget almindelig	Diarré	174 (46 %)	17 (4 %)	0
	Meget almindelig	Kvalme	167 (44 %)	8 (2 %)	0
	Meget almindelig	Opkastning	96 (25 %)	7 (2 %)	0
	Meget almindelig	Abdominalsmerter ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
	Meget almindelig	Stomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Udspilet abdomen	16 (4 %)	2 (1 %)	0
	Almindelig	Mundtørhed	14 (4 %)	0	0
	Almindelig	Dyspepsi	12 (3 %)	0	0
	Almindelig	Blødning i munden	5 (1 %)	0	0
	Almindelig	Flatulens	5 (1 %)	0	0
	Almindelig	Anal blødning	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Rektal blødning	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke	Enterokutane fistler	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig				
	Ikke almindelig	Gastrisk blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Melæna	2 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Øsofageal blødning	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Retroperitoneal blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Blødning i den øvre del af mave-tarmkanalen	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Perforation af ileum	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Abnorm leverfunktion	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Ændring i hårfarve	93 (24 %)	0	0
	Meget almindelig	Hypopigmentering af huden	80 (21 %)	0	0
	Meget almindelig	Eksfoliativt udslæt	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Alopeci	30 (8 %)	0	0
	Almindelig	Hudlidelse ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
	Almindelig	Tør hud	21 (5 %)	0	0
	Almindelig	Hyperhidrose	18 (5 %)	0	0
	Almindelig	Sygdom i neglene	13 (3 %)	0	0
	Almindelig	Pruritus	11 (3 %)	0	0
	Almindelig	Erytem	4 (1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Hudulceration	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Ikke almindelig	Udslæt	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Papuløst udslæt	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Lysfølsomhedsreaktion	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Palmoplantar erytrodysestesisyndrom (hånd-fod-syndrom)	2 (< 1 %)	0	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskuloskeletale smerter	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Myalgi	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
	Almindelig	Muskelspasmer	8 (2 %)	0	0
	Ikke	Artralgi	2 (< 1 %)	0	0

Systemorganklasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
	almindelig				
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Proteinuri	2 (<1 %)	0	0
Det reproduktive system og mammar	Ikke almindelig	Vaginalblødning	3 (< 1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Menoragi	1 (< 1 %)	0	0
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Almindelig	Ødem ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
	Almindelig	Smerter i brystet	12 (3 %)	4 (1 %)	0
	Almindelig	Kulderystelser	10 (3 %)	0	0
	Ikke almindelig	Slimhindeinflammation ^c	1 (<1 %)	0	0
	Ikke almindelig	Asteni	1 (< 1 %)	0	0
Undersøgelser ^h	Meget almindelig	Vægttab	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Almindelig	Unormalt udseende ved undersøgelse af øre, næse og hals ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
	Almindelig	Forhøjet ALAT	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
	Almindelig	Unormalt blodkolesterol	6 (2 %)	0	0
	Almindelig	Forhøjet ASAT	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Almindelig	Forhøjet gammaglutamyl- transferase	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet	2 (<1 %)	0	0
	Ikke almindelig	ASAT	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Ikke almindelig	ALAT	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	Nedsat trombocytal	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke almindelig	QT-forlængelse	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Følgende begreber er blevet kombineret:

^a Abdominalsmerter, smerter i den øvre del af abdomen og gastrointestinale smerter

^b Ødem, perifert ødem og øjenlægsødem

^c Størstedelen af disse tilfælde var palmoplantar erytrodysestesi-syndrom

^d Venøs tromboembolisk bivirkning – inkluderer dyb venetrombose, lungeemboli og trombose-termer

^e Størstedelen af disse tilfælde beskriver mucositis

^f Hyppegheden er baseret på laboratorietabel-værdier VEG110727 (n=240). Disse blev sjældnere rapporteret som bivirkninger af investigatorene, end laboratorietabel-værdierne giver udtryk for.

^g Kardiell dysfunktion – inkluderer venstre ventrikel dysfunktion, hjerterinsufficiens og restriktiv kardiomyopati

^h Hyppegheden er baseret på bivirkninger indberettet af investigatorene. Investigatorene indberettede sjældnere unormale

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
laboratorieværdier som en bivirkning, end laboratorieværdi-tabellerne giver udtryk for.					

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læge og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Sundhedsstyrelsen:

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: sst@sst.dk

4.9 Overdosering

Pazopanib er blevet undersøgt i doser på op til 2.000 mg i kliniske studier, uden at der er observeret dosisbegrænsende toksicitet.

Der findes ingen specifik antidot, som kan anvendes i tilfælde af overdosering med pazopanib. Behandling af overdosering er alene understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01XE11

Virkningsmekanisme

Pazopanib er en potent multi-target tyrosinkinasehæmmer (TKI), der administreres oralt. Pazopanib hæmmer følgende receptorer: VEGF-receptorer (VEGFR)-1, -2 og -3, trombocytale vækstfaktor-receptorer (PDGFR)- α og - β , og stamcellefaktor-receptorer (c-Kit) med IC_{50} -værdier på henholdsvis 10, 30, 47, 71, 84 og 74 nM. I prækliniske forsøg hæmmede pazopanib på dosisafhængig vis den ligandinducerede autofosforylering af receptorerne VEGFR-2, c-Kit og PDGFR- β i celler. *In vivo* hæmmede pazopanib VEGF-induceret fosforylering af VEGFR-2 i muselunger, angiogenese i forskellige dyremodeller og vækst af flere humane tumor xenografts hos mus.

Kliniske studier

Renalcellekarcinom (RCC)

Sikkerheden ved og effekten af pazopanib ved RCC er evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. Patienter (n = 435) med lokal avanceret og/eller metastatisk RCC blev randomiseret til at få 800 mg pazopanib én gang daglig eller placebo. Det primære formål med studiet var at evaluere og sammenligne den progressionsfrie overlevelse (PFS) i de to behandlingsarme. Det sekundære endepunkt var den samlede overlevelse (OS). Endvidere var ønsket at evaluere den samlede responsrate og responsvarigheden.

Ud af de i alt 435 patienter i studiet, var 233 af patienterne ikke tidligere behandlet (behandlingsnaive), og 202 af patienterne var tidligere behandlet med cytokiner (IL-2- eller $INF\alpha$ -baseret behandling). Patienternes performancestatus (ECOG) var ens i pazopanib-gruppen og i placebo-gruppen (ECOG 0: 42 % i forhold til 41 %, ECOG 1: 58 % i forhold til 59 %). Størstedelen af patienterne havde enten gunstige (39 %) eller intermediære (54 %) MSKCC- (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer-prognostiske faktorer. Alle patienter havde en *clear cell*-histologi eller en overvejende *clear cell*-histologi. Hos ca. halvdelen af patienterne fandtes organinvolvement i tre eller flere organer, primært i form af spredning til lungerne (74 %) og/eller til lymfeknuderne (54 %).

Hver behandlingsarm omfattede samme antal behandlingsnaive patienter som patienter, der tidligere var behandlet med cytokiner (53 % og 47 % i pazopanib-armen, 54 % og 46 % i placebo-armen). I sub-gruppen af cytokin-behandlede patienter, havde størstedelen (75 %) fået interferon-baseret behandling.

Lige mange patienter i hver behandlingsarm havde tidligere gennemgået nefrektomi (hhv. 89 % og 88 % i pazopanib- og placebo-armen) og/eller strålebehandling (hhv. 22 % og 15 % i pazopanib- og placebo-armen).

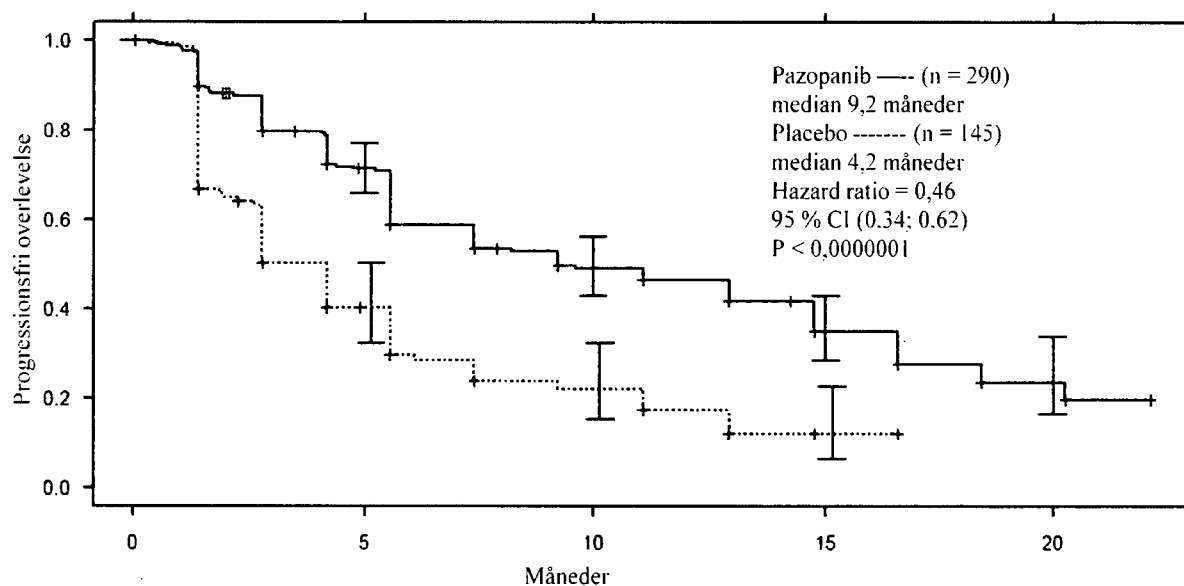
Den primære analyse af det primære endepunkt, PFS, er baseret på en sygdomsvurdering ved en uafhængig radiologisk gennemgang af hele patientpopulationen (både behandlingsnaive og cytokin-behandlede patienter).

Tabel 3: Samlede effektresultater fra RCC bedømt ved uafhængig vurdering (VEG105192)

Endepunkter/forsøgspopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95 % konfidensinterval)	P-værdi (én-sidet)
PFS				
Samlet* ITT	n = 290	n = 145		
Median (måneder)	9,2	4,2	0,46 (0,34-0,62)	< 0,0000001
Responstrate	n = 290	n = 145		
% (95 % konfidensinterval)	30 (25,1-35,6)	3 (0,5-6,4)	—	< 0,001

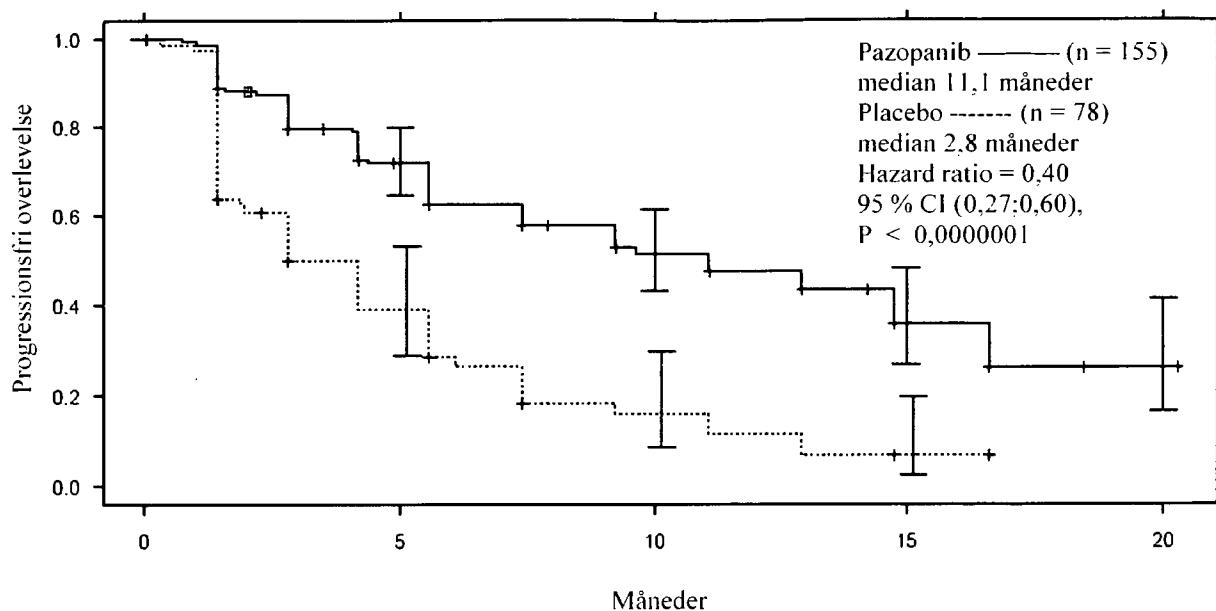
HR = Hazard ratio, ITT = Intent to treat, PFS = Progressionsfri overlevelse. * – Behandlingsnaiv og cytokin-behandlet population.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfri overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den samlede patientpopulation (behandlingsnaiv population og cytokin-behandlet population) (VEG105192)



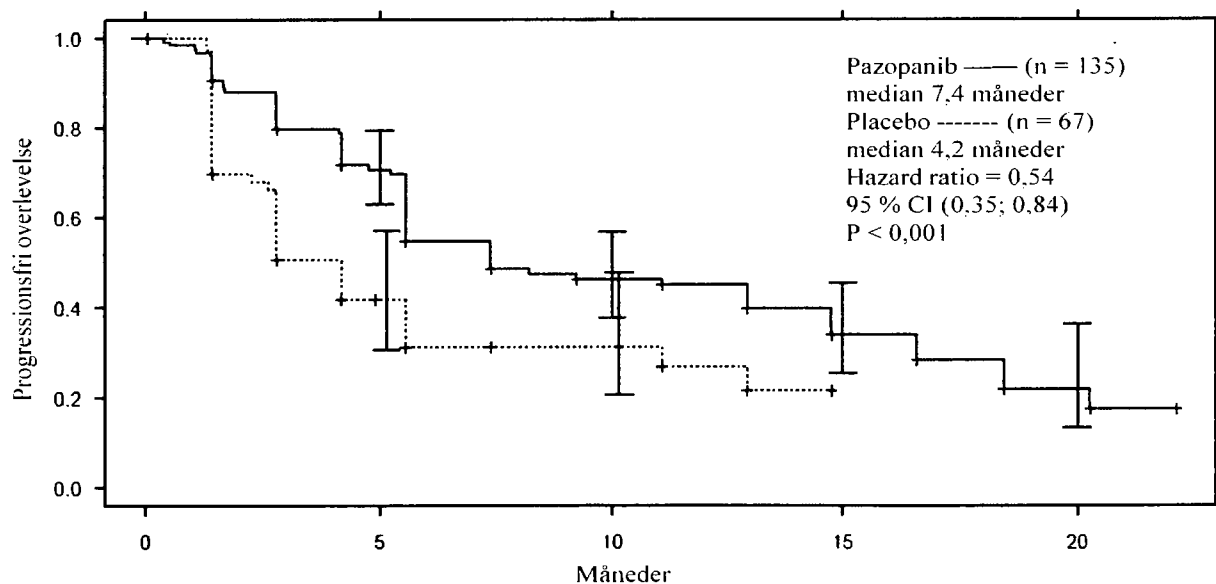
X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 290), median 9,2 måneder; Placebo (n = 145), median 4,2 måneder; Hazard ratio = 0,46; 95 % konfidensinterval (0,34; 0,62), P < 0,0000001

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfri overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den behandlingsnaive patientpopulation (VEG105192)



X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 155), median 11,1 måneder; Placebo ---- (n = 78), median 2,8 måneder; Hazard ratio = 0,40; 95 % konfidensinterval (0,27-0,60), P < 0,0000001

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfrie overlevelse bedømt ved en uafhængig



vurdering af den cytokin-behandlede patientpopulation (VEG105192)

X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 135), median 7,4 måneder; Placebo ---- (n = 67), median 4,2 måneder; Hazard ratio = 0,54; 95 % konfidensinterval (0,35-0,84), P < 0,001

For de patienter, der responderede på behandlingen, var mediantiden til respons 11,9 uger, og medianvarigheden af respons var 58,7 uger bedømt ved en uafhængig gennemgang (VEG105192).

Ved den protokolbestemte endelige analyse af den samlede overlevelse (OS) var den mediane OS 22,9 måneder for patienter, der var randomiseret til pazopanib-armen, og 20,5 måneder for patienter i placebo-armen [HR = 0,91 (95 % konfidensinterval: 0,71-1,16; p = 0,224)]. OS-resultaterne kan være *biased*, idet 54 % af patienterne i placebo-armen fik pazopanib efter sygdomsprogression som en del af forlængelsesstudiet. 66 % af patienterne i placebo-armen fik behandling efter studiet sluttede sammenlignet med 30 % af patienterne i pazopanib-armen.

Der blev ikke observeret nogen statistisk forskel mellem behandlingsgrupperne i forbindelse med vurderingen af livskvaliteten (Global Quality of Life), vurderet ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og EuroQoL EQ-5D.

I et fase II-studie, der omfattede 225 patienter med lokalt tilbagefald eller metastatisk *clear celle* renalcellekarcinom, var den objektive responsrate 35 %. Medianvarigheden af respons var 68 uger bedømt ved en uafhængig gennemgang. Median PFS var 11,9 måneder.

Sikkerhed, effekt og livskvalitet med pazopanib blev målt over for sunitinib i et randomiseret, ublindt, parallelgruppe fase III non-inferioritets studie (VEG108844).

I VEG108844 blev patienter (n = 1110) med lokalt avanceret og/eller metastatisk RCC, som ikke tidligere havde fået systemisk behandling, randomiseret til enten pazopanib 800 mg én gang daglig kontinuert eller sunitinib 50 mg én gang daglig i en 6-ugers cyklus med 4 uger med behandling efterfulgt af 2 uger uden behandling.

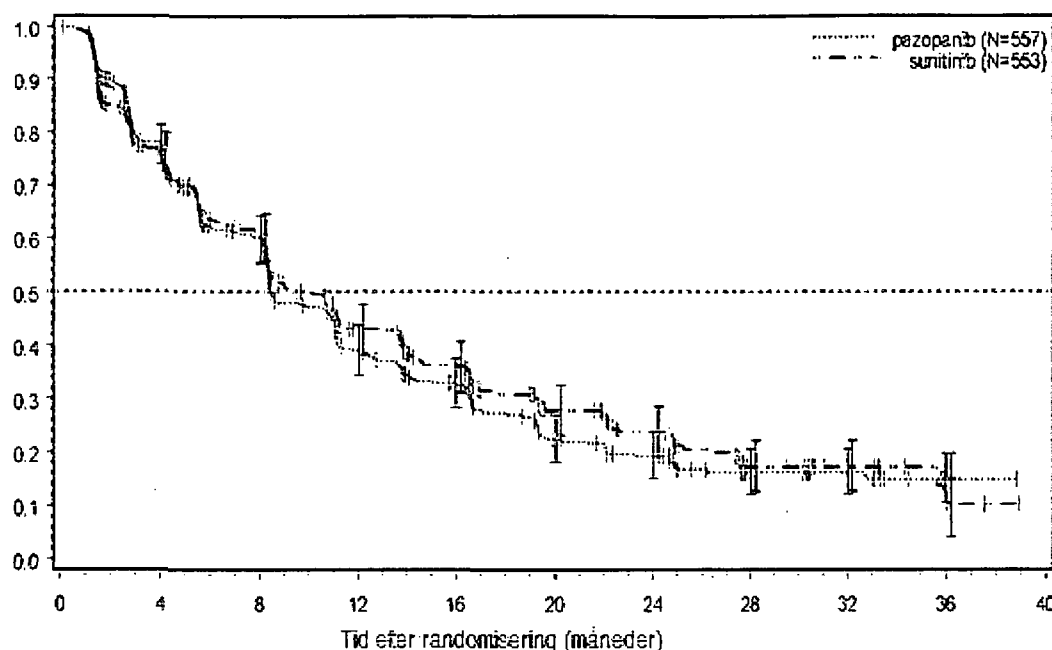
Det primære mål med dette studie var at evaluere og sammenligne PFS hos patienter behandlet med pazopanib i forhold til patienter behandlet med sunitinib. Demografiske karakteristika var ens for begge behandlingsarme. Sygdomskaraktistika ved initial diagnose og ved screening blev balanceret mellem de to behandlingsarme med størstedelen af patienterne havende en *clear-celle*-histologi og stadie IV sygdom. VEG108844 opnåede det primære endepunkt med hensyn til PFS og demonstrerede at pazopanib var non-inferior i forhold til sunitinib, idet det øvre bånd af 95 % konfidensintervallet for hazard ratio var mindre end den protokol specificerede non-inferioritets margin på 1,25. Samlede effektresultater er vist i tabel 4.

Table 4: Samlede effektresultater (VEG108844)

Endepunkt	Pazopanib n = 557	Sunitinib n = 553	HR (95 % konfidensinterval)
PFS			
Samlet			
Median (måneder)	8,4	9,5	1,047
(95 % konfidensinterval)	(8,3-10,9)	(8,3-11,0)	(0,898-1,220)
Samlet overlevelse			
Median (måneder)	28,4	29,3	0,908 ^a
(95 % konfidensinterval)	(26,2-35,6)	(25,3-32,5)	(0,762-1,082)

HR = Hazard Ratio; PFS = Progressionsfri overlevelse; ^a P-værdi = 0,275 (2-sidet).

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer progressionsfri overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den samlede patientpopulation (VEG108844)



Undergruppeanalyser af PFS blev udført for 20 demografiske og prognostiske faktorer. 95 % konfidensintervallet inkluderede en hazard ratio på 1 for alle undergrupperne. I de tre mindste af disse 20 undergrupper oversteg hazard ratioens punktestimat 1,25; dvs. hos personer uden tidligere nefrektomi ($n = 186$, HR = 1,403, 95 % konfidensinterval (0,995-2,061)), med *baseline* LDH $> 1,5 \times \text{ULN}$ ($n = 68$, HR = 1,72, 95 % konfidensinterval (0,943-3,139)), og MSKCC: lav risiko ($n = 119$, HR = 1,472, 95 % konfidensinterval (0,937-2,313)).

Bløddelssarkom (STS)

Pazopanib's sikkerhed og virkning ved STS blev undersøgt i et pivotalt fase III randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret multicenterstudie (VEG 110727). I alt 369 patienter med avanceret STS blev randomiseret til at få pazopanib 800 mg én gang daglig eller placebo.

Det er vigtigt at pointere, at kun patienter med udvalgte histologiske undertyper af STS fik lov til at deltage i studiet. Derfor kan pazopanib's virkning og sikkerhed kun betragtes fastsat for disse undertyper af STS, og behandling med pazopanib bør begrænses til sådanne STS undertyper.

Følgende tumortyper var inkluderet:

Fibroplastisk (modent fibrosarkom, myksofibrosarkom, skleroserende epiteloïd fibrosarkom, maligne solitære fibrøse tumorer), såkaldt fibrohistiocytiske (pleomorfisk malignt fibrøst histiocytom [MFH], gigantcelle MFH, inflammatorisk MFH), leiomyosarkom, maligne glomus-tumorer, tværstribet muskulatur (pleomorf og alveolært rhabdomyosarkom), vaskulær (epiteloïd hæmangioendoteliom, angiosarkom), uvis differentiering (synovial, epiteloïd, alveolært bløddels, *clear cell*, desmoplastisk *small round cell*, ekstra-renal rhabdoid, malignt mesenkymom, PECOM, intimal sarkom) undtagen kondrosarkom, Ewing-tumorer / primitive neuroektodermale tumorer (PNET), maligne perifere nerveskede-tumorer, udifferentieret bløddelssarkom ikke specificeret andetsteds (NOS) og andre sarkomtyper (ikke angivet som uegnede).

Følgende tumortyper var ikke inkluderet:

Adipocytisk sarkom (alle undertyper), alle rhabdomyosarkomer, som ikke var alveolære eller pleomorfe, kondrosarkom, osteosarkom, Ewing tumorer/PNET, GIST, dermatofibrosarkoma protuberans, inflammatorisk myofibroblastisk sarkom, malignt mesoteliom og blandede mesodermale uterustumorer. Bemærk, patienter med adipocytisk sarkom blev ekskluderet fra det pivotale fase III-studie, da aktiviteten af pazopanib (PFS ved uge 12) ved adipocytiske sarkomer i et indledende fase II-studie (VEG20002) ikke opfyldte den forudbestemte rate til at tillade videre klinisk afprøvning.

Andre hovedkvalifikationskriterier for VEG110727-studiet var: histologisk bevis på malignt STS af høj eller mellem grad og sygdomsprogression inden for 6 måneder med behandling for metastatisk sygdom eller tilbagefald inden for 12 måneder med (neo-)/adjuverende behandling.

Otteoghalvfems procent (98 %) af forsøgspersonerne havde tidligere fået doxorubicin, 70 % havde tidligere fået ifosfamid, og 65 % havde tidligere fået mindst tre eller flere kemoterapeutiske midler inden indskrivning i studiet.

Patienterne blev stratificeret i forhold til WHO's performancestatus (WHO PS) (0 eller 1) ved *baseline* og antal tidligere linjer af systemisk behandling for avanceret sygdom (0 eller 1 vs 2+). I hver behandlingsgruppe var der en lidt større procentdel af forsøgspersoner med 2+ linjer af tidligere systemisk behandling mod avanceret sygdom (58 % og 55 % i henholdsvis placebo- og pazopanib-armen) sammenlignet med 0 og 1 linjer af tidligere systemisk behandling (42 % og 45 % i henholdsvis placebo- og pazopanib-armen). Medianvarigheden for opfølgning på forsøgspersonerne (defineret som datoen for randomisering til datoen for sidste kontakt eller død) var ens i de to arme (9,36 måneder for placebo [interval 0,69 til 23,0 måneder] og 10,04 måneder for pazopanib [interval 0,2 til 24,3 måneder]).

Studiets primære mål var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på uafhængig radiologisk vurdering; de sekundære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), den samlet responsrate og responsvarighed.

Table 5: Samlede effektresultater for STS bedømt ved uafhængig vurdering (VEG110727)

Endepunkter / studiepopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95% konfidensinterval)	P-værdi (to-sidet)
PFS				
Overordnet ITT Median (uger)	n = 246 20,0	n = 123 7,0	0,35 (0,26-0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom Median (uger)	n = 109 20,1	n = 49 8,1	0,37 (0,23-0,60)	< 0,001
Undertyper af synovialsarkom Median (uger)	n = 25 17,9	n = 13 4,1	0,43 (0,19-0,98)	0,005
'Andre' undertyper af STS Median (uger)	n = 112 20,1	n = 61 4,3	0,39 (0,25-0,60)	< 0,001
OS				
Overordnet ITT Median (måneder)	n = 246 12,6	n = 123 10,7	0,87 (0,67-1,12)	0,256
Leiomyosarkom* Median (måneder)	n = 109 16,7	n = 49 14,1	0,84 (0,56-1,26)	0,363

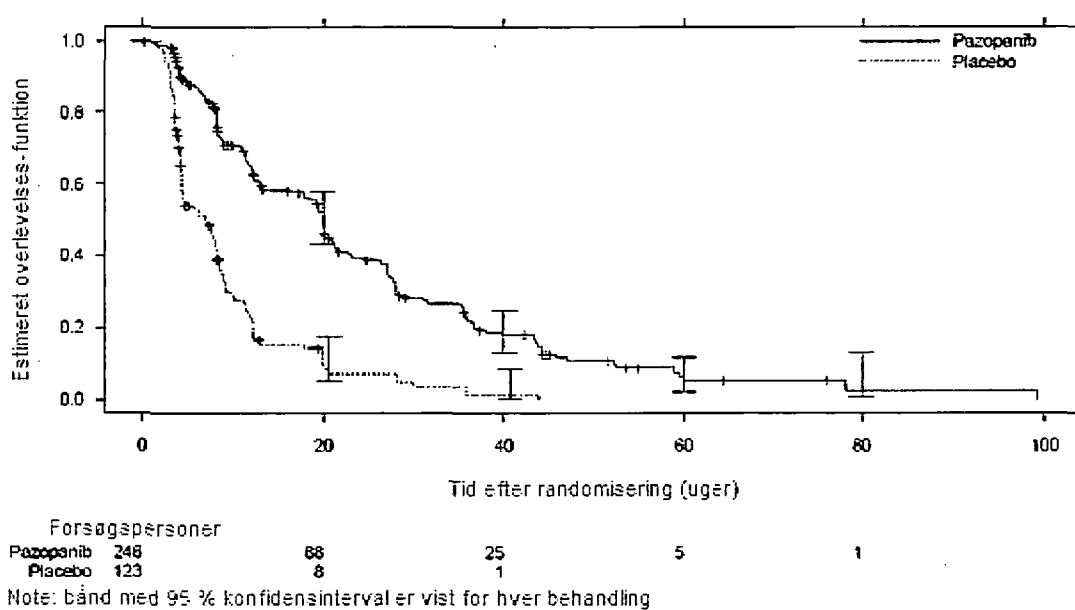
Undertyper af synovialsarkom* Median (måneder)	n = 25 8,7	n = 13 21,6	1,62 (0,79-3,33)	0,115
‘Andre’ undertyper af STS* Median (måneder)	n = 112 10,3	n = 61 9,5	0,84 (0,59-1,21)	0,325
Responstrate (CR+PR) % (95 % konfidensinterval)	4 (2,3-7,9)	0 (0,0-3,0)		
Responssvarigheden Median (uger) (95 % konfidensinterval)	38,9 (16,7-40,0)			

HR = Hazard ratio; ITT = Intent to treat; PFS = Progressionsfri overlevelse; CR = Komplet respons; PR = Delvist respons; OS = Samlet overlevelse

*Samlet overlevelse ved de respektive histologiske STS-undertyper (leiomyosarkom, synovialsarkom og “andre” STS) skal tolkes med forsigtighed på grund af det lille antal forsøgspersoner og det store konfidensinterval.

En tilsvarende forbedring i PFS, baseret på investigators vurdering, blev observeret i pazopanib-armen sammenlignet med placebo-armen (i den totale ITT-population HR: 0,39; 95 % konfidensinterval, 0,30 til 0,52, $p < 0,001$).

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve som illustrerer progressionsfri overlevelse ved STS bedømt ved en uafhængig vurdering af den samlede patientpopulation (VEGI 10727)



Der blev ikke set en signifikant forskel i OS mellem de to behandlingsarme i den sidste OS-analyse, udført efter 76 % (280/369) af hændelserne var forekommet (HR 0,87, 95 % konfidensinterval 0,67-1,12 $p = 0,256$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne af studier med Votrient hos alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af nyre- og nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, *clear cell* sarkom, mesoblastisk nefrom, medullært nyrekarcinom og rabdoid nyretumor).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om fremlæggelse af resultaterne fra studier med Votrient hos en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved rabdomyosarkom, non-rabdomyosarkom bløddelssarkom og familien af Ewing sarkomer. Se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis af pazopanib på 800 mg til patienter med solide tumorer blev der opnået en maksimal plasmakoncentration ($C_{\max}$) på ca. 19 ± 13 µg/ml efter en mediantid på 3,5 timer (i intervallet 1,0-11,9 timer) og en $AUC_{0-\infty}$ -værdi på ca. 650 ± 500 µg·time/ml. Daglig dosering resulterer i en øgning af AUC_{0-T} på 1,23 til 4 gange.

Der var ingen konsistent øgning af AUC eller $C_{\max}$ ved administration af doser på over 800 mg pazopanib.

Den systemiske pazopanib-eksponering stiger, når pazopanib administreres sammen med mad. Administration af pazopanib sammen med måltider med et højt eller lavt fedtindhold resulterer i en 2-folds stigning i AUC og $C_{\max}$. Derfor skal pazopanib administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid (se pkt. 4.2).

Administration af en knust 400 mg pazopanib-tablet øgede $AUC_{(0-72)}$ med 46 %, resulterede i en 2-folds stigning i $C_{\max}$ og nedsatte $t_{\max}$ med ca. 2 timer sammenlignet med administration af en hel tablet. Disse resultater tyder på, at biotilgængeligheden af pazopanib, og hastigheden af den orale absorption af pazopanib, øges ved administration af en knust tablet sammenlignet med administration af en hel tablet (se pkt. 4.2).

Fordeling

Binding af pazopanib til humant plasmaprotein *in vivo* var over 99 %, og der var ingen koncentrationsafhængighed i intervallet 10-100 µg/ml. *In vitro*-forsøg tyder på, at pazopanib er et P-gp-substrat og et BCRP-substrat.

Biotransformation

Resultater fra *in vitro*-forsøg viste, at metabolismen af pazopanib primært medieres af CYP3A4, mens CYP1A2 og CYP2C8 spiller en mindre rolle. Pazopanibs fire hovedmetabolitter bidrager kun til 6 % af eksponeringen i plasma. Én af disse metabolitter hæmmer proliferation af VEGF-stimulerede, humane endotelceller i vena umbilicalis i samme grad som pazopanib, mens de andre er 10 til 20 gange mindre aktive. Derfor afhænger pazopanibs aktivitet primært af pazopanib-eksponeringen og ikke af metabolitterne.

Elimination

Pazopanib elimineres langsomt med en gennemsnitlig halveringstid på 30,9 timer efter administration af den anbefalede dosis på 800 mg. Pazopanib elimineres primært via fæces og < 4 % elimineres via nyrerne.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion: Resultater tyder på, at mindre end 4 % af en oralt administreret dosis af pazopanib udskilles i urinen som pazopanib og metabolitter. Resultater fra en farmakokinetisk model af populationen (data fra forsøgspersoner med kreatininclearance i intervallet 30,8 ml/minut til 150 ml/minut ved udgangsniveauet) indikerer, at nedsat nyrefunktion sandsynligvis ikke har en klinisk relevant effekt på pazopanib farmakokinetik. Der kræves ingen dosisjustering til patienter med en kreatininclearance på over 30 ml/minut. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter med en kreatininclearance på under 30 ml/minut, da der ikke er erfaring med anvendelse af pazopanib hos denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion:

Let:

Median steady-state pazopanib $C_{\max}$ og $AUC_{(0-24)}$ hos patienter med let afvigende leverparametre (defineret som enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet ALAT eller forhøjet bilirubin-niveau op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) efter administration af 800 mg pazopanib én gang daglig, svarede til medianen hos patienter med normal leverfunktion (se tabel 6). 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionprøver målt i serum (se pkt. 4.2).

Moderat:

Den maksimalt tolererede pazopanib-dosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som forhøjet bilirubin > 1,5-3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) var 200 mg én gang daglig. Medianværdier for steady-state $C_{\max}$ og $AUC_{(0-24)}$ efter administration af 200 mg pazopanib én gang daglig til patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 44 % og 39 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg én gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 6).

Baseret på sikkerheds- og tolerabilitets data anbefales det, at pazopanibdosis reduceres til 200 mg én gang daglig hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Svært:

Medianværdier for steady-state $C_{\max}$ og $AUC_{(0-24)}$ efter administration af 200 mg pazopanib én gang daglig til patienter med svært nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 18 % og 15 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg én gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 3). Baseret på den reducerede eksponering og begrænsede leverkapacitet anbefales pazopanib ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som total-bilirubin > 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2).

Tabel 6; Median steady-state farmakokinetik for pazopanib målt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Gruppe	Undersøgte dosis	$C_{\max}$ (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x time/ml)	Anbefalet dosis
Normal leverfunktion	800 mg x 1	52,0 (17,1 - 85,7)	888,2 (345,5 - 1482)	800 mg x 1
Let nedsat leverfunktion	800 mg x 1	33,5 (11,3 - 104,2)	774,2 (214,7 - 2034,4)	800 mg x 1
Moderat nedsat leverfunktion	200 mg x 1	22,2 (4,2 - 32,9)	256,8 (65,7 - 487,7)	200 mg x 1
Svært nedsat leverfunktion	200 mg x 1	9,4 (2,4 - 24,3)	130,6 (46,9 - 473,2)	Anbefales ikke

x 1 – Én gang daglig

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Pazopanib's prækliniske sikkerhedsprofil er bestemt hos mus, rotter, kaniner og aber. I forsøg med gentagne doser hos gnavere sås en sammenhæng mellem påvirkningen af forskellige væv (knogler, tænder, neglelejer, reproduktive organer, hæmatologiske væv, nyrer og pankreas) og farmakologien af VEGFR-hæmning og/eller afbrydelse af VEGF-signaler. De fleste påvirkninger sås ved et plasmaeksponeringsniveau, der er lavere end de klinisk observerede niveauer. Herudover blev observeret vægttab, diarré og/eller morbiditet, der enten var sekundære til lokale gastrointestinale påvirkninger, som følge af en høj lokal eksponering for lægemidlet i slimhinderne (aber) eller farmakologiske effekter (gnavere). Der blev set proliferative leverlæsioner (eosinofile foci og adenomer) hos hunmus ved eksponeringer på 2,5 gange den humane eksponering (baseret på AUC).

I juvenile toksicitetsstudier, hvor rotter i præ-afvænningsfasen fik pazopanib fra dag 9 til dag 14 efter fødslen, sås dødsfald og unormal organvækst/modning af nyrer, lunger, lever og hjerte ved en dosis på ca. 0,1 gang den kliniske eksponering, baseret på AUC hos voksne mennesker. Når rotter i post-afvænningsfase fik pazopanib fra dag 21 til dag 62 efter fødslen, sås de samme toksikologiske fund som ved sammenlignelige eksponeringer hos voksne rotter.

Pædiatriske patienter har øget risiko for påvirkning af knogler og tænder i forhold til voksne, da disse forandringer, inklusive væksthæmning (kortere ekstremiteter), skrøbelige knogler og ændring af tænderne, sås hos ungrotter ved ≥ 10 mg/kg/dag (svarende til ca. 0,1-0,2 gange den kliniske eksponering baseret på AUC hos voksne mennesker) (se pkt. 4.4).

Påvirkning af reproduktionsevnen og fertiliteten samt teratogene effekter

Pazopanib har vist sig at være embryotoksisk og teratogent hos rotter og kaniner ved eksponeringer på mere end 300 gange lavere end den humane eksponering (baseret på AUC). Pazopanib medførte nedsat fertilitet hos hunner, øget tab af pre- og post-implantation, tidlige resorptioner, embryoletalitet, nedsat føtal vægt og kardiovaskulære misdannelser. Hos gnavere er der også set et nedsat antal corpora lutea, flere cyster og ovarieatrofi. I et fertilitetsforsøg med hanrotter var der ingen påvirkning af parringen eller fertiliteten. Der blev dog observeret en nedsat vægt af testikler og bitestikler samt en nedsat spermproduktionsrate, spermotilitet og spermkoncentration i testiklerne og bitestiklerne ved eksponeringer på 0,3 gange den humane eksponering (baseret på AUC).

Genotoksicitet

I genotoksicitetsassays medførte pazopanib ingen genetiske skader ved testning (Ames-test, analyse af kromosomaberrationer i humane perifere lymfocytter og *in vivo* mikronukleus-assay hos rotter). Et syntetisk mellemprodukt i fremstillingen af pazopanib, der også er til stede i det færdige produkt i små mængder, var ikke mutagen i Ames-testen, men genotoksisk i lymfom-assayet hos mus og i mikronukleus-assayet hos mus *in vivo*.

Karcinogenicitet

Der er ikke udført forsøg, hvor karcinogeniciteten af pazopanib er blevet undersøgt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K30)
Natriumstivelsesglycolat (type A)

Tabletovertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen, som indeholder enten 30 eller 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. juni 2010

Dato for sidste forlængelse: 22. maj 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.