

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votrient 200 mg Filmdabletten
Votrient 400 mg Filmdabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Votrient 200 mg Filmdabletten

Jede Filmdablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

Votrient 400 mg Filmdabletten

Jede Filmdablette enthält 400 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmdablette.

Votrient 200 mg Filmdabletten

Kapselförmige rosa Filmdablette, die auf einer Seite mit der Prägung „GS JT“ versehen ist.

Votrient 400 mg Filmdabletten

Kapselförmige weiße Filmdablette, die auf einer Seite mit der Prägung „GS UHL“ versehen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nierenzellkarzinom (*renal cell carcinoma* - RCC)

Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.

Weichteilsarkom (WTS, *soft-tissue sarcoma* - STS)

Votrient ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms (WTS, STS), die vorher eine Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-)adjuvanten Therapie progredient wurden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib wurde nur bei bestimmten histologisch definierten Weichteilsarkom-Subtypen bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Votrient sollte nur durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Pazopanib beträgt für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms oder Weichteilsarkoms 800 mg einmal täglich.

Dosismodifikationen

Zum Management von Nebenwirkungen sollte eine Dosismodifikation (Reduktion oder Erhöhung) abhängig von der individuellen Verträglichkeit schrittweise durch Reduktion oder Erhöhung um 200 mg erfolgen. Die Pazopanib-Dosis sollte 800 mg täglich nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Pazopanib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bezüglich Organwachstum und Reifung bestehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pazopanib bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Pazopanib bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor. Insgesamt wurden in den RCC-Studien mit Pazopanib keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Pazopanib bei mindestens 65jährigen Personen und jüngeren Personen gefunden. Auch in der klinischen Erfahrung wurden keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten gefunden, jedoch kann eine größere Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Wegen der geringen renalen Ausscheidung von Pazopanib und dessen Metaboliten ist ein klinisch relevanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Pazopanib durch eine Nierenfunktionsstörung unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht wird empfohlen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, da keine Erfahrungen mit Pazopanib bei dieser Patientengruppe vorliegen.

Leberfunktionsstörungen

Die Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen basieren auf pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades (siehe Abschnitt 5.2). Alle Patienten sollen sich Leberfunktionstests unterziehen, um feststellen zu können, ob bei ihnen Leberfunktionsstörungen vor und während der Pazopanib-Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit erfolgen. 800 mg Pazopanib einmal täglich ist die empfohlene Dosis für Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen im Serum (definiert entweder als Bilirubin im Normalbereich und jeglicher Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT) oder als Erhöhung des Bilirubins (> 35 % in Form von direktem Bilirubin) bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwerts (ULN) unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (definiert als Anstieg des Bilirubins > 1,5 bis 3 x ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) wird eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Pazopanib wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert als Gesamt-Bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) nicht empfohlen.

Siehe Abschnitt 4.4 zum Lebermonitoring und zur Dosismodifikation bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Hepatotoxizität.

Art der Anwendung

Pazopanib ist zum Einnehmen bestimmt. Es sollte auf nüchternen Magen, entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtabletten müssen unzerkaut eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf die Leber

Fälle von Leberversagen (einschließlich solche mit tödlichem Ausgang) sind während der Anwendung von Pazopanib beschrieben worden. Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen. 800 mg Pazopanib einmal täglich ist die empfohlene Dosis für Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen im Serum (entweder Bilirubin im Normalbereich und jeglicher Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT) oder Erhöhung des Bilirubins bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwerts (ULN) unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Anstieg des Bilirubins $> 1,5$ bis $3 \times \text{ULN}$ unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) wird eine reduzierte Dosis von 200-mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Pazopanib wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Exposition nach einer 200 mg-Dosis ist bei diesen Patienten merklich vermindert, jedoch sehr variabel mit Werten, die als nicht ausreichend für die Erzielung einer klinisch relevanten Wirkung angesehen werden.

In klinischen Studien mit Pazopanib wurden Anstiege von Transaminasen (ALAT [GPT], Aspartat-Aminotransferase [ASAT, GOT]) und Bilirubin im Serum beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In der Mehrzahl der Fälle wurde über isolierte ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Anstiege ohne gleichzeitige Erhöhungen der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins berichtet. Patienten im Alter von über 60 Jahren können ein höheres Risiko für leichte ($> 3 \times \text{ULN}$) bis schwerwiegende ($> 8 \times \text{ULN}$) ALAT (GPT)-Anstiege haben. Auch Patienten, die das HLA-B*57:01-Allel tragen, haben ein erhöhtes Risiko für mit Pazopanib assoziierte ALAT (GPT)-Erhöhungen. Die Leberfunktion sollte, unabhängig von Genotyp oder Alter, bei allen Patienten, die Pazopanib erhalten, regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.1).

Serum-Leberfunktionsuntersuchungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib, in den Wochen 3, 5, 7 und 9 und danach in den Monaten 3 und 4 durchgeführt werden, sowie zusätzliche Untersuchungen wie klinisch indiziert. Eine regelmäßige Untersuchung sollte auch nach Monat 4 weiterhin durchgeführt werden.

Siehe Tabelle 1 als Leitfaden für Dosisanpassungen bei Patienten mit Gesamt-Bilirubin- $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ sowie ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Ausgangswerten $\leq 2 \times \text{ULN}$:

Tabelle 1 Dosisanpassung bei arzneimittelinduzierter Hepatotoxizität

Leberwerte	Dosisanpassung
Erhöhung der Transaminasen zwischen 3 und 8 x ULN	Fortsetzung der Pazopanib-Behandlung unter wöchentlicher Überwachung der Leberfunktion, bis die Transaminasen wieder auf Grad 1 oder auf die Ausgangswerte zurückgegangen sind.
Erhöhung der Transaminasen $> 8 \times \text{ULN}$	Unterbrechung der Pazopanib-Behandlung, bis die Transaminasen wieder auf Grad 1 oder auf die Ausgangswerte zurückgegangen sind. Wenn der mögliche Nutzen einer Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung das Hepatotoxizitätsrisiko übersteigt, sollte die Pazopanib-Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 400 mg täglich wiederbegonnen werden unter wöchentlicher Durchführung der Leberfunktionstests über 8 Wochen. Wenn nach Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung die Transaminasewerte erneut das 3-Fache des oberen Grenzwerts übersteigen, sollte Pazopanib dauerhaft abgesetzt werden.
Erhöhung der Transaminasen $> 3 \times \text{ULN}$ bei gleichzeitiger Erhöhung des Bilirubins $> 2 \times \text{ULN}$	Pazopanib ist dauerhaft abzusetzen. Die Patienten sollten solange überwacht werden, bis die Werte auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert gefallen sind. Pazopanib ist ein UGT1A1-Inhibitor. Eine leichte „indirekte“ (unkonjugiertes Bilirubin) Hyperbilirubinämie kann bei Patienten mit Gilbert-Syndrom auftreten. Patienten mit lediglich leichter „indirekter“ Hyperbilirubinämie, bekanntem oder vermutetem Gilbert-Syndrom und ALAT (GPT)-Erhöhungen $> 3 \times \text{ULN}$ sollten entsprechend den bei isolierten ALAT (GPT)-Erhöhungen beschriebenen Empfehlungen überwacht werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und Simvastatin erhöht das Risiko von ALAT (GPT)-Erhöhungen (siehe Abschnitt 4.5) und sollte nur mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung durchgeführt werden.

Hypertonie

In klinischen Studien mit Pazopanib traten Fälle von Bluthochdruck auf, einschließlich neu diagnostizierter symptomatischer Episoden (hypertensive Krise). Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollte der Blutdruck gut eingestellt sein. Die Patienten sollten frühzeitig nach Beginn der Behandlung (nicht länger als eine Woche nach Beginn der Pazopanib-Therapie) und danach regelmäßig auf eine Hypertonie hin überwacht werden, um eine engmaschige Blutdruckkontrolle sicherzustellen. Erhöhte Blutdruckwerte (systolischer Blutdruck $\geq 150 \text{ mmHg}$ oder diastolischer Blutdruck $\geq 100 \text{ mmHg}$) traten frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf (ungefähr 40 % der Fälle traten bis Tag 9 und ungefähr 90 % der Fälle in den ersten 18 Wochen auf). Der Blutdruck sollte engmaschig überwacht und umgehend mithilfe einer Kombination aus blutdrucksenkender Therapie und Anpassung der Pazopanib-Dosis (Unterbrechung und Wiedereinleitung mit einer verringerten Dosis nach klinischer Einschätzung) eingestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Pazopanib sollte abgesetzt werden, wenn Hinweise für eine hypertensive Krise bestehen oder wenn die Hypertonie schwerwiegend ist und trotz blutdrucksenkender Therapie und Dosisreduktion von Pazopanib fortbesteht.

Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/Reversibles posteriore Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)

Über PRES/RPLS wurde im Zusammenhang mit Pazopanib berichtet. PRES/RPLS kann sich mit Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Krampfanfällen, Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit, Erblindung und anderen visuellen oder neurologischen Störungen manifestieren und kann zum Tod führen. Patienten, die PRES/RPLS entwickeln, sollten Pazopanib dauerhaft absetzen.

Interstitielle Lungenerkrankung (ILK)/Pneumonitis

Über eine ILK, die tödlich verlaufen kann, wurde im Zusammenhang mit Pazopanib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen auf pulmonale Symptome, die auf eine ILK/Pneumonitis hinweisen, hin überwacht werden; Pazopanib soll bei Patienten, die eine ILK/Pneumonitis entwickeln, abgesetzt werden.

Kardiale Dysfunktion/Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit vorbestehender kardialer Dysfunktion sollten vor Therapiebeginn die Risiken gegen den Nutzen einer Pazopanib-Behandlung abgewogen werden. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz oder mit einer linksventrikulären Auswurfraction (*left ventricular ejection fraction* - LVEF) unterhalb des Normbereichs wurden bisher nicht untersucht.

In klinischen Studien mit Pazopanib sind Fälle kardialer Dysfunktionen wie Stauungsinsuffizienz und verringerte LVEF aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). In einer randomisierten Studie zum Vergleich von Pazopanib mit Sunitinib bei Patienten mit RCC (VEG108844) wurden die LVEF-Werte zu Beginn der Behandlung und danach fortlaufend gemessen. Eine myokardiale Dysfunktion trat bei 13 % (47/362) der Studienteilnehmer im Pazopanib-Arm im Vergleich zu 11 % (42/369) der Studienteilnehmer im Sunitinib-Arm auf. Eine kongestive Herzinsuffizienz wurde bei 0,5 % der Patienten in jedem Behandlungsarm beobachtet. Über eine kongestive Herzinsuffizienz wurde bei 3 von 240 (1 %) Studienteilnehmern in der Phase-III-Weichteilsarkom-Studie VEG110727 berichtet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen LVEF-Messungen zu und nach Behandlungsbeginn vorliegen, wurde eine Verringerung der LVEF bei 11 % (15/140) im Pazopanib-Arm und bei 3 % (1/39) im Placebo-Arm festgestellt.

Risikofaktoren

Dreizehn der 15 Studienteilnehmer im Pazopanib-Arm der Phase-III-Weichteilsarkom-Studie hatten gleichzeitig einen Bluthochdruck, der die kardiale Dysfunktion bei diesen Risikopatienten durch Erhöhung der kardialen Nachlast verstärkt haben könnte. 99 % (243/246) der in die Phase-III-Weichteilsarkom-Studie eingeschlossenen Patienten, einschließlich der oben genannten 15 Studienteilnehmer, hatten zuvor Anthrazykline erhalten. Eine vorangegangene Anthrazyklin-Therapie könnte ein Risikofaktor für eine kardiale Dysfunktion sein.

Ausgang

Bei vier der 15 Studienteilnehmer erholte sich die LVEF vollständig (innerhalb von 5 % um den Ausgangswert) und bei 5 teilweise (innerhalb des Normalbereichs, aber > 5 % unterhalb des Ausgangswerts). Ein Patient erholte sich nicht, bei den verbleibenden 5 Studienteilnehmern liegen keine Nachbeobachtungsdaten vor.

Management

Bei Patienten mit signifikanter Verringerung der LVEF sollte eine Unterbrechung und/oder Dosisreduktion der Pazopanib-Therapie erfolgen und mit einer Bluthochdruckbehandlung (falls bereits bestehend, siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Abschnitt Hypertonie weiter oben) wie klinisch indiziert kombiniert werden.

Die Patienten sollten engmaschig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz hin überwacht werden. Bei Patienten mit Risiko für eine kardiale Dysfunktion werden LVEF-Kontrollen

zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen.

QT-Verlängerung und Torsade de Pointes

In klinischen Studien mit Pazopanib sind QT-Verlängerungen und Torsade de Pointes aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Pazopanib sollte bei Patienten mit QT-Intervall-Verlängerung in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einem verlängerten QT-Intervall führen können, sowie bei Patienten mit relevanten kardialen Vorerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn Pazopanib angewendet wird, werden zu Beginn und während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen sowie eine Aufrechterhaltung der Elektrolytkonzentrationen (z. B. Kalzium, Magnesium, Kalium) im Normalbereich empfohlen.

Arterielle thrombotische Ereignisse

In klinischen Studien mit Pazopanib wurden Myokardinfarkte, myokardiale Ischämien, ischämische Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Tödlich verlaufende Fälle sind beobachtet worden. Pazopanib sollte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse oder mit thrombotischen Ereignissen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden. Die Gabe von Pazopanib ist bei Patienten mit einem solchen Ereignis in den vorangegangenen 6 Monaten nicht untersucht worden. Eine Behandlungsentscheidung sollte individuell auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Abschätzung für den einzelnen Patienten erfolgen.

Venöse thromboembolische Ereignisse

In klinischen Studien mit Pazopanib sind venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Venenthrombose und tödlich verlaufender Lungenembolie aufgetreten. Diese Ereignisse wurden sowohl in den Nierenzellkarzinom-Studien als auch in den Weichteilsarkom-Studien beobachtet, die Inzidenz war in der Weichteilsarkom-Population (5 %) höher als in der RCC-Population (2 %).

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Über eine TMA wurde in klinischen Studien mit Pazopanib als Monotherapie, in Kombination mit Bevacizumab und in Kombination mit Topotecan (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Patienten, die eine TMA entwickeln, sollten Pazopanib dauerhaft absetzen. Eine Reversibilität der Auswirkungen der TMA wurde nach Absetzen der Behandlung beobachtet. Pazopanib ist nicht für die Anwendung in Kombination mit anderen Wirkstoffen angezeigt.

Hämorrhagische Ereignisse

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Tödlich verlaufende hämorrhagische Ereignisse sind aufgetreten. Pazopanib ist nicht bei Patienten mit Hämoptysen, zerebralen Hämorrhagien oder klinisch signifikanten gastrointestinalen (GI) Hämorrhagien in den vorausgegangenen 6 Monaten untersucht worden. Pazopanib sollte bei Patienten mit einem erheblichen Hämorrhagie-Risiko mit Vorsicht angewendet werden.

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Gastrointestinale (GI) Perforationen und Fisteln

In klinischen Studien mit Pazopanib sind Fälle von GI-Perforationen oder Fisteln aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Tödlich verlaufende Perforationen sind aufgetreten. Pazopanib sollte bei Patienten mit einem Risiko für GI-Perforationen oder Fisteln mit Vorsicht angewendet werden.

Wundheilung

Es wurden keine formellen Studien zur Wirkung von Pazopanib auf die Wundheilung durchgeführt. Da Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) die Wundheilung verzögern können, sollte eine Behandlung mit Pazopanib mindestens 7 Tage vor einer geplanten Operation beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung nach einer Operation sollte auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung einer zufriedenstellenden Wundheilung getroffen werden. Pazopanib sollte bei Patienten mit Wunddehiszenz abgesetzt werden.

Hypothyreose

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über Fälle von Hypothyreosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion empfohlen, Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion sollten gemäß der gängigen klinischen Praxis vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib behandelt werden. Alle Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion während der Behandlung mit Pazopanib überwacht werden. Laboruntersuchungen der Schilddrüsenfunktion sollten regelmäßig durchgeführt und entsprechend der gängigen klinischen Praxis gehandhabt werden.

Proteinurie

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über Proteinurie berichtet. Es wird eine Urinanalyse zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung empfohlen; die Patienten sollten auf eine Verschlechterung einer Proteinurie hin überwacht werden. Pazopanib sollte abgesetzt werden, wenn der Patient ein nephrotisches Syndrom entwickelt.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten von TLS, einschließlich TLS mit tödlichem Ausgang, wurde mit der Anwendung von Pazopanib in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit einem erhöhten Risiko für TLS sind Patienten mit rasch wachsenden Tumoren, einer hohen Tumorlast, Nierenfunktionsstörungen oder Dehydration. Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollten vorbeugende Maßnahmen, wie die Behandlung hoher Harnsäurespiegel und eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr, in Betracht gezogen werden. Risikopatienten sollten engmaschig überwacht und wie klinisch erforderlich behandelt werden.

Pneumothorax

In klinischen Studien mit Pazopanib beim fortgeschrittenen Weichteilsarkom sind Fälle von Pneumothorax aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter einer Pazopanib-Therapie sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome für einen Pneumothorax hin überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Da Pazopanib aufgrund der Wirkungsweise das Organwachstum und die Reifung während der frühen postnatalen Entwicklung bei Nagern stark beeinflussen kann (siehe Abschnitt 5.3), sollte Pazopanib nicht bei Kindern unter 2 Jahren gegeben werden.

Infektionen

Über Fälle schwerer Infektionen (mit oder ohne Neutropenie), in einigen Fällen auch mit tödlichem Ausgang, wurde berichtet.

Kombination mit anderen systemischen Anti-Tumor-Therapien

Klinische Studien mit Pazopanib in Kombination mit einigen anderen Anti-Tumor-Therapien (wie beispielsweise Pemetrexed, Lapatinib oder Pembrolizumab) wurden wegen Bedenken über erhöhte Toxizitäten und/oder Mortalität vorzeitig beendet. Eine sichere und wirksame Kombinationsdosis für diese Schemata konnte nicht festgelegt werden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Falls Pazopanib während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn eine Patientin unter Pazopanib schwanger wird, sollte die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Pazopanib eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

Wechselwirkungen

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-, P-glycoprotein (P-gp)- und Brustkrebsresistenz-Protein (BCRP)-Inhibitoren sollte wegen der Gefahr einer erhöhten Pazopanib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Wahl alternativ zu verabreichender Arzneimittel mit keinem oder nur geringem Potenzial, CYP3A4, P-gp oder BCRP zu hemmen, sollte in Betracht gezogen werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sollte wegen der Gefahr einer verringerten Pazopanib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol wurden Fälle von Hyperglykämie beobachtet.

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1)-Substraten (z. B. Irinotecan) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Pazopanib ein UGT1A1-Inhibitor ist (siehe Abschnitt 4.5).

Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Pazopanib gemieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Pazopanib

In-vitro-Studien legen nahe, dass die oxidative Verstoffwechselung von Pazopanib in menschlichen Lebermikrosomen hauptsächlich über CYP3A4 erfolgt, zu geringeren Teilen auch über CYP1A2 und CYP2C8. Daher können CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren die Verstoffwechselung von Pazopanib verändern.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-Inhibitoren

Pazopanib ist ein Substrat für CYP3A4, P-gp und BCRP.

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib (400 mg einmal täglich) mit dem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen führte zu mittleren Anstiegen der AUC₍₀₋₂₄₎ und C_{max} von Pazopanib um 66 % bzw. 45 % im Verhältnis zur alleinigen Gabe von Pazopanib (400 mg einmal täglich über 7 Tage). Ein Vergleich der pharmakokinetischen Parameter C_{max} (Streubreite der Mittelwerte 27,5 bis 58,1 µg/ml) und AUC₍₀₋₂₄₎ (Streubreite der Mittelwerte 48,7 bis 1040 µg*h/ml) nach Gabe von 800 mg Pazopanib allein und nach Gabe von

400 mg Pazopanib mit 400 mg Ketoconazol (mittlere C_{\max} 59,2 µg/ml, mittlere $AUC_{(0-24)}$ 1300 µg·h/ml) weist darauf hin, dass in Gegenwart eines starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitors eine Dosisreduktion von Pazopanib auf 400 mg einmal täglich bei der Mehrzahl der Patienten zu einer systemischen Exposition ähnlich der nach alleiniger Gabe von 800 mg Pazopanib einmal täglich führt. Jedoch kann die systemische Pazopanib-Exposition bei einigen Patienten höher als nach alleiniger Gabe von 800 mg Pazopanib sein.

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit anderen starken Inhibitoren der CYP3A4-Familie (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) kann die Pazopanib-Konzentrationen erhöhen. Grapefruitsaft enthält einen CYP3A4-Inhibitor und kann ebenso die Pazopanib-Konzentrationen im Plasma erhöhen.

Die Gabe von 1500 mg Lapatinib (ein Substrat und schwacher Inhibitor von CYP3A4 und P-gp sowie ein starker Inhibitor von BCRP) mit 800 mg Pazopanib führte zu einem Anstieg der mittleren $AUC_{(0-24)}$ - und C_{\max} -Werte um ungefähr 50 % bis 60 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von 800 mg Pazopanib. Die Inhibition von P-gp und/oder BCRP durch Lapatinib trug wahrscheinlich zur erhöhten Pazopanib-Exposition bei.

Die gleichzeitige Gabe von Pazopanib mit einem CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitor wie Lapatinib kann zu einer Erhöhung der Pazopanib-Konzentrationen im Plasma führen. Ebenso kann die gleichzeitige Gabe von Pazopanib mit starken P-gp- oder BCRP-Hemmstoffen die Pazopanib-Exposition und -Verteilung ändern, einschließlich der Verteilung in das zentrale Nervensystem (ZNS).

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit einem starken CYP3A4-Inhibitor sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn keine medizinisch akzeptable Alternative zu einem starken CYP3A4-Inhibitor verfügbar ist, sollte die Pazopanib-Dosis bei gleichzeitiger Gabe auf 400 mg täglich verringert werden. In solchen Fällen sollte besonders auf Nebenwirkungen geachtet werden. Bei Auftreten von möglicherweise Arzneimittelbedingten Nebenwirkungen sollte eine weitere Dosis-Reduktion in Betracht gezogen werden.

Kombinationen mit starken P-gp- oder BCRP-Hemmstoffen sollten vermieden werden, alternativ wird die Wahl einer Begleitmedikation mit keinem oder nur geringem P-gp- oder BCRP-hemmenden Potenzial empfohlen.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-Induktoren

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin können zu einer Erniedrigung der Pazopanib-Konzentrationen im Plasma führen. Die gleichzeitige Gabe von Pazopanib mit starken P-gp- oder BCRP-Induktoren kann die Pazopanib-Exposition und -Verteilung ändern, einschließlich der Verteilung in das ZNS. Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation mit keinem oder nur geringem Enzym- oder Transporter-induzierenden Potenzial wird empfohlen.

Wirkung von Pazopanib auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigten, dass Pazopanib die CYP-Enzyme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, und 2E1 hemmt. Eine potenzielle Induktion der menschlichen CYP3A4-Enzyme wurde in einem PXR-Test an menschlichen Zellen *in vitro* belegt.

Klinisch-pharmakologische Studien mit einmal täglicher Gabe von 800 mg Pazopanib belegen, dass Pazopanib keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Koffein (CYP1A2-Modellsubstrat), Warfarin (CYP2C9-Modellsubstrat) oder Omeprazol (CYP2C19-Modellsubstrat) bei Krebspatienten hat. Die Gabe von Pazopanib führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC - und C_{\max} -Werte von Midazolam (CYP3A4-Modellsubstrat) um ungefähr 30 % und einer Erhöhung des Dextromethorphan/Dextrophan-Verhältnisses um 33 % bis 64 % im Urin nach oraler Gabe von Dextromethorphan (CYP2D6-Modellsubstrat). Die gleichzeitige Gabe von 800 mg Pazopanib einmal täglich und 80 mg/m² Paclitaxel (CYP3A4- und CYP2C8-Substrat) einmal wöchentlich führte zu einem mittleren Anstieg der AUC - und C_{\max} -Werte von Paclitaxel um 26 % bzw. 31 %.

Basierend auf IC_{50} -Werten *in vitro* und C_{max} -Werten im Plasma *in vivo* könnten die Pazopanib-Metaboliten GSK1268992 und GSK1268997 zum Netto-Hemmeffekt von Pazopanib auf BCRP beitragen. Weiterhin kann eine Hemmung von BCRP und P-gp durch Pazopanib im Magen-Darm-Trakt nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist erforderlich, wenn Pazopanib gemeinsam mit anderen oral einzunehmenden BCRP- und P-gp-Substraten gegeben wird.

In vitro hemmte Pazopanib das menschliche Transport-Polypeptid für organische Anionen (OATP1B1). Ein Einfluss von Pazopanib auf die Pharmakokinetik von OATP1B1-Substraten (z. B. Statine, siehe unten „Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Pazopanib und Simvastatin“) kann nicht ausgeschlossen werden.

Pazopanib ist *in vitro* ein Inhibitor des Uridindiphosphoglucuronosyltransferase-Enzyms 1A1 (UGT1A1). Der aktive Metabolit von Irinotecan, SN-38, ist ein Substrat für OATP1B1 und UGT1A1. Die gemeinsame Gabe von 400 mg Pazopanib einmal täglich mit 250 mg/m² Cetuximab und 150 mg/m² Irinotecan führte zu einem ungefähr 20%igen Anstieg in der systemischen Exposition von SN-38. Pazopanib könnte bei Probanden mit UGT1A1*28-Polymorphismus eine größere Wirkung auf die Disposition von SN-38 relativ zu Probanden mit dem Wildtyp-Allel haben. Der UGT1A1-Genotyp ist jedoch nicht immer für die Wirkung von Pazopanib auf die SN-38-Disposition vorhersagekräftig. Vorsicht ist geboten, wenn Pazopanib gemeinsam mit UGT1A1-Substraten gegeben wird.

Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Pazopanib und Simvastatin

Eine gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und Simvastatin erhöht die Häufigkeit von ALAT (GPT)-Erhöhungen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Pazopanib zeigen, dass von ALAT (GPT)-Werten $> 3 \times$ ULN (obere Grenze des Normalwerts) bei 126/895 (14 %) der Patienten, die keine Statine einnahmen, berichtet wurde, im Vergleich zu 11/41 (27 %) der Patienten, die gleichzeitig Simvastatin einnahmen ($p = 0,038$). Wenn ein Patient, der gleichzeitig Simvastatin erhält, ALAT (GPT)-Erhöhungen entwickelt, sollten die Dosierungsrichtlinien für Pazopanib beachtet und Simvastatin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus sollte eine gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und anderen Statinen mit Vorsicht erfolgen, da derzeit keine ausreichenden Daten verfügbar sind, um deren Einfluss auf die ALAT (GPT)-Werte abschätzen zu können. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Pazopanib die Pharmakokinetik anderer Statine (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) beeinflusst.

Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Pazopanib

Eine Gabe von Pazopanib zu Mahlzeiten mit einem hohen oder niedrigen Fettanteil führte zu einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der AUC- und C_{max} -Werte. Daher sollte Pazopanib entweder mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens anheben

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit Esomeprazol verringert die Bioverfügbarkeit von Pazopanib um ungefähr 40 % (AUC und C_{max}). Eine gemeinsame Gabe von Pazopanib mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magensafts anheben, sollte vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) medizinisch erforderlich sein sollte, wird empfohlen, die Pazopanib-Dosis auf nüchternen Magen einmal täglich am Abend zusammen mit dem PPI einzunehmen. Falls die gleichzeitige Anwendung eines H₂-Rezeptorantagonisten medizinisch erforderlich sein sollte, wird empfohlen, die Pazopanib-Dosis auf nüchternen Magen einmal täglich mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme des H₂-Rezeptorantagonisten einzunehmen. Pazopanib sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Gabe kurzwirksamer Antazida eingenommen werden. Die Empfehlungen, wie PPIs und H₂-Rezeptorantagonisten gleichzeitig einzunehmen sind, basieren auf Überlegungen zur Physiologie.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft/Verhütung bei Männern und Frauen

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Pazopanib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Pazopanib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pazopanib aufgrund des klinischen Zustandes der Patientin erforderlich ist. Falls Pazopanib während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn eine Patientin unter Pazopanib schwanger wird, sollte die Patientin über das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Pazopanib-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden und während der Behandlung mit Pazopanib eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männliche Patienten (einschließlich vasktomierter Patienten) sollten während der Einnahme von Pazopanib und mindestens 2 Wochen nach der letzten Pazopanib-Dosis beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden, um eine potenzielle Arzneimittelexposition von Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter zu vermeiden.

Stillzeit

Die Sicherheit einer Anwendung von Pazopanib in der Stillzeit ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt ob Pazopanib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es liegen keine tierexperimentellen Daten zum Übergang von Pazopanib in die Muttermilch vor. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Pazopanib sollte nicht gestillt werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die männliche oder weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Pazopanib beeinträchtigt sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Votrient hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Auf Basis der Pharmakologie von Pazopanib ist ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht zu erwarten. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Pazopanib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten vermeiden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich schwindlig, müde oder kraftlos fühlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die zusammengefassten Daten aus der Nierenzellkarzinom (RCC)-Zulassungsstudie (VEG105192, n = 290), der Verlängerungsstudie (VEG107769, n = 71), der unterstützenden Phase-II-Studie (VEG102616, n = 225) und der randomisierten, offenen Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie mit Parallelgruppen (VEG108844, n = 557) wurden für die Gesamtbewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib bei RCC-Studienteilnehmern (Gesamtzahl n = 1149) ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1).

Die zusammengefassten Daten aus der Weichteilsarkom-Zulassungsstudie (VEG110727, n = 369) und der unterstützenden Phase-II-Studie (VEG20002, n = 142) wurden im Rahmen der Gesamtbewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib bei Weichteilsarkom-Studienteilnehmern (Sicherheitspopulation gesamt n = 382) ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in den Nierenzellkarzinom- und Weichteilsarkom-Studien identifiziert wurden, waren transitorische ischämische Attacken, ischämische Schlaganfälle, myokardiale Ischämien, myokardiale und zerebrale Infarkte, kardiale Dysfunktion, gastrointestinale Perforationen und Fisteln, QT-Verlängerung, Torsade de Pointes und pulmonale, gastrointestinale und zerebrale Blutungen; alle diese Nebenwirkungen wurden bei < 1 % der behandelten Patienten berichtet. Andere bedeutsame schwerwiegende Nebenwirkungen, die in den Weichteilsarkom-Studien identifiziert wurden, beinhalteten venöse thromboembolische Ereignisse, linksventrikuläre Dysfunktionen und Pneumothorax.

Tödlich verlaufende Ereignisse, die als möglicherweise im Zusammenhang mit Pazopanib stehend eingestuft wurden, beinhalteten gastrointestinale Blutungen, Lungenblutungen/Hämoptysen, Leberfunktionsstörungen, intestinale Perforationen und ischämische Schlaganfälle.

Die häufigsten Nebenwirkungen (die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten waren) aller Grade in den Nierenzellkarzinom- und Weichteilsarkom-Studien beinhalteten: Durchfall, Verfärbung der Haare, Hypopigmentierung der Haut, exfoliativer Hautausschlag, Bluthochdruck, Übelkeit, Kopfschmerzen, Fatigue, Anorexie, Erbrechen, Geschmacksstörung, Stomatitis, Gewichtsverlust, Schmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase- und Aspartat-Aminotransferase-Werte.

Arzneimittelnebenwirkungen aller Grade, die in Nierenzellkarzinom- und Weichteilsarkom-Studien oder nach der Markteinführung berichtet wurden, sind weiter unten nach MedDRA- Organsystemklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Häufigkeitskategorien basieren auf absoluten Häufigkeiten in den klinischen Studien. Es wurden auch Daten nach der Markteinführung zur Unbedenklichkeit und Verträglichkeit aus allen klinischen Studien mit Pazopanib und aus Spontanberichten untersucht. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 In RCC-Studien (n = 1149) oder nach der Markteinführung berichtete, in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Infektionen (mit oder ohne Neutropenie) [†]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
	Gelegentlich	Zahnfleischinfektion	1 (< 1 %)	0	0
		Infektiöse Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Tumorschmerzen	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropenie	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopenie	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Polyzythämie	6 (0,03 %)	1	0
	Selten	Thrombotische Mikroangiopathie (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom) [†]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Häufig	Hypophosphatämie	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehydration	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie	10 (< 1 %)	0	0
	Nicht bekannt	Tumorlyse-Syndrom*	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit	30 (3 %)	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörung ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Kopfschmerzen	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Häufig	Schwindel	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Lethargie	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parästhesie	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Periphere sensorische Neuropathie	17 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hypoästhesie	8 (< 1 %)	0	0
		Transitorische ischämische Attacke	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Somnolenz	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Zerebrovaskulärer Insult	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Ischämischer Schlaganfall	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Selten	Posteriore reversible Enzephalopathie/reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom [†]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Netzhautablösung [†]	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Netzhautriss [†]	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Verfärbung der Wimpern	4 (< 1 %)	0	0
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Bradykardie	6 (< 1 %)	0	0
		Myokardinfarkt	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Kardiale Dysfunktion ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Myokardiale Ischämie	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Hitzewallungen	16 (1 %)	0	0
		Venöses thromboembolisches Ereignis ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Hautrötung	12 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hypertensive Krise	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Hämorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Selten	Aneurysmen und Arteriendissektionen [†]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenbluten	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysphonie	48 (4 %)	0	0
		Dyspnoe	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hämoptyse	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Rhinorrhoe	8 (< 1 %)	0	0
		Lungenblutung	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
	Selten	Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis [†]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Übelkeit	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Erbrechen	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Bauchschmerzen ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Häufig	Stomatitis	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsie	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Flatulenz	43 (4 %)	0	0
		Blähbauch	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Geschwüre im Mund	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Trockener Mund	27 (2 %)	0	0
		Pankreatitis	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Rektalblutung	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Hämatochezie	6 (< 1 %)	0	0
		Gastrointestinale Blutung	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Melaena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Häufiger Stuhlgang	3 (< 1 %)	0	0
		Anale Blutung	2 (< 1 %)	0	0
		Dickdarmperforation	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Blutungen im Mund	2 (< 1 %)	0	0
		Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Enterokutane Fistel	1 (< 1 %)	0	0
		Hämatemesis	1 (< 1 %)	0	0
		Hämorrhoidalblutung	1 (< 1 %)	0	0
		Ileumperforation	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Ösophagusblutung	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneale Blutung	1 (< 1 %)	0	0

Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Leberfunktionsstörung	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Hepatotoxizität	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Gelegentlich	Gelbsucht	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Arzneimittelbedingte Leberschädigung	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Leberversagen†	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Verfärbung der Haare	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Haarausfall	130 (11 %)	0	0
		Hautausschlag	129 (11 %)	7 (1 %)	0
	Häufig	Hypopigmentierung der Haut	52 (5 %)	0	0
		Trockene Haut	50 (4 %)	0	0
		Juckreiz	29 (3 %)	0	0
		Erythem	25 (2 %)	0	0
		Pigmentverlust der Haut	20 (2 %)	0	0
		Hyperhidrose	17 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Nagelerkrankung	11 (< 1 %)	0	0
		Hautexfoliation	10 (< 1 %)	0	0
		Photosensibilisierungsreaktion	7 (< 1 %)	0	0
		Erythematöser Hautausschlag	6 (< 1 %)	0	0
		Hauterkrankung	5 (< 1 %)	0	0
		Makulöser Hautausschlag	4 (< 1 %)	0	0
		Juckender Hautausschlag	3 (< 1 %)	0	0
		Hautausschlag mit Bläschenbildung	3 (< 1 %)	0	0
		Generalisierter Juckreiz	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Generalisierter Hautausschlag	2 (< 1 %)	0	0
		Papulöser Hautausschlag	2 (< 1 %)	0	0
		Plantares Erythem	1 (< 1 %)	0	0
		Hautulkus†	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Myalgie	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Muskelkrämpfe	25 (2 %)	0	0
	Gelegentlich	Muskuloskeletaler Schmerz	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Proteinurie	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Gelegentlich	Harnwegsblutung	1 (< 1 %)	0	0

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Menorrhagie	3 (< 1 %)	0	0
		Vaginalblutung	3 (< 1 %)	0	0
		Metrorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Mukositis	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Asthenie	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Ödem ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Brustschmerzen	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Schüttelfrost	4 (< 1 %)	0	0
		Erkrankung der Schleimhäute	1 (< 1 %)	0	0
Untersuchungen	Sehr häufig	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Häufig	Gewichtsverlust	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Erhöhung des Bilirubins im Blut	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Erhöhung des Kreatinins im Blut	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Erhöhung der Lipase	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		TSH-Erhöhung im Blut	36 (3 %)	0	0
		Erhöhung der Amylase	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Erhöhung der Formylglutamat-Formyltransferase (gammaGT)	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Blutdruckerhöhung	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Erhöhte Harnstoffwerte im Blut	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormaler Leberfunktionstest	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Erhöhung der Leberenzyme	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Erniedrigte Glucosewerte im Blut	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Erhöhung der Transaminasenwerte	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Abnormer Schilddrüsenfunktionstest	3 (< 1 %)	0	0
		Erhöhung des diastolischen Blutdrucks	2 (< 1 %)	0	0

		Erhöhung des systolischen Blutdrucks	1 (< 1 %)	0	0
<p>† In Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkung, die nach der Markteinführung berichtet wurde (Spontanberichte und schwerwiegende Nebenwirkungen aus allen klinischen Studien mit Pazopanib).</p> <p>* Im Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkung, die erst nach Markteinführung beobachtet wurde. Die Häufigkeit kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.</p> <p>Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:</p> <p>^a Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen</p> <p>^b Ödem, peripheres Ödem, Augenödem, lokalisiertes Ödem und Gesichtsoedem</p> <p>^c Geschmacksstörung, Verlust des Geschmackssinns und verminderte Empfindlichkeit der Geschmackswahrnehmung</p> <p>^d Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen, erniedrigte Neutrophilenzahl und erniedrigte Leukozytenzahl</p> <p>^e Verminderter Appetit und Anorexie</p> <p>^f Kardiale Dysfunktion, linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz und restriktive Kardiomyopathie</p> <p>^g Venöses thromboembolisches Ereignis, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Thrombose</p>					

Neutropenie, Thrombozytopenie und palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom wurden häufiger bei Patienten ostasiatischer Abstammung beobachtet.

Tabelle 3 Behandlungsbedingte Nebenwirkungen, von denen in Weichteilsarkom-Studien (n = 382) oder nach der Markteinführung berichtet wurde.

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Zahnfleischinfektion	4 (1 %)	0	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	Tumorschmerzen	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems^f	Sehr häufig	Leukopenie	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Thrombozytopenie	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenie	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Gelegentlich	Thrombotische Mikroangiopathie (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Endokrine Erkrankungen	Häufig	Hypothyreose	18 (5 %)	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminämie ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Dehydratation	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie	1 (< 1 %)	0	0
	Nicht bekannt	Tumorlyse-Syndrom*	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlaflosigkeit	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0

Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Geschmacksstörung	79 (21 %)	0	0
		Kopfschmerzen	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Periphere sensorische Neuropathie	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Schwindel	15 (4 %)	0	0
	Gelegentlich	Schläfrigkeit	3 (< 1 %)	0	0
		Parästhesie	1 (< 1 %)	0	0
		Zerebraler Infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen	15 (< 4 %)	0	0
Herzerkrankungen	Häufig	Kardiale Dysfunktion ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Linksventrikuläre Dysfunktion	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradykardie	4 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Myokardinfarkt	1 (< 1 %)	0	0
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypertonie	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Häufig	Venöses thromboembolisches Ereignis ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Hitzewallungen	12 (3 %)	0	0
		Hautrötungen	4 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämorrhagie	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Selten	Aneurysmen und Arteriendissektionen	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Nasenbluten	22 (6 %)	0	0
		Dysphonie	20 (5 %)	0	0
		Atemnot	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Husten	12 (3 %)	0	0
		Pneumothorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Schluckauf	4 (1 %)	0	0
		Lungenblutung	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Schmerzen im Mund- und Rachenraum	3 (< 1 %)	0	0
		Bronchialblutung	2 (< 1 %)	0	0
		Rhinorrhoe	1 (< 1 %)	0	0
		Hämoptyse	1 (< 1 %)	0	0
	Selten	Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis [†]	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Übelkeit	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Erbrechen	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Bauchschmerzen ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatitis	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Blähbauch	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Mundtrockenheit	14 (4 %)	0	0
		Dyspepsie	12 (3 %)	0	0
		Blutungen im Mund	5 (1 %)	0	0
		Flatulenz	5 (1 %)	0	0
		Anale Blutung	4 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung	2 (< 1 %)	0	0
		Rektalblutung	2 (< 1 %)	0	0
		Enterokutane Fistel	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Magenblutung	1 (< 1 %)	0	0
		Melaena	2 (< 1 %)	0	0
		Ösophagusblutung	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneale Blutung	1 (< 1 %)	0	0
		Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Dünndarmperforation	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktion	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Nicht bekannt	Leberversagen*	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Verfärbung der Haare	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentierung der Haut	80 (21 %)	0	0
		Exfolativer Hautausschlag	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Haarausfall	30 (8 %)	0	0
		Hauterkrankung ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Trockene Haut	21 (5 %)	0	0
		Hyperhidrose	18 (5 %)	0	0
		Nagelerkrankung	13 (3 %)	0	0
		Juckreiz	11 (3 %)	0	0
		Erythem	4 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautgeschwür	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
		Papulöser Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
		Photosensibilisierungsreaktion	1 (< 1 %)	0	0
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	2 (< 1 %)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskuloskeletale Schmerzen	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Myalgie	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Muskelspasmen	8 (2 %)	0	0
	Gelegentlich	Arthralgie	2 (< 1 %)	0	0

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Proteinurie	2 (< 1 %)	0	0
		Vaginalblutung	3 (< 1 %)	0	0
		Menorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Ödem ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Brustschmerzen	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Schüttelfrost	10 (3 %)	0	0
	Gelegentlich	Schleimhautentzündung ^e	1 (< 1 %)	0	0
		Asthenie	1 (< 1 %)	0	0
Untersuchungen^h	Sehr häufig	Gewichtsverlust	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Häufig	Untersuchung der Ohren, der Nase und des Rachens abnormal ^c	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Blut-Cholesterin abnormal	6 (2 %)	0	0
		Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Erhöhung der Formylglutamat-Formyltransferase (gammaGT)	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Gelegentlich	Erhöhung des Bilirubins im Blut	2 (< 1 %)	0	0
		Aspartat-Aminotransferase	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alanin-Aminotransferase	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Erniedrigte Thrombozytenwerte	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† In Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkung, die nach der Markteinführung berichtet wurde (Spontanberichte und schwerwiegende Nebenwirkungen aus allen klinischen Studien mit Pazopanib).

* Im Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkung, die erst nach Markteinführung beobachtet wurde. Die Häufigkeit kann auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden.

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

^a Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen

^b Ödem, peripheres Ödem und Augenlidödem

^c Bei der Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich um ein palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

^d Venöse thromboembolische Ereignisse – beinhalten tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und andere Begriffe aus dem Bereich Thrombose

^e Überwiegend Mukositis

^f Die Häufigkeitsangaben basieren auf den Laborwert-Tabellen aus der Studie VEG110727 (N = 240). Diese wurden als unerwünschte Ereignisse weniger häufig von den Prüfern gemeldet als in den Laborwert-Tabellen angegeben

^g Ereignisse kardialer Dysfunktionen – beinhalten linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz und restriktive Kardiomyopathie

^h Die Häufigkeitsangaben basieren auf den Meldungen unerwünschter Ereignisse durch die Prüfer.

Laborwertveränderungen wurden als unerwünschte Ereignisse weniger häufig von den Prüfern gemeldet als in den Laborwert-Tabellen angegeben

Neutropenie, Thrombozytopenie und palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom wurden häufiger bei Patienten ostasiatischer Abstammung beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf den Daten von 44 pädiatrischen Patienten aus der Phase-I-Studie ADVL0815 und 57 pädiatrischen Patienten aus der Phase-II-Studie PZP034X2203 war das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten demjenigen ähnlich, das in den zugelassenen Indikationen für Pazopanib bei Erwachsenen beschrieben wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Pazopanib wurde in Dosen bis zu 2000 mg in klinischen Studien geprüft. Fatigue (dosislimitierende Toxizität) vom Grad 3 und Bluthochdruck vom Grad 3 wurden jeweils bei 1 von 3 Patienten, die Dosen von 2000 mg beziehungsweise 1000 mg täglich erhalten hatten, beobachtet.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung mit Pazopanib, daher sollte die Behandlung einer Überdosierung unterstützende Allgemeinmaßnahmen beinhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, andere Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX03

Wirkmechanismus

Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der “Vascular Endothelial Growth Factor”-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der “Platelet-Derived Growth Factor”-Rezeptoren (PDGFR)- α und - β und des “Stem Cell Factor”-Rezeptors (c-KIT) mit IC_{50} -Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit- und PDGFR- β -Rezeptoren in Zellkulturen. *In vivo* hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäusungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen.

Pharmakogenomik

In einer pharmakogenetischen Metaanalyse von Daten aus 31 klinischen Studien mit Pazopanib, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen, kam es bei 19 % der Träger des HLA-B*57:01-Allels und bei 10 % ohne HLA-B*57:01-Allel zu einer Erhöhung der ALAT (GPT) $> 5 \times$ ULN (NCI CTC Grad 3). In diesem Datensatz waren 133 von 2.235 Patienten (6 %) Träger des HLA-B*57:01-Allels (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Studien

Nierenzellkarzinom (RCC)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pazopanib beim Nierenzellkarzinom wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie geprüft. Patienten (N = 435) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC erhielten randomisiert entweder 800 mg Pazopanib einmal täglich oder Placebo. Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung und der Vergleich beider Studienarme anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS), der hauptsächlich sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die anderen Ziele waren die Beurteilung der Gesamtansprechrate und die Dauer des Ansprechens.

Von allen 435 Patienten in dieser Studie waren 233 Patienten nicht vorbehandelt und 202 Patienten waren mit einer Behandlungslinie, die aus einer vorhergehenden IL-2- oder Interferon- α -basierten Therapie bestand, vorbehandelt. Der Allgemeinzustand („Performance Status“, ECOG) war zwischen der Pazopanib- und Placebo-Gruppe vergleichbar (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Die Mehrzahl der Patienten hatten entweder eine günstige (39 %) oder intermediäre (54 %) Prognose nach den MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)-/Motzer-Kriterien. Alle Patienten hatten eine klarzellige oder überwiegend klarzellige Histologie. Bei ungefähr der Hälfte aller Patienten waren 3 oder mehr Organe befallen, auch hatten die meisten Patienten vor Behandlungsbeginn Metastasen in der Lunge (74 %) und den Lymphknoten (54 %).

Ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm war entweder nicht oder mit Zytokinen vorbehandelt (53 % bzw. 47 % im Pazopanib-Arm, 54 % bzw. 46 % im Placebo-Arm). In der mit Zytokinen vorbehandelten Untergruppe hatte die Mehrheit (75 %) eine Interferon-basierte Behandlung erhalten.

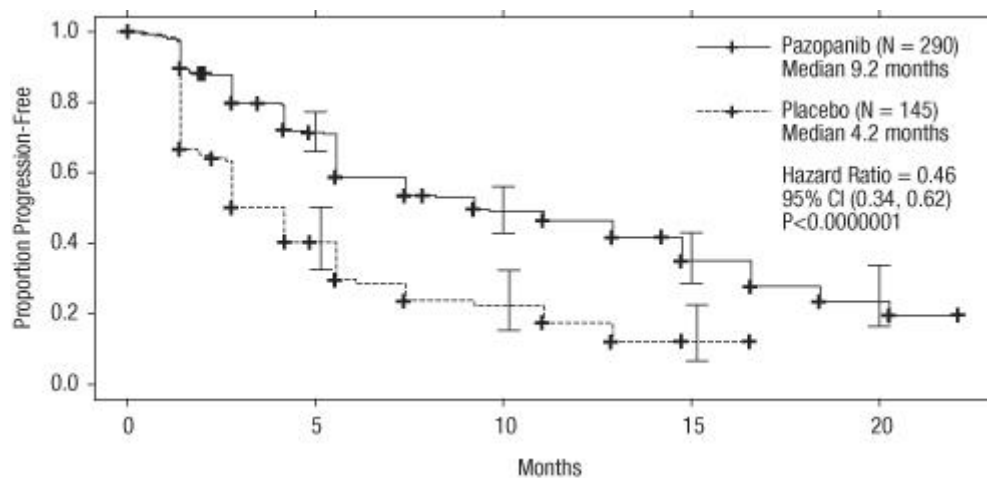
Ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm hatte eine vorangegangene Nephrektomie (89 % und 88 % im Pazopanib- bzw. Placebo-Arm) und/oder eine vorangegangene Radiotherapie (22 % und 15 % im Pazopanib- bzw. Placebo-Arm).

Die primäre Analyse des primären Endpunkts PFS basiert auf der Beurteilung der Erkrankung mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung des gesamten Studienkollektivs (nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Patienten).

Tabelle 4 Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom nach unabhängiger Beurteilung (VEG105192)

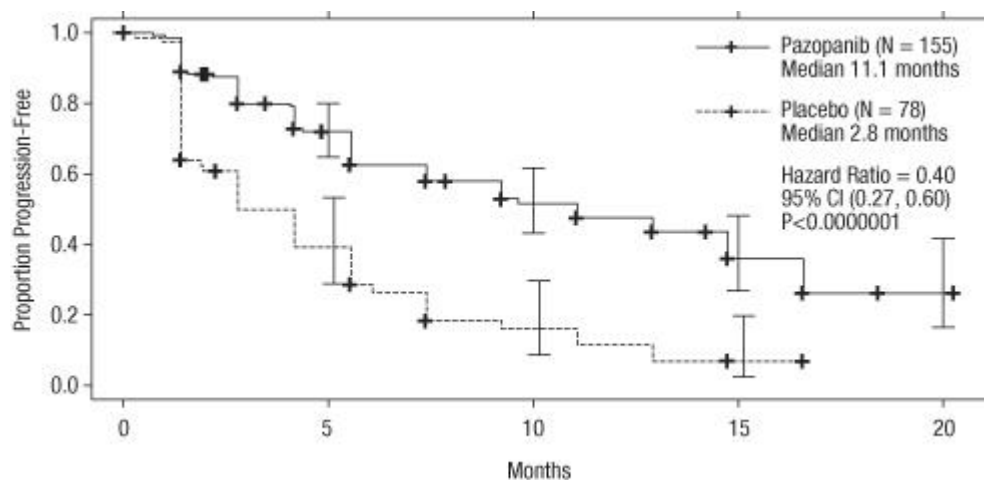
Endpunkte/Studienpopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95 %-KI)	P-Wert (einseitig)
PFS				
ITT gesamt*	N = 290	N = 145		
Median (Monate)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,0000001
Ansprechrate	N = 290	N = 145		
% (95 %-KI)	30 (25,1; 35,6)	3 (0,5; 6,4)	–	< 0,001
HR = Hazard-Ratio; ITT = „Intent to treat“; PFS = progressionsfreies Überleben. * Nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Kollektive.				

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des gesamten Studienkollektivs (nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Patienten) (VEG105192)



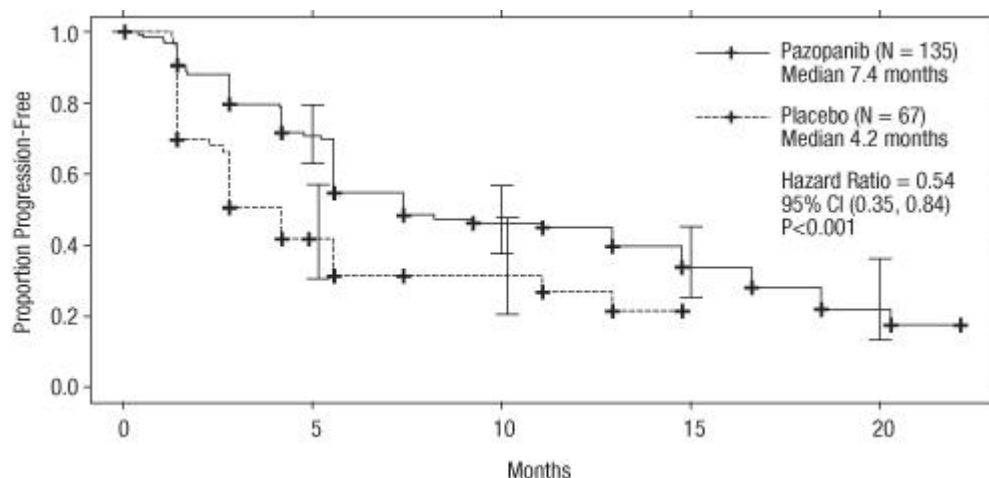
X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib — (N = 290) Median 9,2 Monate; Placebo - - - (N = 145) Median 4,2 Monate; Hazard-Ratio = 0,46; 95 %-KI (0,34; 0,62), $P < 0,0000001$

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des nicht vorbehandelten Studienkollektivs (VEG105192)



X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib — (N = 155) Median 11,1 Monate; Placebo - - - (N = 78) Median 2,8 Monate; Hazard-Ratio = 0,40; 95 %-KI (0,27; 0,60), $P < 0,0000001$

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des mit Zytokinen vorbehandelten Studienkollektivs (VEG105192)



X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib — (N = 135) Median 7,4 Monate; Placebo - - - (N = 67) Median 4,2 Monate; Hazard-Ratio = 0,54; 95 %-KI (0,35; 0,84), P < 0,001

Bei den auf die Behandlungen ansprechenden Patienten betrugen die mediane Zeit bis zum Ansprechen 11,9 Wochen und die mediane Dauer des Ansprechens 58,7 Wochen gemäß unabhängiger Beurteilung (VEG105192).

Das mediane Gesamt-Überleben (OS) zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse, wie im Prüfplan spezifiziert, betrug 22,9 Monate bzw. 20,5 Monate [Hazard-Ratio = 0,91 (95 %-KI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] für in den Pazopanib- bzw. Placebo-Arm randomisierte Patienten. Die Ergebnisse zum OS sind einer potenziellen Verzerrung unterworfen, da 54 % der Patienten im Placebo-Arm im erweiterten Teil dieser Studie nach Progression ebenfalls Pazopanib erhielten. Sechsendsechzig Prozent der Patienten unter Placebo erhielten eine weitere Therapie nach Abschluss der Studie im Vergleich zu 30 % der Patienten unter Pazopanib.

Es wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtlebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und EuroQoL EQ-5D beobachtet.

In einer Phase-II-Studie an 225 Patienten mit lokal rezidiertem oder metastasierendem klarzelligen Nierenzellkarzinom betrugen die objektive Ansprechrate 35 % und die mediane Dauer des Ansprechens 68 Wochen gemäß unabhängiger Beurteilung. Das mediane PFS betrug 11,9 Monate.

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität unter Pazopanib versus Sunitinib wurde in einer randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III mit Parallelgruppen (VEG108844) untersucht.

In der Studie VEG108844 erhielten Patienten (n = 1110) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC, die keine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, randomisiert entweder kontinuierlich 800 mg Pazopanib einmal täglich oder 50 mg Sunitinib einmal täglich in 6-wöchigen Dosierungszyklen, bestehend aus 4 Wochen Behandlung und 2 Wochen ohne Behandlung.

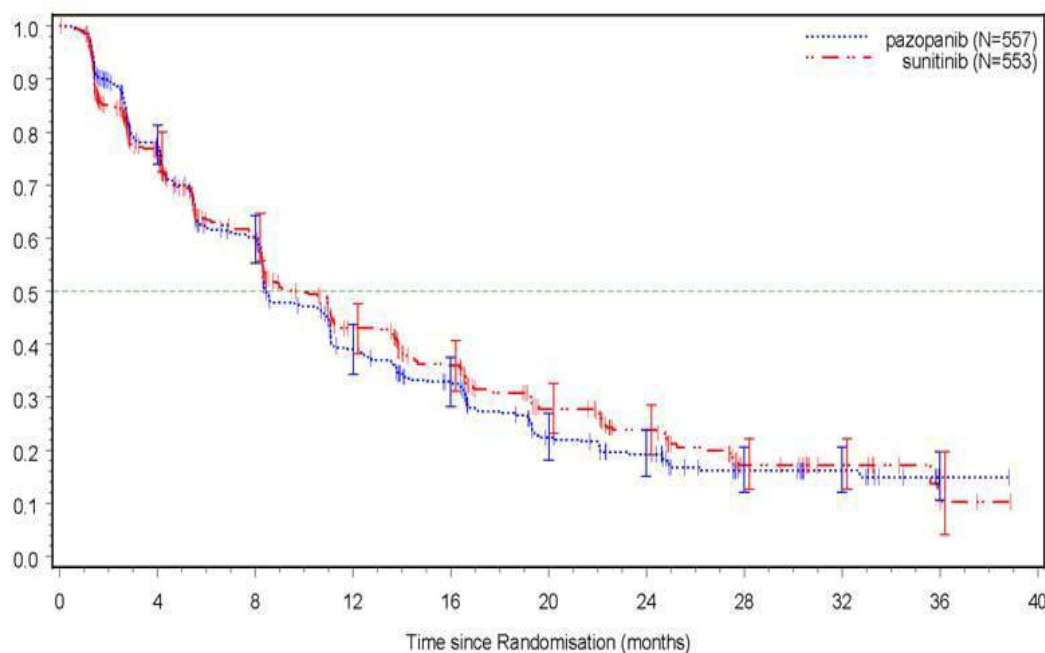
Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung und der Vergleich des PFS bei Patienten, die mit Pazopanib behandelt wurden, mit denen, die mit Sunitinib behandelt wurden. Die demographischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der initialen Diagnose und Screening waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen, die Mehrzahl der Patienten hatte eine klarzellige Histologie und eine Erkrankung im Stadium IV.

VEG108844 erreichte ihr primäres Studienziel bezüglich PFS und belegte damit, dass Pazopanib Sunitinib nicht unterlegen war, da der obere Grenzwert des 95 %-Konfidenzintervalls für die Hazard-Ratio niedriger war als die im Prüfplan spezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,25. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammengefasst.

Tabelle 5 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit (VEG108844)

Endpunkt	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95 %-KI)
PFS			
Insgesamt			
Median (Monate)	8,4	9,5	1,047
(95 %-KI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Gesamt-Überleben			
Median (Monate)	28,3	29,1	0,915 ^a
(95 %-KI)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR = Hazard-Ratio; PFS = Progressionsfreies Überleben; ^a P-Wert = 0,245 (zweiseitig)			

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des gesamten Studienkollektivs (VEG108844)



X-Achse: Zeit seit Randomisierung (Monate)

PFS-Subgruppenanalysen wurden für 20 demographische und prognostische Faktoren durchgeführt. Die 95 %-Konfidenzintervalle für alle Subgruppen schließen eine Hazard-Ratio von 1 ein. In den drei kleinsten dieser Subgruppen überschreitet der Punktschätzer für die Hazard-Ratio 1,25; d. h. bei Patienten ohne vorherige Nephrektomie (n = 186, HR = 1,403; 95 %-KI (0,955; 2,061)); LDH-Ausgangswert > 1,5 x ULN (n = 68; HR = 1,72; 95 %-KI (0,943; 3,139)) und hohem Risiko nach den MSKCC-Kriterien (n = 119; HR = 1,472; 95 %-KI (0,937; 2,313)).

Weichteilsarkom (WTS, STS)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib bei Weichteilsarkomen wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie (VEG110727) geprüft. Insgesamt 369 Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom erhielten randomisiert 800 mg Pazopanib einmal täglich oder Placebo. Im Wesentlichen durften nur Patienten mit ausgewählten histologischen Weichteilsarkom-Subtypen an der Studie teilnehmen, daher kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib nur für diese Weichteilsarkom-Subtypen als bewiesen betrachtet werden, und die Behandlung mit Pazopanib sollte auf diese Weichteilsarkom-Subtypen beschränkt werden.

Patienten mit den folgenden Tumortypen wurden eingeschlossen:

Fibroblastische Sarkome (Fibrosarkom bei Erwachsenen, Myxofibrosarkom, sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom, maligne solitäre fibröse Tumore); sogenannte fibrohistozytische Sarkome (pleomorphes malignes fibröses Histiocytom [MFH], Riesenzell-MFH, inflammatorisches MFH); Leiomyosarkom; maligne Glomustumore; Skelettmuskelsarkome (pleomorphe und alveoläre Rhabdomyosarkome); vaskuläre Sarkome (epitheliales Hämangioendotheliom, Angiosarkom); Sarkome mit ungewisser Differenzierung (Synovialsarkom, epitheloides Sarkom, alveoläres Weichteilsarkom, Klarzellsarkom, desmoplastische klein- und rundzellige Tumore, extrarenaler Rhabdoidtumor, malignes Mesenchymom, Perivaskuläre Epitheloidzelltumore, Intimasarkom); maligne periphere Nervenscheidentumore; undifferenzierte Weichteilsarkome nicht anders spezifiziert (NOS) und andere Sarkomarten (sofern nicht als ausgeschlossen aufgeführt).

Patienten mit den folgenden Tumortypen wurden ausgeschlossen:

Adipozytisches Sarkom (alle Subtypen); alle Rhabdomyosarkome, die nicht alveolär oder pleomorph sind; Chondrosarkom; Osteosarkom; Ewing-Tumore/primitive neuroektodermale Tumore (PNET), GIST; Dermatofibrosarcoma protuberans; inflammatorisches myofibroblastisches Sarkom; malignes Mesotheliom und gemischte mesodermale Tumoren des Uterus.

Zu beachten ist, dass Patienten mit adipozytischem Sarkom von der Zulassungsstudie der Phase III ausgeschlossen wurden, da in der vorausgehenden Phase-II-Studie (VEG20002) die beobachtete Wirkung von Pazopanib (PFS in Woche 12) bei adipozytischem Sarkom nicht die erforderliche Ansprechrate erreichte, um eine weitere klinische Überprüfung zu ermöglichen.

Andere Haupteinschlusskriterien der Studie VEG110727 waren: histologisch nachgewiesenes hoch- oder mittelgradiges Weichteilsarkom mit Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten unter der Therapie der metastatischen Erkrankung, oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-)adjuvanten Therapie.

Achtundneunzig Prozent (98 %) der Studienteilnehmer hatten vor Aufnahme in die Studie Doxorubicin, 70 % Ifosfamid und 65 % mindestens drei oder mehr Chemotherapeutika erhalten.

Die Patienten wurden nach den Faktoren Ausgangsallgemeinzustand nach WHO (WHO Performance Status [PS]) (0 oder 1) und Anzahl der vorausgegangenen systemischen Therapielinien der fortgeschrittenen Erkrankung (0 oder 1 versus 2+) stratifiziert. In jeder Behandlungsgruppe war ein geringfügiger höherer Prozentsatz an Patienten mit mehr als 2 vorausgegangenen systemischen Therapielinien der fortgeschrittenen Erkrankung (58 % sowie 55 % im Placebo- und Pazopanib-Behandlungsarm) im Vergleich zu keiner oder 1 vorausgegangenen systemischen Behandlungslinie (42 % sowie 45 % im Placebo- und Pazopanib-Behandlungsarm). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der Studienteilnehmer (definiert als Tag der Randomisierung bis zum Tag des letzten Kontakts oder Todes) war in beiden Studienarmen vergleichbar (9,36 Monate [Streuung 0,69 bis 23,0 Monate] im Placebo-Arm und 10,04 Monate [Streuung 0,2 bis 24,3 Monate] im Pazopanib-Arm).

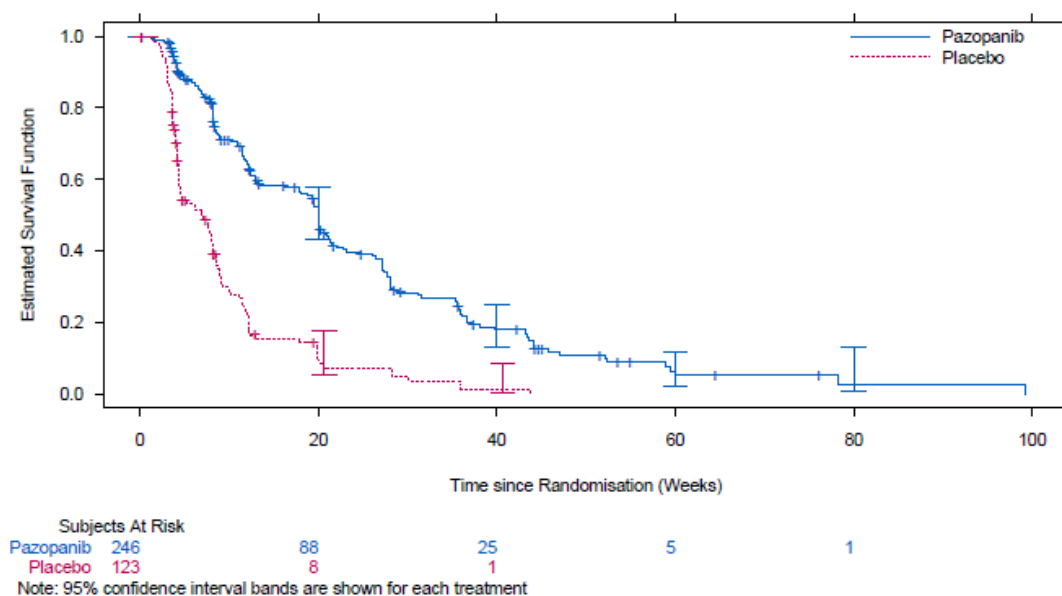
Primäres Ziel dieser Studie war progressionsfreies Überleben (PFS mittels unabhängiger radiologischer Beurteilung); sekundäre Endpunkte beinhalteten Gesamtüberleben (OS), Gesamt-Ansprechrate und Dauer des Ansprechens.

Tabelle 6 Ergebnisse zur Wirksamkeit insgesamt beim Weichteilsarkom nach unabhängiger Beurteilung (VEG110727)

Endpunkte / Studienpopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95 %-KI)	P-Wert (zweiseitig)
PFS				
ITT gesamt Median (Wochen)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom Median (Wochen)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Synovialsarkom-Untergruppen Median (Wochen)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
„Andere WTS“-Untergruppen Median (Wochen)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
OS				
ITT Gesamt Median (Monate)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkom-Untergruppen* Median (Monate)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Synovialsarkom-Untergruppen* Median (Monate)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
„Andere WTS“-Untergruppen* Median (Monate)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Ansprechrate (CR+PR) % (95 %-KI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Dauer des Ansprechens Median (Wochen) (95 %-KI)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = „Hazard-Ratio“; ITT = „Intent to treat“; PFS = Progressionsfreies Überleben; CR = Komplettremission; PR = Teilremission. OS = Gesamtüberleben * Das Gesamtüberleben für die jeweiligen histologischen Weichteilsarkom-Subgruppen (Leiomyosarkom, Synovialsarkom und „andere WTS“) sollte wegen geringer Fallzahlen und breiter Konfidenzintervalle mit Vorsicht interpretiert werden.				

Die Beurteilung durch die Prüfarzte ergab eine ähnliche Verlängerung des PFS im Pazopanib-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm (HR in der Gesamt-ITT-Population: 0,39; 95 %-KI, 0,30 bis 0,52, p < 0,001).

Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens beim Weichteilsarkom nach unabhängiger Beurteilung für die gesamte Studienpopulation (VEG110727)



Y-Achse: Geschätzte Überlebensfunktion; X-Achse: Zeit seit Randomisierung (Wochen)

Patienten mit Risiko

Hinweis: Für jede Behandlung wird die Bandbreite des 95 %-KI gezeigt

Es wurde kein signifikanter Unterschied im OS zwischen den zwei Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 76 % (280/369) der aufgetretenen Ereignisse beobachtet (HR: 0,87; 95 %-KI, 0,67; 1,12; $p = 0,256$).

Kinder und Jugendliche

Eine Phase-I-Studie (ADVL0815) mit Pazopanib wurde bei 44 pädiatrischen Patienten mit verschiedenen rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren durchgeführt. Das primäre Ziel war es, die maximal verträgliche Dosis (MTD), das Sicherheitsprofil und die pharmakokinetischen Eigenschaften von Pazopanib bei Kindern zu untersuchen. Die mediane Dauer der Exposition in dieser Studie betrug 3 Monate (1 bis 23 Monate).

Eine Phase-II-Studie (PZP034X2203) mit Pazopanib wurde an 57 pädiatrischen Patienten mit refraktären soliden Tumoren durchgeführt, darunter Rhabdomyosarkom ($N = 12$), nicht-Rhabdomyosarkom-artiges Weichteilsarkom ($N = 11$), Ewing-Sarkom/pPNET ($N = 10$), Osteosarkom ($N = 10$), Neuroblastom ($N = 8$) und Hepatoblastom ($N = 6$). Bei der Studie handelte es sich um eine nicht kontrollierte, offene Studie mit einem Wirkstoff zur Bestimmung der therapeutischen Aktivität von Pazopanib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis <18 Jahren. Pazopanib wurde täglich als Tablette in einer Dosis von $450 \text{ mg/m}^2/\text{Dosis}$ oder als orale Suspension in einer Dosis von $225 \text{ mg/m}^2/\text{Dosis}$ verabreicht. Die maximal zulässige Tagesdosis betrug 800 mg für die Tablette und 400 mg für die orale Suspension. Die mediane Dauer der Exposition betrug 1,8 Monate (1 Tag bis 29 Monate).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten keine signifikante Antitumoraktivität in der entsprechenden pädiatrischen Population. Pazopanib wird daher für die Behandlung dieser Tumoren in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votrient eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Nieren- und Nierenbeckenkarzinoms (ausschließlich Nephroblastom, Nephroblastomatose,

Klarzellsarkom, mesoblastisches Nephrom, medulläres Nierenzellkarzinom und Rhabdoidtumore der Niere) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Pazopanib an Patienten mit soliden Tumoren wurden eine maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) von etwa $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ nach im Median 3,5 Stunden (Streubreite 1,0 bis 11,9 Stunden) und eine $\text{AUC}_{0-\infty}$ von etwa $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ erzielt. Die tägliche Dosierung führt zu einem 1,23- bis 4-fachen Anstieg der AUC_{0-T} .

Nach Pazopanib-Dosen über 800 mg wurde kein konsistenter Anstieg der AUC oder der C_{\max} beobachtet.

Die systemische Pazopanib-Exposition ist nach Gabe zu einer Mahlzeit erhöht. Eine Gabe von Pazopanib zu Mahlzeiten mit einem hohen oder niedrigen Fettanteil führte zu einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der AUC- und C_{\max} -Werte. Daher sollte Pazopanib mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe einer einzelnen zerkleinerten 400-mg-Tablette führte zu einer Erhöhung der $\text{AUC}_{(0-72)}$ um 46 % und der C_{\max} um etwa das Zweifache, und zu einer Verringerung der t_{\max} um etwa 2 Stunden im Vergleich zur Gabe einer ganzen Tablette. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bioverfügbarkeit und die Resorptionsrate nach oraler Gabe von Pazopanib als zerkleinerte Tablette im Vergleich zur Gabe einer ganzen Tablette erhöht sind (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Bindung von Pazopanib an humanes Plasmaprotein *in vivo* war höher als 99 % und im Bereich von 10 bis 100 $\mu\text{g/ml}$ konzentrationsunabhängig. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass Pazopanib ein P-gp- und BCRP-Substrat ist.

Biotransformation

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien belegen, dass die Metabolisierung von Pazopanib hauptsächlich über CYP3A4 erfolgt, zu geringeren Teilen auch über CYP1A2 und CYP2C8. Die vier Hauptmetaboliten von Pazopanib tragen nur zu 6 % zur Exposition im Plasma bei. Einer dieser Metaboliten hemmt die Proliferation von über VEGF stimulierten Endothelialzellen aus menschlichen Nabelvenen mit einer ähnlichen Potenz wie Pazopanib, die anderen sind 10- bis 20-fach weniger wirksam. Daher hängt die Aktivität von Pazopanib hauptsächlich von der Exposition der Ausgangssubstanz Pazopanib ab.

Elimination

Pazopanib wird langsam eliminiert mit einer mittleren Halbwertszeit von 30,9 Stunden nach Gabe der empfohlenen Dosis von 800 mg. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Faeces, wobei nur < 4 % der gegebenen Dosis renal eliminiert werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Die Ergebnisse zeigen, dass weniger als 4 % einer oral gegebenen Pazopanib-Dosis mit dem Urin in Form von Pazopanib und Metaboliten ausgeschieden wird. Ergebnisse einer populationskinetischen Modellierung (anhand von Daten an Personen mit einem CL_{CR} -Ausgangswert im Bereich von 30,8 ml/min bis 150 ml/min) zeigen, dass ein klinisch relevanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Pazopanib durch eine Nierenfunktionsstörung unwahrscheinlich ist. Daher ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht wird empfohlen bei

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, da keine Erfahrungen mit Pazopanib bei dieser Patientengruppe vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Leichte Einschränkung

Bei Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen (definiert entweder als Bilirubin im Normalbereich und jeglicher Anstieg der ALAT (GPT) oder als Erhöhung des Bilirubins bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwerts unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) sind die medianen C_{\max} - und $AUC_{(0-24)}$ -Werte im „Steady State“ nach Gabe von 800 mg einmal täglich mit den Medianen bei Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar (siehe Tabelle 7). 800 mg Pazopanib einmal täglich ist die empfohlene Dosis für Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.2).

Mäßige Einschränkung

Die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Pazopanib bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (definiert als Anstieg des Bilirubins $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) betrug 200 mg täglich. Die medianen C_{\max} - und $AUC_{(0-24)}$ -Werte im „Steady State“ nach Gabe von 200 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion betrugen ungefähr 44 % bzw. 39 % der entsprechenden medianen Werte nach Gabe von 800 mg einmal täglich bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Tabelle 7).

Auf Basis der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit sollte die Pazopanib-Dosis bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion auf 200 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Starke Einschränkung

Die medianen C_{\max} - und $AUC_{(0-24)}$ -Werte im „Steady State“ nach Gabe von 200 mg einmal täglich bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion betrugen ungefähr 18 % bzw. 15 % der entsprechenden medianen Werte nach Gabe von 800 mg einmal täglich bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Basierend auf der verminderten Exposition und begrenzten hepatischen Reserve wird Pazopanib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert als Gesamt-Bilirubin $> 3 \times$ ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 7 Mediane Pharmakokinetik von Pazopanib im „Steady State“, gemessen an Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Gruppe	Untersuchte Dosis	C_{\max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x h/ml)	Empfohlene Dosis
Normale Leberfunktion	800 mg 1 x tgl.	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg 1 x tgl.
Leicht eingeschränkte Leberfunktion	800 mg 1 x tgl.	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg 1 x tgl.
Mäßig eingeschränkte Leberfunktion	200 mg 1 x tgl.	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg 1 x tgl.
Stark eingeschränkte Leberfunktion	200 mg 1 x tgl.	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Nicht empfohlen
1 x tgl. = einmal täglich				

Kinder und Jugendliche

Nach Anwendung von 225 mg/m² Pazopanib (als orale Suspension) waren die pharmakokinetischen Parameter (C_{\max} , T_{\max} und AUC) bei pädiatrischen Patienten ähnlich wie bei erwachsenen Patienten die mit 800 mg Pazopanib behandelt wurden. Die Ergebnisse zeigten zwischen Kindern und Erwachsenen keinen deutlichen Unterschied in der Clearance von Pazopanib, bezogen auf die Körperoberfläche.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Pazopanib wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen geprüft. In Studien mit wiederholter Verabreichung an Nagern schienen die Effekte in einer Vielzahl von Geweben (Knochen, Zähne, Nagelbett, Fortpflanzungsorgane, hämatologische Gewebe, Nieren und Bauchspeicheldrüse) in Zusammenhang mit der Pharmakologie der VEGFR-Inhibition oder der Hemmung und/oder Unterbrechung der VEGF-Signalwege zu stehen, wobei die meisten Effekte bei Plasma-Expositions-Schwellenwerten unterhalb der nach humantherapeutischer Anwendung beobachteten auftraten. Andere beobachtete Effekte beinhalteten Körpergewichtsverlust, Durchfall und/oder Morbiditäten, die entweder sekundär zu den durch hohe lokale Schleimhautexposition des Arzneimittels verursachten lokalen gastrointestinalen Wirkungen (Affen) oder pharmakologischen Wirkungen (Nager) waren. Proliferative Leberläsionen (eosinophile Foci und Adenom) wurden bei weiblichen Mäusen nach dem 2,5-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC gesehen.

In juvenilen Toxizitätsstudien an Ratten vor der Entwöhnung vom Tag 9 nach der Geburt bis zum Tag 14 nach der Geburt gegeben, verursachte Pazopanib Mortalitäten und abnorme/s Organwachstum/Organreifung der Niere, Lunge, Leber und des Herzens bei einer Dosis, die basierend auf der AUC ungefähr dem 0,1-Fachen der klinischen Exposition beim erwachsenen Menschen entspricht. Wenn die Gabe an Ratten nach der Entwöhnung vom Tag 21 nach der Geburt bis zum Tag 62 nach der Geburt erfolgte, waren die toxikologischen Befunde denen bei erwachsenen Ratten nach vergleichbarer Exposition ähnlich. Pädiatrische Patienten haben demnach im Vergleich zu Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen auf Knochen und Zähne, da diese Veränderungen, einschließlich Wachstumshemmung (verkürzte Gliedmaßen), brüchige Knochen und Umformung der Zähne, bei juvenilen Ratten ab ≥ 10 mg/Tag (entsprechend dem ungefähr 0,1- bis 0,2-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen, basierend auf der AUC) vorhanden waren (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionstoxizität, Fertilität und Teratogenität

An Ratten und Kaninchen wirkte Pazopanib bei mehr als 300-fach niedrigerer Exposition als beim Menschen (auf Basis der AUC) embryotoxisch und teratogen. Die Wirkungen umfassten eine verringerte weibliche Fertilität, erhöhter Prä- und Postimplantationsverlust, frühe Resorptionen, Embryoethalität, verringertes fetales Körpergewicht und kardiovaskuläre Missbildungen. Ebenso wurden bei Nagern eine verringerte Zahl von Corpora lutea, eine erhöhte Zystenanzahl und ovarielle Atrophien festgestellt. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde keine Wirkung auf die Paarung oder Fertilität gesehen, jedoch wurden verringerte Testes- und Epididymis-Gewichte zusammen mit einer Verringerung der Spermienproduktion, der Spermienmotilität und der epididymalen und testikulären Spermienkonzentrationen bei einer dem 0,3-Fachen der humantherapeutischen Dosis entsprechenden Exposition auf Basis der AUC festgestellt.

Genotoxizität

Pazopanib verursachte keine genetischen Schäden in Untersuchungen zur Genotoxizität (Ames-Test, Chromosomenaberrationstest an peripheren humanen Lymphozyten und Mikrokerntest an Ratten *in vivo*). Ein Zwischenprodukt aus der Pazopanib-Synthese, das auch im fertigen Wirkstoff in geringen Spuren vorhanden ist, war nicht mutagen im Ames-Test, aber genotoxisch im Maus-Lymphom-Test und im Mikrokerntest an Mäusen *in vivo*.

Karzinogenität

In Zwei-Jahres-Karzinogenitätsstudien mit Pazopanib wurden eine erhöhte Zahl von Adenomen der Leber bei Mäusen und Adenokarzinomen des Zwölffingerdarms bei Ratten festgestellt. Auf Basis der für Nagetiere spezifischen Pathogenese und Mechanismen stellen diese Befunde kein erhöhtes karzinogenes Risiko für Patienten, die Pazopanib einnehmen, dar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Votrient 200 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E172)
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)

Votrient 400 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Votrient 200 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen mit je 30 oder 90 Tabletten.

Votrient 400 mg Filmtabletten

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen mit je 30 oder 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Votrient 200 mg Filmtabletten

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

Votrient 400 mg Filmtabletten

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Juni 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Riskomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 200 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votrient 200 mg Filmtabletten
Pazopanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

30 Filmtabletten
90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

votrient 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT – 200 mg Filmtabletten****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 200 mg Filmtabletten
Pazopanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 Filmtabletten

90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 400 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votrient 400 mg Filmtabletten
Pazopanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

30 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

30 Filmtabletten
60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

votrient 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT – 400 mg Filmtabletten****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 400 mg Filmtabletten
Pazopanib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

30 Filmtabletten
60 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 Filmtabletten

60 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Votrient 200 mg Filmtabletten

Votrient 400 mg Filmtabletten

Pazopanib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Votrient und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Votrient beachten?
3. Wie ist Votrient einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Votrient aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Votrient und wofür wird es angewendet?

Votrient gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die *Proteinkinasehemmer* genannt werden. Es wirkt durch Unterdrückung der Wirkung von Eiweißstoffen (Proteinen), die am Wachstum und an der Ausbreitung von Krebszellen beteiligt sind.

Votrient wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von:

- Nierenkrebs, der fortgeschritten ist oder sich auf andere Organe ausgebreitet hat.
- bestimmten Formen des Weichteilsarkoms, einer Krebsart, die das Stützgewebe des Körpers befällt. Es kann in Muskeln, Blutgefäßen, Fettgewebe oder anderen Geweben, die die Organe stützen, umgeben oder schützen, auftreten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Votrient beachten?

Votrient darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Pazopanib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Votrient einnehmen:

- wenn Sie an einer **Erkrankung des Herzens** leiden.
- wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben.
- wenn Sie eine **Herzschwäche oder eine Herzattacke** hatten.
- wenn Sie früher einen **Lungenkollaps** hatten.
- wenn Sie Probleme mit **Blutungen, Blutgerinnseln oder Arterienverengung** gehabt haben.

- wenn Sie **Magen- oder Darmprobleme** wie *Perforationen* (Durchbrüche) oder *Fisteln* (abnormale Durchgänge zwischen Teilen des Darms) gehabt haben.
- wenn Sie **Schilddrüsenprobleme** haben.
- wenn Sie Probleme mit Ihrer **Nierenfunktion** haben.
- wenn Sie ein **Aneurysma** (Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand) oder einen Einriss in einer Blutgefäßwand haben oder hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine von diesen Bedingungen bei Ihnen zutrifft. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Votrient für Sie geeignet ist. Möglicherweise werden **zusätzliche Untersuchungen** durchgeführt werden müssen, um zu prüfen, ob Ihre Nieren, Ihr Herz und Ihre Leber normal arbeiten.

Bluthochdruck und Votrient

Votrient kann Ihren Blutdruck erhöhen. Ihr Blutdruck wird überprüft werden, bevor Sie die Behandlung mit Votrient beginnen und während Sie es nehmen. Wenn sie einen hohen Blutdruck haben sollten, werden Sie mit Arzneimitteln behandelt werden, um diesen zu senken.

- **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie einen hohen Blutdruck haben.

Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen

Ihr Arzt wird Votrient mindestens 7 Tage vor Ihrer Operation absetzen, da es die Wundheilung behindern kann. Ihre Behandlung wird wieder aufgenommen werden, wenn Ihre Wunden ausreichend verheilt sind.

Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

Votrient kann manche Krankheiten und Zustände verschlechtern oder ernsthafte Nebenwirkungen hervorrufen. Während Sie Votrient einnehmen, müssen Sie auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko, dass bestimmte Probleme auftreten, zu reduzieren. Siehe **Abschnitt 4**.

Kinder und Jugendliche

Votrient wird nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen. Es ist bisher nicht bekannt, wie gut es in dieser Altersgruppe wirkt. Darüber hinaus sollte es wegen Sicherheitsbedenken nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewendet werden.

Einnahme von Votrient zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Einige Arzneimittel können möglicherweise die Wirkung von Votrient verändern, oder die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, erhöhen. Votrient kann möglicherweise die Wirkung einiger Arzneimittel verändern. Dazu gehören:

- Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Rifampicin, Telithromycin, Voriconazol (zur **Behandlung von Infektionen**).
- Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir (zur **Behandlung der HIV-Infektion**).
- Nefazodon (zur **Behandlung der Depression**).
- Simvastatin und möglicherweise andere Statine (zur **Behandlung hoher Cholesterinspiegel**).
- Arzneimittel, die die **Magensäure verringern**. Die Art von Arzneimittel, die Sie zur Verringerung Ihrer Magensäure einnehmen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Hemmer oder Antazida), kann einen Einfluss auf die Art und Weise, wie Sie Votrient einnehmen sollen, haben. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden.

Einnahme von Votrient zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Nehmen Sie Votrient nicht zusammen mit Nahrungsmitteln ein, da dadurch die Aufnahme des Arzneimittels in den Körper verändert werden kann. Sie sollten es mindestens zwei Stunden nach oder eine Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen. (siehe Abschnitt 3).

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie mit Votrient behandelt werden, da dadurch das Risiko für Nebenwirkungen ansteigen kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Die Anwendung von Votrient während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Die Wirkung von Votrient in der Schwangerschaft ist nicht bekannt.

- **Wenn Sie schwanger sind** oder eine Schwangerschaft planen, **informieren Sie bitte Ihren Arzt**
- **Wenden Sie**, während Sie Votrient einnehmen und mindestens 2 Wochen länger, **eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.
- **Sollten Sie während der Behandlung mit Votrient schwanger werden**, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Während der Behandlung mit Votrient dürfen Sie nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Votrient in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Männliche Patienten (einschließlich jener, die eine Vasektomie hatten) mit Partnerinnen, die entweder schwanger sind oder schwanger werden könnten (einschließlich jener, die andere Arten der Empfängnisverhütung anwenden), sollten während der Einnahme von Votrient und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr Kondome verwenden.

Die Fortpflanzungsfähigkeit kann durch die Behandlung mit Votrient **beeinträchtigt sein**. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Votrient kann Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

- Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich schwindlig, müde oder schwach fühlen, oder wenn Sie sich kraftlos fühlen.

Votrient enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Votrient einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel sollten Sie einnehmen?

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg einmal täglich. Diese Dosis kann als 2 Tabletten zu je 400 mg oder als 4 Tabletten zu je 200 mg eingenommen werden. Die Dosis von 800 mg einmal täglich ist die maximale Tagesdosis. Ihr Arzt kann Ihre Dosis verringern, wenn Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

Wann soll es eingenommen werden?

Nehmen Sie Votrient nicht zusammen mit Nahrung ein. Sie sollten es mindestens zwei Stunden nach oder eine Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen.

So könnten Sie es zum Beispiel zwei Stunden nach dem Frühstück oder eine Stunde vor dem Mittagessen einnehmen. Nehmen Sie Votrient jeden Tag etwa zur selben Zeit ein.

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit Wasser, eine nach der anderen, ein. Brechen oder zerkleinern Sie die Tabletten nicht, da dadurch die Aufnahme des Arzneimittels verändert und die

Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöht werden kann.

Wenn Sie eine größere Menge von Votrient eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, **setzen Sie sich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung**, um Rat zu erhalten. Wenn möglich zeigen Sie ihnen die Packung oder diese Gebrauchsinformation.

Wenn Sie die Einnahme von Votrient vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.

Setzen Sie Votrient nicht ohne vorherige Anweisungen ab

Nehmen Sie Votrient so lange ein, wie Ihr Arzt Ihnen empfiehlt. Setzen Sie es nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen dazu geraten.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Schwellung des Gehirns (reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom)

Votrient kann in seltenen Fällen eine Schwellung des Gehirns verursachen, die lebensbedrohlich sein kann. Die Symptome beinhalten:

- Verlust der Sprachfähigkeit
- Veränderung des Sehvermögens
- Krampfanfälle (Anfälle)
- Verwirrtheit
- Bluthochdruck

Nehmen Sie Votrient nicht mehr ein und rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftreten sollte oder wenn bei Ihnen Kopfschmerzen in Begleitung dieser Symptome auftreten sollten.

Hypertensive Krise (plötzlicher und schwerer Anstieg des Blutdrucks)

Votrient kann gelegentlich einen plötzlichen und starken Anstieg des Blutdrucks verursachen. Dies wird als hypertensive Krise bezeichnet. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck überwachen, während Sie Votrient einnehmen. Anzeichen und Symptome einer hypertensiven Krise können beinhalten:

- starke Schmerzen in der Brust
- starke Kopfschmerzen
- verschwommenes Sehen
- Verwirrtheit
- Übelkeit
- Erbrechen
- schwere Angstzustände
- Kurzatmigkeit
- Krampfanfälle (epileptische Anfälle)
- Ohnmacht

Nehmen Sie Votrient nicht mehr ein und rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie eine hypertensive Krise entwickeln.

Herzerkrankungen

Die Risiken dieser Probleme können bei Personen mit vorbestehenden Herzbeschwerden oder Personen, die andere Arzneimittel einnehmen, höher sein. Während Sie Votrient einnehmen, werden Sie auf jegliche Herzbeschwerden hin überwacht werden.

Herzfunktionsstörung/Herzinsuffizienz, Herzinfarkt

Votrient kann die Pumpleistung ihres Herzens oder die Wahrscheinlichkeit, einen Herzinfarkt zu erleiden, beeinflussen. Anzeichen und Symptome können beinhalten:

- unregelmäßiger oder schneller Herzschlag
- schnelles Herzflattern
- Ohnmacht
- Schmerzen oder Druckgefühl in der Brust
- Schmerzen in den Armen, Rücken, Nacken oder Kiefer
- Kurzatmigkeit
- Schwellungen in den Beinen

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Veränderung des Herzrhythmus (QT-Verlängerung)

Votrient kann den Herzrhythmus verändern, was bei einigen Patienten zu einer möglicherweise schwerwiegenden Herzerkrankung, die als *Torsade de Pointes* bekannt ist, führen kann. Ein sehr schneller Herzschlag ist die Folge, der eine plötzliche Bewusstlosigkeit verursachen kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Unregelmäßigkeiten in Ihrem Herzschlag** bemerken, wie zum Beispiel zu schnelles oder zu langsames Schlagen.

Schlaganfall

Votrient kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, einen Schlaganfall zu erleiden. Anzeichen und Symptome eines Schlaganfalls können beinhalten:

- Taubheit oder Schwäche einer Körperhälfte
- Schwierigkeiten, zu sprechen
- Kopfschmerzen
- Schwindel

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Blutungen

Votrient kann schwere Blutungen in Ihrem Verdauungssystem (wie Magen, Speiseröhre, Mastdarm oder Darm) oder in den Lungen, Nieren, im Mund, in der Vagina und im Gehirn verursachen, obwohl diese nur gelegentlich auftreten. Symptome hierfür können sein:

- Blut im Stuhl oder schwarz gefärbte Stühle
- Blut im Urin
- Magenschmerzen
- Bluthusten oder -erbrechen

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Magen- oder Darmdurchbruch und Fisteln

Votrient kann einen Durchbruch (Perforation) Ihres Magens oder der Darmwand oder die Entwicklung eines abnormalen Durchgangs zwischen zwei Teilen Ihres Verdauungstrakts (Fistel) verursachen.

Anzeichen und Symptome können beinhalten:

- starke Magenschmerzen
- Übelkeit und/oder Erbrechen
- Fieber
- Entwicklung eines Durchbruchs (Perforation) im Magen oder Darm, aus dem blutiger oder faulig riechender Eiter austritt

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Leberprobleme

Votrient kann Leberprobleme verursachen, die sich zu ernsthaften Zuständen wie Leberfunktionsstörung und Leberversagen, die tödlich verlaufen können, entwickeln können. Ihr Arzt wird Ihre Leberenzyme untersuchen, während Sie Votrient einnehmen. Anzeichen dafür, dass die Leber möglicherweise nicht richtig arbeitet, können beinhalten:

- Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen (Gelbsucht)
- Dunkelfärbung des Urins
- Müdigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Schmerzen der rechten Magenseite (Unterleibsschmerzen)
- Neigung zu blauen Flecken

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Blutgerinnsel

Tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie

Votrient kann Blutgerinnsel in Ihren Venen verursachen, besonders in Ihren Beinen (Tiefe Venenthrombose oder TVT), die auch in Ihre Lungen wandern können (Lungenembolie). Anzeichen und Symptome können beinhalten:

- stechender Schmerz in der Brust
- Kurzatmigkeit
- schnelle Atmung
- Schmerzen im Bein
- Schwellung Ihrer Arme und Hände oder Beine und Füße

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Votrient kann Blutgerinnsel in den kleinen Gefäßen der Nieren und des Gehirns verursachen, begleitet von einer Abnahme an roten Blutzellen und Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind (Thrombotische Mikroangiopathie, TMA). Anzeichen und Symptome können beinhalten:

- Neigung zu blauen Flecken
- Bluthochdruck
- Fieber
- Verwirrtheit
- Benommenheit
- Krampfanfälle (epileptische Anfälle)
- Abnahme der Urinmenge

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Tumorlyse-Syndrom

Votrient kann eine schnelle Zerstörung einer größeren Anzahl von Tumorzellen verursachen. Dies kann zu einem Tumorlyse-Syndrom führen, das bei einigen Menschen tödlich verlaufen kann.

Symptome können beinhalten: Unregelmäßiger Herzschlag, Krampfanfälle, Verwirrtheit, Muskelkrämpfe oder -spasmen oder verringerte Harnausscheidung. **Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Infektionen

Infektionen, die auftreten, während Sie Votrient einnehmen, können möglicherweise schwerwiegend werden. Symptome von Infektionen können beinhalten:

- Fieber
- grippe-ähnliche Symptome wie Husten, Müdigkeit und Gliederschmerzen, die nicht nachlassen
- Kurzatmigkeit und/oder Keuchen
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Schnittwunden, Kratzer oder Wunden, die gerötet, warm, geschwollen oder schmerzhaft sind

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Lungenentzündung

Votrient kann in seltenen Fällen eine Lungenentzündung (Interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis) hervorrufen, die bei manchen Personen tödlich sein kann. Die Symptome beinhalten Kurzatmigkeit oder Husten, der nicht nachlässt. Während der Behandlung mit Votrient werden Sie auf jegliche Art von Lungenproblemen hin untersucht werden.

Rufen Sie unverzüglich medizinische Hilfe, wenn irgendeines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Schilddrüsenprobleme

Votrient kann die Menge an Schilddrüsenhormonen in Ihrem Körper verringern. Dies kann zu Gewichtszunahme und Müdigkeit führen. Während der Behandlung mit Votrient werden Sie hinsichtlich Ihrer Schilddrüsenhormon-Spiegel überwacht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine auffällige Gewichtszunahme oder Müdigkeit an sich bemerken.

Verschwommenes oder beeinträchtigtes Sehen

Votrient kann eine Ablösung oder einen Riss der Netzhaut am hinteren Teil des Auges verursachen. Dies kann zu verschwommenem oder beeinträchtigtem Sehen führen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche Veränderungen Ihres Sehvermögens bemerken.

Mögliche Nebenwirkungen (einschließlich möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen, mit jeweiliger Häufigkeitsangabe).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bluthochdruck
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Gewichtsverlust
- Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust
- Entzündungen im Mund
- Kopfschmerzen
- Tumorschmerzen
- Kraftlosigkeit, Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit
- Farbveränderungen der Haare
- ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare
- Verlust von Hautpigment
- Hautausschlag, wobei sich möglicherweise die Haut abschälen kann
- Rötung und Schwellung der Handflächen oder Fußsohlen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blut- oder Urinuntersuchungen nachweisbar sind:

- Anstieg von Leberenzymen
- Abnahme des Albumins im Blut
- Eiweiß im Urin
- Abnahme der Zahl der Blutplättchen (Zellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind)
- Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verdauungsstörungen, Blähbauch, Blähungen
- Nasenbluten
- Mundtrockenheit oder Geschwüre im Mund
- Infektionen
- abnormale Schläfrigkeit
- Schlafstörungen
- Brustschmerzen, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Bein und Schwellung der Beine/Füße. Diese können Zeichen eines Blutgerinnsels (Thromboembolie) in Ihrem Körper sein. Wenn das Gerinnsel losbricht, kann es in Ihre Lungen wandern und lebensbedrohlich werden oder sogar tödlich sein.
- Verringerung der Fähigkeit des Herzens, Blut durch den Körper zu pumpen (Herzfunktionsstörung)
- Langsamer Herzschlag
- Blutungen im Mund, Mastdarm oder in der Lunge
- Schwindel
- verschwommenes Sehen
- Hitzewallungen
- Schwellungen durch Flüssigkeit im Gesicht, in den Händen, den Fußknöcheln, den Füßen oder den Augenlidern
- Kribbeln, Schwäche oder Taubheitsgefühl in den Händen, Armen, Beinen oder Füßen
- Hauterkrankungen, Rötung, Juckreiz, trockene Haut
- Erkrankungen der Nägel
- Brennen, Kribbeln, Juckreiz oder Ameisenkribbeln
- Kältegefühl, mit Schüttelfrost
- übermäßiges Schwitzen
- Flüssigkeitsmangel
- Muskel-, Gelenks-, Sehnen- oder Brustschmerzen, Muskelkrämpfe
- Heiserkeit
- Kurzatmigkeit
- Husten
- Bluthusten
- Schluckauf
- Lungenkollaps und Lufteinschluss im Raum zwischen den Lungen und der Brust, die häufig Kurzatmigkeit (Pneumothorax) verursachen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

Häufige Nebenwirkungen, die in Blut- und Urinuntersuchungen nachweisbar sind:

- Unterfunktion der Schilddrüse
- abnormale Leberfunktion
- Anstieg des Bilirubins (eines Stoffes, der in der Leber hergestellt wird)
- Anstieg der Lipase (eines Enzyms, das eine Rolle bei der Verdauung spielt)
- Anstieg des Kreatinins (eines Stoffes, der in den Muskeln hergestellt wird)
- Veränderungen in den Mengen anderer verschiedener chemischer Stoffe / Enzyme im Blut. Ihr Arzt wird Sie über die Ergebnisse der Blutuntersuchungen informieren

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu **1 von 100** Behandelten betreffen):

- Schlaganfall
- vorübergehender Abfall der Blutversorgung des Gehirns (vorübergehender ischämischer Anfall)
- Unterbrechung der Blutversorgung eines Teils des Herzens oder Herzattacke (Herzinfarkt)
- teilweise Unterbrechung der Blutversorgung eines Teils des Herzens (myokardiale Ischämie)
- Blutgerinnsel, begleitet von einer Abnahme der roten Blutkörperchen und der Zellen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind (Thrombotische Mikroangiopathie, TMA). Diese können Organe wie das Gehirn und die Nieren schädigen
- Erhöhung der Anzahl der roten Blutkörperchen
- plötzliche Kurzatmigkeit, insbesondere wenn diese von einem stechenden Schmerz in der Brust und/oder schnellem Atmen begleitet ist (Lungenembolie)
- schwere Blutungen im Verdauungssystem (wie Magen, Speiseröhre und Darm) oder in den Nieren, der Vagina oder im Gehirn
- Herzrhythmusstörungen (QT-Verlängerung)
- Durchbruch (Perforationen) im Magen und im Darm
- abnormale Durchgänge zwischen Teilen des Darms (Fisteln)
- starke oder unregelmäßige Monatsblutung
- plötzlicher steiler Anstieg des Blutdrucks (hypertensive Krise)
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis)
- entzündete, nicht richtig arbeitende oder geschädigte Leber
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen (Gelbsucht)
- Entzündung der die Bauchhöhle umgebenden Haut (Bauchfellentzündung)
- Schnupfen
- Ausschläge, die juckend oder entzündlich sein können (eben oder mit erhabenen Flecken oder Bläschen)
- Häufiger Stuhlgang
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung
- verringerte Empfindung oder Sensitivität, besonders der Haut
- Hautwunde, die nicht heilt (Hautulkus)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu **1 von 1.000** Behandelten betreffen):

- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- Erweiterung und Schwächung einer Blutgefäßwand oder Einriss in einer Blutgefäßwand (Aneurysmen und Arteriendissektionen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Tumorlyse-Syndrom, verursacht durch eine schnelle Zerstörung einer größeren Anzahl von Tumorzellen
- Leberversagen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Votrient aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum (verwendbar bis:) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Votrient enthält

- Der Wirkstoff ist Pazopanib (als Hydrochlorid).
Jede Votrient 200 mg Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib.
Jede Votrient 400 mg Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib.
- Die sonstigen Bestandteile in den 200 mg- oder 400 mg-Tabletten sind: Hypromellose, Macrogol 400, Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Polysorbat 80, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Titandioxid (E171). Die 200 mg-Tabletten enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E172).

Wie Votrient aussieht und Inhalt der Packung

Votrient 200 mg Filmtabletten sind kapselförmig, rosa und auf einer Seite mit der Prägung „GS JT“ versehen. Sie sind in Flaschen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Votrient 400 mg Filmtabletten sind kapselförmig, weiß und auf einer Seite mit der Prägung „GS UHL“ versehen. Sie sind in Flaschen mit 30 oder 60 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.