

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg pazopanib (som hydroklorid).

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 400 mg pazopanib (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

Kapselformad, rosa, filmdragerad tablett märkt med GS JT på en sida.

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

Kapselformad, vit, filmdragerad tablett märkt med GS UHL på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Njurcellscancer (RCC)

Votrient är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom.

Mjukdelssarkom (STS)

Votrient är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerat mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling.

Effekt och säkerhet har endast fastställts för vissa histologiska undertyper av mjukdelssarkom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Votrient ska endast inledas av läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av pazopanib för behandling av RCC eller STS är 800 mg en gång dagligen.

Dosjustering

Dosjustering (minskning eller ökning) ska göras stegvis med 200 mg åt gången baserat på patientens tolerabilitet för att hantera biverkningar. Pazopanibdosen får inte överskrida 800 mg.

Pediatrik population

Pazopanib ska av säkerhetsskäl inte ges till barn under 2 år med hänsyn till organtillväxt och -mognad (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Säkerhet och effekt för pazopanib för barn i åldern 2-18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Äldre

Det finns begränsade uppgifter om användning av pazopanib till patienter i åldrarna 65 år och äldre. I RCC-studierna med pazopanib iaktogs totalt sett inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet vid pazopanibanvändning mellan patienter som var 65 år eller äldre och yngre patienter. Klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre patienter kan inte uteslutas.

Nedsatt njurfunktion

Det är inte sannolikt att nedsatt njurfunktion har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för pazopanib med hänsyn till den låga utsöndringen i njurarna av pazopanib och dess metaboliter (se avsnitt 5.2). Därför behövs ingen dosjustering hos patienter med kreatininclearance över 30 ml/min. Försiktighet tillråds hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min eftersom det inte finns någon erfarenhet av pazopanib hos denna patientpopulation.

Nedsatt leverfunktion

Doseringsrekommendationer till patienter med nedsatt leverfunktion baseras på farmakokinetiska studier på pazopanib hos patienter med varierande grad av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Alla patienter bör kontrolleras avseende leverfunktionsnedsättning före och under behandling med pazopanib (se avsnitt 4.4). Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet och under noggrann övervakning av tolerabiliteten. Dosen 800 mg pazopanib en gång dagligen rekommenderas till patienter med lätta avvikelser i leverfunktionstester i serum (definierat som antingen normalt bilirubin- och förhöjda alaninaminotransferas-värden (ALAT) eller som en förhöjning av bilirubin (>35 % direkt) upp till 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde). En minskning av pazopanibdosen till 200 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (definierat som en förhöjning av bilirubin >1,5 till 3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 5.2).

Pazopanib rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin >3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde).

Se avsnitt 4.4 för leverövervakning och dosjustering för patienter med läkemedelsinducerad hepatotoxicitet.

Administreringsätt

Pazopanib är för oral användning och ska tas utan mat, minst en timme före eller två timmar efter en måltid (se avsnitt 5.2). De filmdragerade tablettorna ska sväljas hela tillsammans med vatten och får inte delas eller krossas (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Fall av leversvikt (även dödsfall) har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. Dosen 800 mg pazopanib en gång dagligen rekommenderas till patienter med lätta avvikelser i leverfunktionstester i serum (antingen som normala bilirubin- och förhöjda ALAT-värden eller som en förhöjning av bilirubin upp till 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde). En minskad pazopanibdos till 200 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (förhöjning av bilirubin >1,5 till 3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Pazopanib rekommendera inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Exponeringen av en dos på 200 mg är hos dessa patienter kraftigt reducerad, om än mycket varierande, med värden som inte anses tillräckliga för att erhålla klinisk effekt.

I kliniska studier med pazopanib iaktogs ökning av aminotransferaser (ALAT, aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin i serum (se avsnitt 4.8). I flertalet fall har isolerade ökning av ALAT och ASAT rapporterats utan samtidigt förhöjt alkaliskt fosfatase eller bilirubin. Patienter äldre än 60 år kan ha en ökad risk att utveckla lätt (>3 gånger den övre gränsen för normalvärde) till kraftig (>8 gånger den övre gränsen för normalvärde) förhöjning av ALAT. Patienter som är bärare av HLA-B*57:01-allelen har också en ökad risk för pazopanib-associerad ALAT-förhöjning. Leverfunktionen ska följas hos alla personer som får pazopanib, oavsett genotyp eller ålder (se avsnitt 5.1).

Levertester i serum ska kontrolleras innan behandling med pazopanib inleds och vecka 3, 5, 7 och 9. Därefter ska kontroll ske vid månad 3 och vid månad 4 samt efter kliniskt behov. Regelbundna kontroller ska sedan fortsätta efter månad 4.

Se tabell 1 för dosjustering hos patienter med utgångsvärde av totalbilirubin $\leq 1,5$ gånger övre gränsen för normalvärde och ASAT och ALAT ≤ 2 gånger övre gränsen för normalvärde:

Tabell 1 Dosjustering vid läkemedelsinducerad hepatotoxicitet

Levertestvärden	Dosjustering
Transaminashöjning 3-8 gånger övre gränsen för normalvärde	Fortsätt med pazopanib med veckovisa kontroller av leverfunktionen tills transaminasnivåerna återgår till grad 1 eller utgångsvärdet.
Transaminashöjning >8 gånger övre gränsen för normalvärde	Avbryt pazopanib tills transaminaserna återgår till grad 1 eller utgångsvärdet. Om den potentiella nyttan att återinsätta pazopanibbehandlingen anses överväga risken för hepatotoxicitet, återinsätt en reducerad dos av pazopanib om 400 mg dagligen och kontrollera serum-levertester varje vecka i 8 veckor. Om transaminashöjning på >3 gånger övre gränsen för normalvärdet efter återinsättning av pazopanib inträffar igen, bör pazopanib sättas ut permanent.
Transaminashöjning >3 gånger övre gränsen för normalvärde och samtidig bilirubinhöjning >2 gånger övre gränsen för normalvärde	Avbryt pazopanibbehandlingen permanent. Patienter bör monitoreras tills de återgår till grad 1 eller utgångsvärde. Pazopanib är en UGT1A1-hämmare. Mild, indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi kan förekomma hos patienter med Gilberts syndrom. Patienter med enbart en mild indirekt hyperbilirubinemi, känd eller misstänkt Gilberts syndrom, och höjning av ALAT >3 gånger övre gränsen för normalvärde bör hanteras enligt rekommendationerna för isolerade ALAT-höjningar.

Samtidig användning av pazopanib och simvastatin ökar risken för förhöjt ALAT (se avsnitt 4.5) och ska hanteras med försiktighet och under noggrann övervakning.

Hypertoni

I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). Blodtryck ska vara välkontrollerat innan behandling med pazopanib inleds. Patienten ska övervakas för hypertoni tidigt efter behandlingsstart (senast en vecka efter insättande av behandling med pazopanib) och vid upprepade tillfällen därefter för att säkerställa blodtryckskontroll. Förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 150 mm Hg eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mm Hg) uppträdde tidigt under behandlingen (cirka 40 % av fallen uppträdde fram till dag 9 och cirka 90 % av fallen uppträdde under de första 18 veckorna). Blodtrycket ska övervakas och behandlas omedelbart med en kombination av blodtryckssänkande behandling och ändring av pazopanibdosen (behandlingsavbrott och återinsättning av en reducerad dos enligt klinisk bedömning) (se avsnitt 4.2 och 4.8). Pazopanib bör sättas ut om det finns bevis på hypertensiv kris eller om hypertonin är allvarlig och kvarstår trots blodtryckssänkande behandling och sänkning av pazopanibdosen.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posterior leucoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES/RPLS har rapporterats i samband med användning av pazopanib. PRES/RPLS kan uppvisas som huvudvärk, hypertoni, kramper, letargi, förvirring, blindhet och som andra visuella och neurologiska störningar och kan vara livshotande. Patienter som utvecklar PRES/RPLS bör avbryta behandlingen med pazopanib permanent.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

ILD, vilken kan vara dödlig, har rapporterats i samband med pazopanib (se avsnitt 4.8). Övervaka patienter för lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit och sätt ut pazopanib hos patienter som utvecklar ILD eller lunginflammation.

Hjärt dysfunktion/hjärtsvikt

Hänsyn ska tas till pazopanibns risker och nyttoeffekter före start av behandling på patienter med redan existerande hjärt dysfunktion. Pazopanibns säkerhet och farmakokinetik för patienter med måttlig till svår hjärtsvikt eller för patienter med lägre vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) än normalt har inte undersökts.

I kliniska studier med pazopanib har händelser av hjärt dysfunktion såsom kronisk hjärtsvikt och minskad LVEF inträffat (se avsnitt 4.8). I en randomiserad studie som jämförde pazopanib och sunitinib i RCC (VEG108844), mättes LVEF på studiepatienterna vid utgångsläget och vid uppföljning. Myokardiell dysfunktion inträffade hos 13 % (47/362) av studiepatienterna i pazopanibgruppen jämfört med 11 % (42/369) av studiepatienterna i sunitinibgruppen. Kronisk hjärtsvikt observerades hos 0,5 % av studiepatienterna i varje behandlingsgrupp. Kronisk hjärtsvikt har rapporterats för 3 av 240 studiepatienter (0,1 %) i fas III- studien VEG110727-STs. Minskad LVEF-funktion upptäcktes vid mätning efter utgångsläget och vid uppföljning för 11 % (15/140) i pazopanibgruppen jämfört med 3 % (1/39) i placebogruppen.

Riskfaktorer

I fas III-studien av STs fick 13 av de 15 patienterna i pazopanibarmen samtidig hypertoni, vilket kan ha förvärrat hjärt dysfunktionen för riskpatienter på grund av ökad sk. after-load på hjärtat. 99 % av patienterna (243/246) som deltog i fas III-studien av STs, inklusive de 15 patienterna, fick antracyklin. Tidigare antracyklinbehandling kan vara en riskfaktor för hjärt dysfunktion.

Utfall

Av den 15 patienterna återhämtade sig 4 (inom 5 % jämfört med utgångsläget) och 5 blev partiellt bättre (inom normalområdet men >5 % under utgångsläget); 1 patient återhämtade sig inte och för övriga 5 patienter fanns inga uppföljningsdata tillgängliga.

Behandling

Behandlingsavbrott av pazopanib och/eller dosminskning ska kombineras med hypertoni behandling (om detta inträffar, se varningsavsnittet ovan om hypertoni) för patienter med väsentligt minskad LVEF-funktion enligt klinisk bedömning.

Patienterna ska övervakas noggrant för kliniska tecken eller symtom på kronisk hjärtsvikt. Kontroll av LVEF-värdet rekommenderas vid utgångsläget och därefter vid upprepade tillfällen hos patienter med risk för hjärt dysfunktion.

QT-förlängning och torsade de pointes

I kliniska studier med pazopanib har händelser med QT-förlängning och torsade de pointes förekommit (se avsnitt 4.8). Pazopanib bör användas med försiktighet till patienter med tidigare QT-förlängning, patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet och patienter med relevant redan befintlig hjärtsjukdom. När pazopanib används rekommenderas elektrokardiogram och kontroll av att elektrolytprover (t ex kalcium, magnesium, kalium) ligger inom normalområdet, vid behandlingsstart och regelbundet därefter.

Aterotrombotiska händelser

I kliniska studier med pazopanib iaktogs myokardinfarkt, myokardischemi, ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack (se avsnitt 4.8). Fatale händelser har observerats. Pazopanib bör användas med försiktighet till patienter som har förhöjd risk för trombotiska händelser eller som har en anamnes med trombotiska händelser. Pazopanib har inte studerats hos patienter som har haft en händelse de senaste 6 månaderna. Ett behandlingsbeslut bör fattas mot bakgrund av en bedömning av fördelarna/riskerna för den enskilda patienten.

Venösa tromboemboliska händelser

I kliniska studier med pazopanib har venösa tromboemboliska händelser, inklusive ventrombos och dödlig lungemboli, inträffat. Under observationen i både RCC- och STS-studien var frekvensen högre i STS-populationen (5 %) än i RCC-populationen (2 %).

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA har rapporterats i kliniska studier med pazopanib som monoterapi, i kombination med bevacizumab och i kombination med topotekan (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar TMA ska avbryta behandlingen med pazopanib permanent. En tillbakagång av effekterna av TMA har observerats efter att behandlingen avbrutits. Pazopanib är inte indicerat för användning i kombination med andra medel.

Blödningar

I kliniska studier med pazopanib har blödningar rapporterats (se avsnitt 4.8). Fatale blödningshändelser har förekommit. Pazopanib har inte studerats hos patienter som tidigare haft hemoptys, cerebral eller kliniskt signifikant gastrointestinal (GI) blödning under de föregående 6 månaderna. Pazopanib ska användas med försiktighet till patienter med signifikant blödningsrisk.

Gastrointestinala perforationer och fistlar

I kliniska studier med pazopanib har händelser med GI-perforation eller fistel förekommit (se avsnitt 4.8). Fatale perforationshändelser har förekommit. Pazopanib ska användas med försiktighet till patienter med risk för GI-perforation eller fistel.

Sårläkning

Det har inte utförts några formella studier avseende pazopanibs effekt på sårläkning. Eftersom VEGF-hämmare (vascular endothelial growth factor) kan försämra sårläkning bör behandling med pazopanib stoppas minst 7 dagar före planerad kirurgi. Beslutet att återuppta behandlingen med pazopanib efter kirurgi ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårläkning. Pazopanib ska sättas ut hos patienter med sprickbildning i såret.

Hypotyreos

I kliniska studier med pazopanib har händelser med hypotyreos förekommit (se avsnitt 4.8). Laboratoriebestämning av sköldkörtelfunktionen vid utgångsläget rekommenderas och patienter med hypotyreos bör behandlas enligt vanlig medicinsk praxis innan behandling med pazopanib påbörjas. Alla patienter bör iaktas noga med avseende på tecken och symtom på sköldkörteldysfunktion under behandling med pazopanib. Laboratoriekontroller av sköldkörtelfunktionen ska utföras regelbundet och hanteras enligt vanlig medicinsk praxis.

Proteinuri

I kliniska studier med pazopanib har proteinuri rapporterats. Urinanalys vid utgångsläget och regelbundet under behandlingen rekommenderas och patienterna bör övervakas med avseende på förvärrad proteinuri. Pazopanib ska sättas ut om patienten utvecklar nefrotiskt syndrom.

Pneumothorax

I kliniska studier av pazopanib på avancerat mjukdelssarkom har händelser av pneumothorax inträffat (se avsnitt 4.8). Patienter som står på behandling med pazopanib ska observeras noggrant för tecken och symtom på pneumothorax.

Pediatriisk population

Eftersom pazopanib's verkningsmekanism kan ha en kraftig påverkan på organtillväxten och -mognaden för gnagare i det tidiga postnatala utvecklingskedet (se avsnitt 5.3) ska pazopanib inte ges till barn under 2 år.

Infektioner

Fall av allvarliga infektioner (med eller utan neutropeni), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats.

Kombination med andra systemiska cancerbehandlingar

Kliniska studier med pazopanib i kombination med pemetrexed (icke-småcellig lungcancer [NSCLC]) och lapatinib (cervixcancer) avslutades i förtid p.g.a. risk för ökad toxicitet och/eller mortalitet, och en säker och effektiv kombinationsdos har därför inte kunnat fastställas för dessa regimer.

Graviditet

Prekliniska djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Om pazopanib används under graviditet eller om patienten blir gravid under tiden pazopanib används, ska den potentiella risken för fostret förklaras för patienten. Kvinnor i fertil ålder ska rådas att undvika graviditet under behandlingen med pazopanib (se avsnitt 4.6).

Interaktioner

Samtidig behandling med kraftiga hämmare av CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) eller BCRP (breast cancer resistance protein) bör undvikas på grund av risken för ökad exponering för pazopanib (se avsnitt 4.5). Vid val av samtidigt använda läkemedel bör alternativ utan eller med minimal risk att hämma CYP3A4, P-gp eller BCRP övervägas.

Samtidig behandling med inducerare av CYP3A4 ska undvikas på grund av risken för minskad exponering för pazopanib (se avsnitt 4.5).

Fall av hyperglykemi har iakttagits vid samtidig behandling med ketokonazol.

Samtidig administrering av pazopanib och UGT1A1-substrat (uridindifosfat glukuronosyl-transferas) (t ex irinotekan) ska ske med försiktighet, eftersom pazopanib är en hämmare av UGT1A1 (se avsnitt 4.5).

Grapefruktjuice ska undvikas under behandling med pazopanib (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på pazopanib

In vitro-studier tyder på att den oxidativa metabolismen av pazopanib i humana levermikrosomer medieras primärt av CYP3A4 med mindre bidrag från CYP1A2 och CYP2C8. Hämmare och inducerare av CYP3A4 kan därför ändra metabolismen av pazopanib.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-hämmare

Pazopanib är ett substrat för CYP3A4, P-gp och BCRP.

Samtidig administrering av pazopanib (400 mg en gång dagligen) och den kraftiga CYP3A4- och P-gp-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen) 5 dagar i följd resulterade i en ökning av de genomsnittliga värdena för AUC₍₀₋₂₄₎ och C_{max} med 66 % respektive 45 % jämfört med om enbart pazopanib administrerats (400 mg en gång dagligen under 7 dagar). Jämförelser mellan

farmakokinetiska parametrar för pazopanib C_{\max} (medelvärdesintervall 27,5 till 58,1 mikrog/ml) och $AUC_{(0-24)}$ (medelvärdesintervall 48,7 till 1040 mikrog*h/ml) efter administrering av enbart 800 mg pazopanib samt efter administrering av pazopanib 400 mg plus ketokonazol 400 mg (medelvärde för C_{\max} 59,2 mikrog/ml, medelvärde för $AUC_{(0-24)}$ 1300 mikrog*h/ml) visade att, i närvaro av en stark CYP3A4- och P-gp-hämmare kommer en sänkning av dosen till 400 mg pazopanib en gång dagligen hos majoriteten av patienterna resultera i en systemisk exponering liknande den som observerades efter administrering av 800 mg pazopanib en gång dagligen. Vissa patienter kan dock ha en systemisk exponering av pazopanib som är större än vad som observerats efter administrering av enbart 800 mg pazopanib.

Samtidig administrering av pazopanib och andra kraftiga hämmare av CYP3A4-familjen (t ex itrakonazol, klaritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) kan öka koncentrationerna av pazopanib. Grapefruktjuice innehåller en hämmare av CYP3A4 och kan även öka pazopanibkoncentrationerna i plasma.

Administrering av 1 500 mg lapatinib (ett substrat för och en svag hämmare av CYP3A4 och P-gp samt en potent hämmare av BCRP) tillsammans med 800 mg pazopanib resulterade i en ökning på omkring 50 % till 60 % av genomsnittligt $AUC_{(0-24)}$ och C_{\max} för pazopanib jämfört med administrering av enbart 800 mg pazopanib. Hämmning av P-gp och/eller BCRP genom lapatinib bidrog sannolikt till den ökade exponeringen för pazopanib.

Samtidig administrering av pazopanib och en CYP3A4-, P-gp- och BCRP-hämmare, t ex lapatinib, resulterar i en ökning av pazopanibkoncentrationerna i plasma. Samtidig administrering med potenta P-gp- eller BCRP-hämmare kan även ändra exponeringen och distributionen av pazopanib, bland annat distributionen i det centrala nervsystemet (CNS).

Samtidig administrering av pazopanib och en kraftig CYP3A4-hämmare ska undvikas (se avsnitt 4.4). Om det inte finns något medicinskt godtagbart alternativ till en kraftig CYP3A4-hämmare ska pazopanibdosen sänkas till 400 mg dagligen under den tid som läkemedlen tas. I dessa fall ska stor uppmärksamhet fästas på biverkningar och ytterligare dossänkning kan övervägas om eventuella läkemedelsrelaterade biverkningar uppvisas.

En kombination med kraftiga P-gp- eller BCRP-hämmare ska undvikas eller också bör ett läkemedelsalternativ utan eller med minimal risk att hämma P-gp eller BCRP väljas.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-inducerare

CYP3A4-inducerare som t ex rifampin kan minska pazopanibkoncentrationerna i plasma. Samtidig administrering av pazopanib och potenta P-gp- eller BCRP-inducerare kan ändra exponeringen och distributionen av pazopanib, bland annat distributionen i det centrala nervsystemet (CNS). Vid val av samtidigt använda läkemedel bör alternativ utan eller med minimal enzym- eller transportörinduktionspotential väljas.

Effekter av pazopanib på andra läkemedel

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade att pazopanib hämmade CYP-enzymerna 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 2E1. Möjlig induktion av human CYP3A4 påvisades i en human-PXR-analys *in vitro*. Kliniska läkemedelsstudier med pazopanib 800 mg en gång dagligen har visat att pazopanib inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för koffein (CYP1A2 testsubstrat), warfarin (CYP2C9 testsubstrat) eller omeprazol (CYP2C19 testsubstrat) hos cancerpatienter. Pazopanib resulterade i en ökning på omkring 30 % av medelvärdet för AUC och C_{\max} för midazolam (CYP3A4 testsubstrat) och ökningsgrad på 33 % till 64 % av förhållandet mellan dextrometorfan- och dextrofankoncentrationerna i urinen efter oral administrering av dextrometorfan (CYP2D6 testsubstrat). Samtidig administrering av pazopanib 800 mg en gång dagligen och paklitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 och CYP2C8 substrat) en gång i veckan resulterade i en genomsnittlig ökning på 26 % och 31 % av AUC respektive C_{\max} för paklitaxel.

Baserat på *in vitro* IC₅₀- och *in vivo* plasma C_{max}-värden kan pazopanibmetaboliterna GSK1268992 och GSK1268997 bidra till den hämmande nettoeffekten av pazopanib gentemot BCRP. Vidare kan det inte uteslutas att BCRP och P-gp hämmas av pazopanib i mag-tarmkanalen. Försiktighet ska iaktas när pazopanib administreras samtidigt med andra orala BCRP- och P-gp-substrat.

In vitro hämmade pazopanib human organisk anjonisk transportpolypeptid (OATP1B1). Det kan inte uteslutas att pazopanib påverkar farmakokinetiken för OATP1B1-substrat (t ex, se ”Effekt vid samtidig användning av pazopanib och simvastatin” nedan).

Pazopanib är en hämmare av enzymet uridindifosfat glukuronosyl-transferas 1A1 (UGT1A1) *in vitro*. Den aktiva metaboliten till irinotekan, SN-38, är ett substrat till OATP1B1 och UGT1A1. Samtidig administrering av pazopanib 400 mg en gång dagligen med cetuximab 250 mg/m² och irinotekan 150 mg/m² resulterade i en ca 20 % ökning av den systemiska exponeringen för SN-38. Pazopanib kan ha en större inverkan på disponeringen av SN-38 hos personer med UGT1A1*28-polymorfism jämfört med patienter med vildtyp-allelen. UGT1A1-genotypen var dock inte alltid prediktiv för effekten av pazopanib på disponeringen av SN-38. Försiktighet bör iaktas när pazopanib administreras samtidigt med substrat till UGT1A1.

Effekt vid samtidig användning av pazopanib och simvastatin

Samtidig användning av pazopanib och simvastatin ökar incidensen av förhöjt ALAT. Resultat från en metaanalys där sammanställda data från kliniska studier med pazopanib använts visade att ett ALAT >3 gånger den övre gränsen för normalvärdet hade rapporterats hos 126/895 (14 %) av patienterna som inte använde statiner jämfört med 11/41 (27 %) av patienterna som samtidigt använde simvastatin (p=0,038). Om en patient som får samtidig behandling med simvastatin utvecklar förhöjt ALAT, följ riktlinjer för pazopanibdosering och avbryt simvastatinbehandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom ska samtidig användning av pazopanib och andra statiner ske med försiktighet eftersom det finns otillräckligt med data tillgängligt för att kunna utvärdera deras påverkan på ALAT-värden. Det kan inte uteslutas att pazopanib kommer att påverka farmakokinetiken hos andra statiner (t ex atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Effekten av mat på pazopanib

Administrering av pazopanib tillsammans med en måltid med högt eller lågt fetthinnehåll resulterar i omkring två gånger så hög AUC och C_{max}. Pazopanib ska därför administreras minst 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.

Läkemedel som höjer gastriskt pH

Samtidig administrering av pazopanib med esomeprazol minskar biotillgängligheten av pazopanib med cirka 40 % (AUC och C_{max}) och samtidig administrering av pazopanib med läkemedel som ökar magsäckens pH ska undvikas. Om samtidig användning av en proton-pump inhibitor (PPI) är medicinskt nödvändigt, rekommenderas att dosen av pazopanib tas utan mat en gång dagligen på kvällen tillsammans med PPI. Om samtidig administrering av en H₂-receptorantagonist är medicinskt nödvändig, bör pazopanib tas utan mat i minst 2 timmar före eller minst 10 timmar efter en dos av en H₂-receptorantagonist. Pazopanib ska ges minst 1 timme före eller 2 timmar efter administrering av kortverkande antacida. Rekommendationerna för hur protonpumpshämmare och H₂-receptorantagonister ges samtidigt baseras på fysiologiska faktorer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet/Preventivmedel hos män och kvinnor

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av pazopanib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pazopanib ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pazopanib. Om pazopanib används under graviditet eller om patienten blir gravid under tiden pazopanib används, ska den potentiella risken för fostret förklaras för patienten.

Kvinnor i fertil ålder ska tillrådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och minst 2 veckor efter den sista dosen av pazopanib samt undvika graviditet under behandlingen med pazopanib.

Manliga patienter (även de som genomgått vasektomi) ska använda kondom vid samlag under behandling med pazopanib och minst 2 veckor efter den sista dosen av pazopanib, för att undvika risk för läkemedelsexponering till gravid eller fertil kvinnlig partner.

Amning

Säker användning av pazopanib under amning har inte fastställts. Det är inte känt om pazopanib utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga uppgifter om utsöndring av pazopanib i mjölk hos djur. Det kan inte uteslutas att det finns en risk för det ammade barnet. Amning ska avbrytas före behandling med pazopanib.

Fertilitet

Djurstudier tyder på att manlig och kvinnlig fertilitet kan påverkas av behandling med pazopanib (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Votrient har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Någon menlig effekt på sådana aktiviteter kan inte förutses med hänsyn till pazopanibs farmakologi. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för pazopanib ska betänkas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk eller kognitiv förmåga. Patienter ska undvika att framföra fordon eller använda maskiner om de känner sig yra, trötta eller svaga.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Poolade data från den pivotala RCC-studien (VEG105192, n=290), förlängningsstudien (VEG107769, n=71), den stödjande fas II-studien (VEG102616, n=225) och den randomiserade, öppna, parallellgrupperade fas III non-inferiority-studien (VEG108844, n=557) utvärderades vid den totala utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet för pazopanib (total n=1149) hos patienter med RCC (se avsnitt 5.1).

Poolade data från den pivotala STS-studien (VEG110727, n=369) och den stödjande fas II-studien (VEG20002, n=142) bedömdes vid den slutliga utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet för pazopanib (total säkerhetspopulation n=382) för patienter med STS (se avsnitt 5.1).

De viktigaste allvarliga biverkningarna som identifierats i RCC- eller STS-studien var transitorisk ischemisk attack, ischemisk stroke, myokardischemi, myokardiell och cerebral infarkt, hjärt dysfunktion, gastrointestinal perforation och fistel, QT-förlängning, torsades de pointes samt pulmonell, gastrointestinal och cerebral blödning. Dessa biverkningar rapporterades hos <1 % av de behandlade patienterna. Andra viktiga och allvarliga biverkningar som identifierats i STS-studierna omfattade venösa tromboemboliska händelser, vänsterkammardysfunktion och pneumothorax.

Dödsfall som ansågs möjligen relaterade till pazopanib omfattade gastrointestinal blödning, pulmonell blödning/hemoptys, onormal leverfunktion, tarmperforation och ischemisk stroke.

De vanligaste biverkningarna (som upplevdes av minst 10 % av patienterna) i någon grad i RCC- och STS-studierna omfattade: diarré, ändrad hårfärg, hypopigmentering av huden, exfoliativa utslag, hypertoni, illamående, huvudvärk, trötthet, anorexi, kräkning, dysgeusi, stomatit, viktnedgång, värk, förhöjt alaninaminotransferas och förhöjt aspartataminotransferas.

Biverkningar, alla grader, som rapporterats för RCC- och STS-patienter eller under perioden efter marknadsintroduktion redovisas nedan enligt MedDRA-organsystemklass, frekvens och svårighetsgrad. Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Kategorierna har tilldelats baserat på absoluta frekvenser i data från kliniska studier. Data efter marknadsintroduktion angående säkerhet och tolererbarhet från samtliga kliniska studier och från spontana rapporter har också utvärderats. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningar med samma frekvens efter fallande svårighetsgrad.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 2 Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i RCC-studier (n=1149) eller under perioden efter marknadsintroduktion

Organsystemklass	Frekvens (alla grader)	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner (med eller utan neutropeni) †	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
	Mindre vanliga	Gingival infektion	1 (<1 %)	0	0
		Infektiös peritonit	1 (<1 %)	0	0
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Tumörsmärta	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Trombocytopeni	80 (7 %)	10 (<1 %)	5 (<1 %)
		Neutropeni	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (<1 %)
		Leukopeni	63 (5 %)	5 (<1 %)	0
	Mindre vanliga	Polycytemi	6 (0,03 %)	1	0
	Sällsynta	Trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom) †	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Endokrina systemet	Vanliga	Hypotyreos	83 (7 %)	1 (<1 %)	0
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Vanliga	Hypofosfatemi	21 (2 %)	7 (<1 %)	0
		Dehydrering	16 (1 %)	5 (<1 %)	0
	Mindre vanliga	Hypomagnesemi	10 (<1 %)	0	0
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia	30 (3 %)	0	0

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi ^c	254 (22 %)	1 (<1 %)	0
		Huvudvärk	122 (11 %)	11 (<1 %)	0
	Vanliga	Yrsel	55 (5 %)	3 (<1 %)	1 (<1 %)
		Letargi	30 (3 %)	3 (<1 %)	0
		Parestesi	20 (2 %)	2 (<1 %)	0
		Perifer sensorisk neuropati	17 (<1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Hypestesi	8 (<1 %)	0	0
		Transitorisk ischemisk attack	7 (<1 %)	4 (<1 %)	0
		Somnolens	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Cerebrovaskulär sjukdom	2 (<1 %)	1 (<1 %)	1 (<1 %)
		Ischemisk stroke	2 (<1 %)	0	1 (<1 %)
Sällsynta	Posterior reversibel encefalopati/ reversibelt posteriort leukoencefalopati-syndrom [†]	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	
Ögon	Vanliga	Dimsyn	19 (2 %)	1 (<1 %)	0
	Mindre vanliga	Näthinneavlossning [†]	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Näthinneruptur [†]	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Missfärgade ögonfransar	4 (<1 %)	0	0
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi	6 (<1 %)	0	0
		Myokardinfarkt	5 (<1 %)	1 (<1 %)	4 (<1 %)
		Hjärt dysfunktion [†]	4 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Myokardischemi	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (<1 %)
	Vanliga	Värmevallningar	16 (1 %)	0	0
		Venös tromboembolisk händelse ^g	13 (1 %)	6 (<1 %)	7 (<1 %)
		Rodnad	12 (<1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Hypertensiv kris	6 (<1 %)	0	2 (<1 %)
		Blödning	1 (<1 %)	0	0
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Epistaxis	50 (4 %)	1 (<1 %)	0
		Dysfoni	48 (4 %)	0	0
		Dyspné	42 (4 %)	8 (<1 %)	1 (<1 %)
		Hemoptys	15 (1 %)	1 (<1 %)	0
	Mindre vanliga	Rinorré	8 (<1 %)	0	0
		Pulmonell blödning	2 (<1 %)	0	0
		Pneumothorax	1 (<1 %)	0	0
	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit [†]	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens

Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	614 (49 %)	65 (6 %)	2 (<1 %)
		Illamående	386 (27 %)	14 (<1 %)	0
		Kräkning	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (<1 %)
		Buksmärt ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Vanliga	Stomatit	96 (8 %)	4 (<1 %)	0
		Dyspepsi	83 (7 %)	2 (<1 %)	0
		Flatulens	43 (4 %)	0	0
		Utspänd buk	36 (3 %)	2 (<1 %)	0
		Munsår	28 (2 %)	3 (<1 %)	0
		Muntorrhet	27 (2 %)	0	0
	Mindre vanliga	Pankreatit	8 (<1 %)	4 (<1 %)	0
		Rektal blödning	8 (<1 %)	2 (<1 %)	0
		Hematochezi	6 (<1 %)	0	0
		Gastrointestinal blödning	4 (<1 %)	2 (<1 %)	0
		Melena	4 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Frekventa tarmtömningar	3 (<1 %)	0	0
		Anal blödning	2 (<1 %)	0	0
		Perforation av grovtarmen	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Blödning i munnen	2 (<1 %)	0	0
		Övre gastrointestinal blödning	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Enterokutan fistel	1 (<1 %)	0	0
		Hematemes	1 (<1 %)	0	0
		Hemorroidal blödning	1 (<1 %)	0	0
Perforation av ileum		1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	
Esofageal blödning		1 (<1 %)	0	0	
Retroperitoneal blödning		1 (<1 %)	0	0	
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi	38 (3 %)	2 (<1 %)	1 (<1 %)
		Onormal leverfunktion	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (<1 %)
		Hepatotoxicitet	18 (2 %)	11 (<1 %)	2 (<1 %)
	Mindre vanliga	Gulsot	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Läkemedelsinducerad leverskada	2 (<1 %)	2 (<1 %)	0
		Leversvikt	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)

Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ändrad hårfärg	404 (35 %)	1 (<1 %)	0	
		Palmoplantar erythrodysestesi	206 (18 %)	39 (3 %)	0	
		Alopeci	130 (11 %)	0	0	
		Utslag	129 (11 %)	7 (1 %)	0	
	Vanliga	Hypopigmentering av huden	52 (5 %)	0	0	
		Torr hud	50 (4 %)	0	0	
		Klåda	29 (3 %)	0	0	
		Erytem	25 (2 %)	0	0	
		Depigmentering av huden	20 (2 %)	0	0	
		Hyperhidros	17 (1 %)	0	0	
	Mindre vanliga	Nagelsjukdomar	11 (<1 %)	0	0	
		Hudexfoliering	10 (1 %)	0	0	
		Ljuskänslighetsreaktion	7 (1 %)	0	0	
		Erytematöst utslag	6 (<1 %)	0	0	
		Hudsjukdom	5 (<1 %)	0	0	
		Makulärt utslag	4 (<1 %)	0	0	
		Kliande utslag	3 (<1 %)	0	0	
		Vesikulärt utslag	3 (<1 %)	0	0	
		Generaliserad klåda	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0	
		Generaliserat utslag	2 (<1 %)	0	0	
Papulöst utslag		2 (<1 %)	0	0		
Plantart erytem		1 (<1 %)	0	0		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Vanliga	Artralgi	48 (4 %)	8 (<1 %)	0
			Myalgi	35 (3 %)	2 (<1 %)	0
	Muskelryckningar		25 (2 %)	0	0	
	Mindre vanliga	Muskuloskeletal smärta	9 (<1 %)	1 (<1 %)	0	
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri	135 (12 %)	32 (3 %)	0	
	Mindre vanliga	Blödning i urinvägarna	1 (<1 %)	0	0	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Menorragi	3 (<1 %)	0	0	
		Vaginal blödning	3 (<1 %)	0	0	
		Metrorragi	1 (<1 %)	0	0	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (<1 %)	
	Vanliga	Slemhinneinflammation	86 (7 %)	5 (<1 %)	0	
		Asteni	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (<1 %)	
		Ödem ^b	72 (6 %)	1 (<1 %)	0	
		Bröstsmärta	18 (2 %)	2 (<1 %)	0	
	Mindre vanliga	Köldfrossa	4 (<1 %)	0	0	
		Slemhinnerubbingar	1 (<1 %)	0	0	

Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Förhöjt aspartataminotransferas	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (<1 %)
	Vanliga	Viktminskning	96 (8 %)	7 (<1 %)	0
		Förhöjt blodbilirubin	61 (5 %)	6 (<1 %)	1 (<1 %)
		Förhöjt blodkreatinin	55 (5 %)	3 (<1 %)	0
		Förhöjt lipas	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (<1 %)
		Sänkt värde för vita blodkroppar ^d	51 (2 %)	3 (<1 %)	0
		Förhöjt tyreoideastimulerande hormon i blodet	36 (3 %)	0	0
		Förhöjt blodamylas	35 (3 %)	7 (<1 %)	0
		Förhöjt gamma-glutamyltransferas	31 (3 %)	9 (<1 %)	4 (<1 %)
		Förhöjt blodtryck	15 (1 %)	2 (<1 %)	0
		Förhöjt blodurea	12 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Onormalt leverfunktionstest	12 (1 %)	6 (<1 %)	1 (<1 %)
		Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym	11 (<1 %)	4 (<1 %)
	Sänkt blodglukos		7 (<1 %)	0	1 (<1 %)
	Förlängt QT i elektrokardiogram		7 (<1 %)	2 (<1 %)	0
	Förhöjt transaminas		7 (<1 %)	1 (<1 %)	0
	Onormalt tyreoideafunktionstest		3 (<1 %)	0	0
	Förhöjt diastoliskt blodtryck		2 (<1 %)	0	0
	Förhöjt systoliskt blodtryck		1 (<1 %)	0	0

†Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade perioden efter att produkten introducerats på marknaden (spontana fallrapporter och allvarliga biverkningar från alla kliniska studier på pazopanib).

Följande biverkningar har kombinerats:

^a Buksmärta, smärta i övre buken och smärta i nedre buken

^b Ödem, perifert ödem, ögonödem, lokaliserat ödem och ansiktsödem

^c Dysgeusi, ageusi och hypogeusi

^d Sänkt värde för vita blodkroppar, sänkt värde för neutrofiler och sänkt värde för leukocyter

^e Aptitförlust och anorexi

^f Hjärt dysfunktion, vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och restriktiv kardiomyopati

^g Venös tromboembolisk händelse, djup ventrombos, pulmonär emboli och trombos

Neutropeni, trombocytopeni och palmoplantar erytrodysestesi observerades mer frekvent hos personer med östasiatisk härkomst.

Tabell 3 Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i STS-studier (n=382)

Organsystemklass	Frekvens (alla grader)	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Tandköttsinfektion	4 (1 %)	0	0
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket vanliga	Tumörsmärta	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Blodet och lymfsystemet^f	Mycket vanliga	Leukopeni	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocytopeni	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (<1 %)
		Neutropeni	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopenisk purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom)	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Endokrina systemet	Vanliga	Hypotyreos	18 (5 %)	0	0
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hyperalbuminemi ⁱ	81 (34 %)	2 (<1 %)	0
	Vanliga	Dehydrering	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Mindre vanliga	Hypomagnesemi	1 (<1 %)	0	0
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni	5 (1 %)	1 (<1 %)	0
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi ^c	79 (21 %)	0	0
		Huvudvärk	54 (14 %)	2 (<1 %)	0
	Vanliga	Perifer sensorisk neuropati	30 (8 %)	1 (<1 %)	0
		Yrsel	15 (4 %)	0	0
	Mindre vanliga	Somnolens	3 (<1 %)	0	0
		Parestesi	1 (<1 %)	0	0
Cerebral infarkt		1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	
Ögon	Vanliga	Dimsyn	15 (4 %)	0	0
Hjärtat	Vanliga	Hjärt dysfunktion ^g	21 (5 %)	3 (<1 %)	1 (<1 %)
		Vänsterkammardysfunktion	13 (3 %)	3 (<1 %)	0
		Bradykardi	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt	1 (<1 %)	0	0
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Vanliga	Venösa tromboemboliska händelser ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Värmevallning	12 (3 %)	0	0
		Rodnad	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Blödning	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
		Dysfoni	20 (5 %)	0	0
		Dyspné	14 (4 %)	3 (<1 %)	0
		Hosta	12 (3 %)	0	0
		Pneumothorax	7 (2 %)	2 (<1 %)	1 (<1 %)
		Hicka	4 (1 %)	0	0
		Pulmonell blödning	4 (1 %)	1 (<1 %)	0
	Mindre vanliga	Orofaryngeal smärta	3 (<1 %)	0	0
		Bronkialblödning	2 (<1 %)	0	0
		Rinnoré	1 (<1 %)	0	0
Hemoptys		1 (<1 %)	0	0	
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit †	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Illamående	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Kräkningar	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Buksmärta ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatit	41 (11 %)	1 (<1 %)	0
	Vanliga	Utspänd buk	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Muntorrhet	14 (4 %)	0	0
		Dyspepsi	12 (3 %)	0	0
		Blödning i munnen	5 (1 %)	0	0
		Flatulens	5 (1 %)	0	0
		Anal blödning	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Gastrointestinal blödning	2 (<1 %)	0	0
		Rektal blödning	2 (<1 %)	0	0
		Enterokutan fistel	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Gastrisk blödning	1 (<1 %)	0	0
		Melena	2 (<1 %)	0	0
		Esofageal blödning	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
		Peritonit	1 (<1 %)	0	0
		Retroperitoneal blödning	1 (<1 %)	0	0
		Övre gastrointestinal- blödning	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Perforation av ileum		1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormal leverfunktion	2 (<1 %)	0	1 (<1 %)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ändrad hårfärg	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentering av huden	80 (21 %)	0	0
		Exfoliativa utslag	52 (14 %)	2 (<1 %)	0
	Vanliga	Alopeci	30 (8 %)	0	0
		Hudproblem ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Torr hud	21 (5 %)	0	0
		Hyperhydros	18 (5 %)	0	0
		Nagelproblem	13 (3 %)	0	0
		Pruritus	11 (3 %)	0	0
		Erytem	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Hudsår	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Utslag	1 (<1 %)	0	0
		Papulöst utslag	1 (<1 %)	0	0
		Överkänslighetsreaktion	1 (<1 %)	0	0

		Palmoplantar erythrodysestesi	2 (<1 %)	0	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletal värk	35 (9 %)	2 (<1 %)	0
		Myalgi	28 (7 %)	2 (<1 %)	0
		Muskelkramper	8 (2 %)	0	0
	Mindre vanliga	Artralgi	2 (<1 %)	0	0
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Proteinuri	2 (<1 %)	0	0
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Mindre vanliga	Vaginal blödning	3 (<1 %)	0	0
		Menorragi	1 (<1 %)	0	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (<1 %)
	Vanliga	Ödem ^b	18 (5 %)	1 (<1 %)	0
		Bröstmärta	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Köldfrossa	10 (3 %)	0	0
	Mindre vanliga	Slemhinneinflammation ^c	1 (<1 %)	0	0
		Asteni	1 (<1 %)	0	0
Undersökningar^h	Mycket vanliga	Viktminskning	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Vanliga	Onormala värden för öron-, näs- och halsundersökning ^c	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Förhöjt alaninaminotransferas	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (<1 %)
		Onormalt blodkolesterol	6 (2 %)	0	0
		Förhöjt aspartataminotransferas	5 (1 %)	2 (<1 %)	2 (<1 %)
		Förhöjt gammaglutamyltransferas	4 (1 %)	0	3 (<1 %)
		Förhöjt blodbilirubin	2 (<1 %)	0	0
	Mindre vanliga	Aspartataminotransferas	2 (<1 %)	0	2 (<1 %)
		Alaninaminotransferas	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
		Minskat antal trombocyter	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
		Förlängt QT I elektrokardiogram	2 (<1 %)	1 (<1 %)	0

† Behandlingsrelaterade biverkningar som har rapporterats efter marknads godkännande (spontanrapporter och allvarliga biverkningar från samtliga kliniska studier med pazopanib).

Följande biverkningar har kombinerats:

^a Buksmärta, smärta i övre buken och gastrointestinal smärta

^b Ödem, perifert ödem och ögonlocksödem

^c Majoriteten av dessa fall var palmoplantar erythrodysestesi

^d Venösa tromboemboliska händelser – omfattar djup ventrombos, lungemboli och trombosbiverkningar

^e Majoriteten av dessa fall beskriver mukositis

^f Frekvensen baseras på tabeller över laboratorievärden från VEG110727 (N=240). Dessa rapporterades mindre frekvent som biverkningar av proverna än vad som framgår av tabellerna över laboratorievärdena.

^g Händelser av hjärtdysfunktion – omfattar vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och restriktiv kardiomyopati.

^h Frekvensen baseras på biverkningar som rapporterats av proverna. Onormala laboratorievärden rapporterades mindre frekvent som biverkningar av proverna än vad som framgår av tabellerna över laboratorievärdena.

Neutropeni, trombocytopeni och palmoplantar erythrodysestesi observerades mer frekvent hos personer med östasiatisk härkomst.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Pazopanibdoser upp till 2 000 mg har utvärderats i kliniska studier. Fatigue grad 3 (dosbegränsande toxicitet) och hypertoni grad 3 observerades hos 1 av 3 patienter som fick 2000 mg respektive 1000 mg dagligen.

Det finns ingen specifik antidot för överdosering med pazopanib och behandling av överdosering ska ges i form av allmänna stödåtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE11

Verkningsmekanism

Pazopanib är en peroralt administrerad, potent tyrosinkinashämmare (TKI) av VEGFR-1, -2 och -3 (vascular endothelial growth factor receptors), PDGFR-alfa och -beta (platelet-derived growth factor) samt stamcellsfasfektorreceptor (c-KIT) med IC₅₀-värden på 10, 30, 47, 71, 84 respektive 74 nM. I prekliniska experiment hämmade pazopanib dosberoende ligandinducerad autofosforylering av VEGFR-2-, c-Kit- och PDGFR-betareceptorer i celler. *In vivo* hämmade pazopanib VEGF-inducerad VEGFR-2-fosforylering i muslunga, angiogenes i olika djurmodeller och tillväxt av flera humana tumörxenografter i möss.

Farmakogenomik

I en farmakogenetisk meta-analys av 31 kliniska studier med pazopanib, som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, förekom ALAT-förhöjningar >5 gånger den övre gränsen för normalvärde (NCI CTC grad 3) hos 19 % av patienterna som var bärare av HLA-B*57:01-allelen jämfört med 10 % hos icke-bärare. I patientunderlaget var 133/2235 (6 %) bärare av HLA-B*57:01-allelen (se avsnitt 4.4).

Kliniska studier

Njurcellscancer (RCC)

Säkerheten och effekten av pazopanib vid RCC utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Patienter (n=435) med lokalt avancerad och/eller metastaserande RCC randomiserades till att erhålla pazopanib 800 mg en gång dagligen eller placebo. Studiens primära effektmått var att utvärdera och jämföra de två behandlingsgrupperna för progressionsfri överlevnad (PFS) och sekundärt effektmått var total överlevnad (OS). Övriga mål var att utvärdera den totala svarsfrekvensen och svarsdurationen.

Av de totalt 435 patienterna i studien var 233 behandlingsnaiva och 202 patienter var andralinjens patienter som erhållit en tidigare IL-2- eller INF α -baserad terapi. Funktionsstatus (performance status, ECOG) var likartad i pazopanib- och placebogruppen (ECOG 0: 42 % jämfört med 41 %, ECOG 1: 58 % jämfört med 59 %). Majoriteten av patienterna hade antingen gynnsamma (39 %) eller intermediära (54 %) prognosfaktorer enligt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer. Samtliga patienter hade klarcellig histologi eller övervägande klarcellig histologi. Hos omkring hälften av alla patienter var tre eller flera organ drabbade av sjukdomen och de flesta

patienterna hade metastaser i lungan (74 %) och/eller lymfkörtlarna (54 %) vid inklusion i studien.

En liknande andel patienter i varje grupp var behandlingsnaiva och förbehandlade med cytokiner (53 % och 47 % i pazopanibgruppen, 54 % och 46 % i placebogruppen). I den undergrupp som förbehandlats med cytokiner hade majoriteten (75 %) erhållit interferonbaserad behandling.

Ungefär samma andel patienter i varje grupp hade tidigare genomgått nefrektomi (89 % och 88 % i pazopanib- respektive placebogruppen) och/eller tidigare strålbehandlats (22 % och 15 % i pazopanib- respektive placebogruppen).

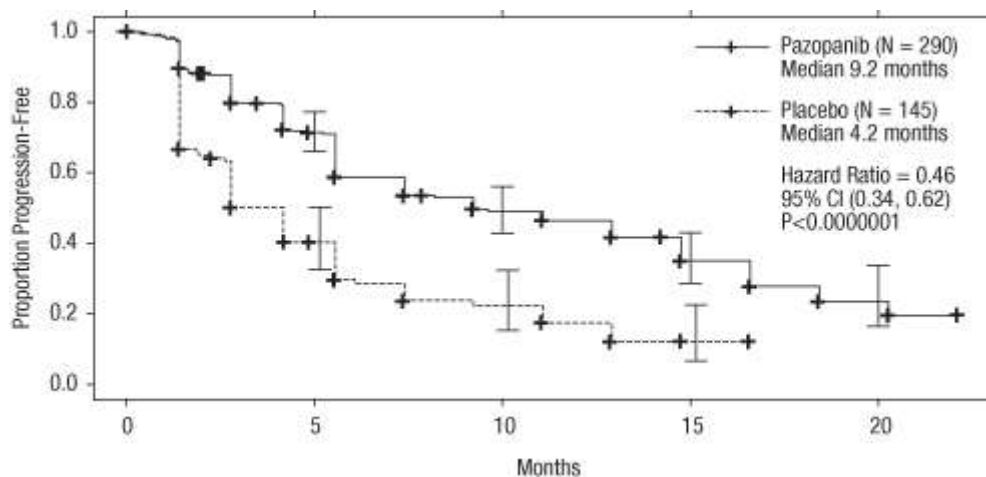
Analysen av primärt effektmått, PFS, baseras på bedömning av sjukdomen genom oberoende radiologisk granskning av hela studiepopulationen (behandlingsnaiva och förbehandlade med cytokiner).

Tabell 4 Resultat för total effekt på RCC vid oberoende granskning (VEG105192)

Effektmått/studiepopulation	pazopanib	placebo	HR (95 % CI)	p-värde (ensidigt)
PFS				
Total* ITT	n=290	n=145		
median (månader)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Responsfrekvens % (95 % CI)	n=290 30 (25,1; 35,6)	n=145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001

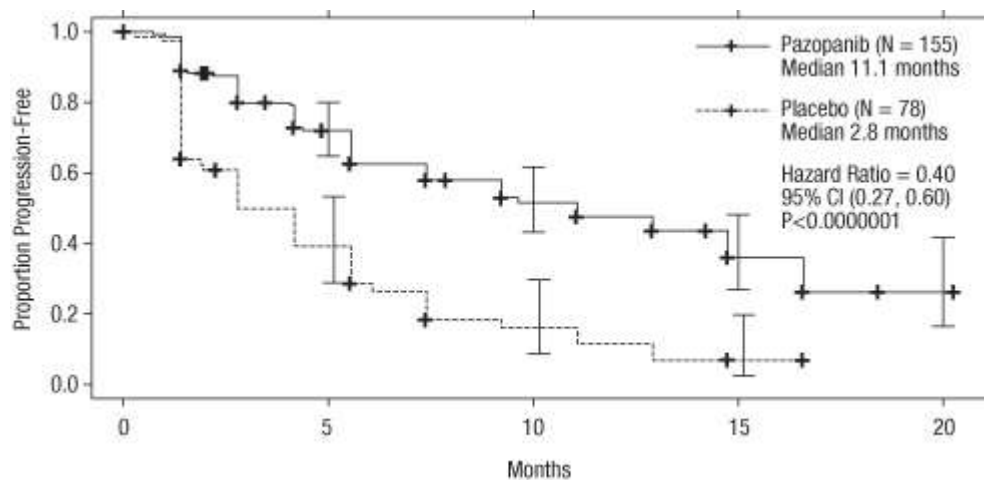
HR=riskkvot; ITT=intent-to-treat; PFS=progressionsfri överlevnad; * - behandlingsnaiva populationer och populationer som förbehandlats med cytokiner.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende radiologisk granskning för den totala populationen (behandlingsnaiv population och population som förbehandlats med cytokiner) (VEG105192)



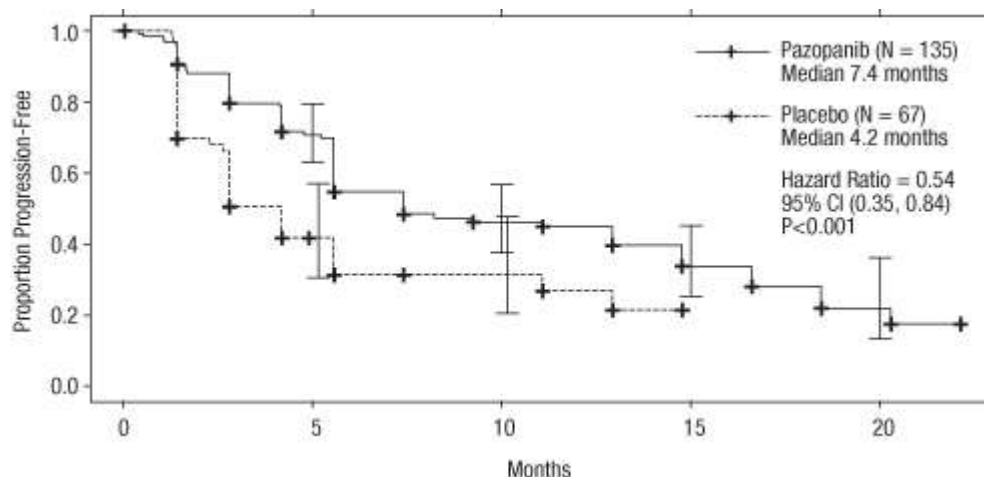
X-axel: månader, y-axel: andel progressionsfri överlevnad, pazopanib — (n=290) median 9,2 månader; placebo - - - - - (n=145) median 4,2 månader; riskkvot (hazard ratio)=0,46; 95 % CI (0,34; 0,62); P <0,0000001.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende radiologisk granskning för den behandlingsnaiva populationen (VEG105192)



X-axel: månader, y-axel: andel progressionsfri överlevnad, pazopanib — (n=155) median 11,1 månader; placebo - - - - - (n=78) median 2,8 månader; riskkvot=0,40; 95 % CI (0,27; 0,60); $P < 0,0000001$.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende radiologisk granskning för populationen som förbehandlats med cytokiner (VEG105192)



X-axel: månader, y-axel: andel progressionsfri överlevnad, pazopanib — (n=135) median 7,4 månader; placebo - - - - - (n=67) median 4,2 månader; riskkvot=0,54; 95 % CI (0,35; 0,84), $P < 0,001$.

För patienter som svarade på behandlingen var mediantiden till svar 11,9 veckor och medianturationen av svaret 58,7 veckor enligt oberoende granskning (VEG105192).

Medianen för total överlevnadsdata (OS,) för de i protokollet specificerade finala överlevnadsanalyserna var 22,9 månader och 20,5 månader [HR=0,91 (95 % CI: 0,71; 1,16; $p=0,224$)] för patienter randomiserade till pazopanib- respektive placebogruppen. Resultaten för total överlevnad är föremål för eventuell påverkan då 54 % av patienterna i placebogruppen även fick pazopanib i studiens förlängningsfas som följde efter sjukdomsprogression. Sextiosex procent av placebo-patienterna fick behandling efter studien jämfört med 30 % av pazopanib-patienterna.

Inga statistiska skillnader iaktogs mellan behandlingsgrupperna avseende livskvalitet enligt EORTC QLQ-C30 och EuroQoL EQ-5D.

I en fas 2-studie med 225 patienter med lokalt recidiverande eller metastaserande RCC med klarcellig

histologi var den objektiva responsfrekvensen 35 % och mediandurationen av svaret 68 veckor enligt oberoende granskning. PFS var i median 11,9 månader.

Säkerheten, effektiviteten och livskvaliteten av pazopanib jämfört med sunitinib har utvärderats i en randomiserad, öppen, parallellgrupperad fas III non-inferiority-studie (VEG108844).

I VEG108844 randomiserades patienter (n=1100) med lokalt avancerad och/eller metastatisk RCC vilka tidigare inte erhållit systemisk terapi, att få antingen pazopanib 800 mg en gång dagligen förlöpande eller sunitinib 50 mg en gång dagligen i 6-veckorsdoseringscykler med 4 veckors behandling följt av 2 veckor utan behandling.

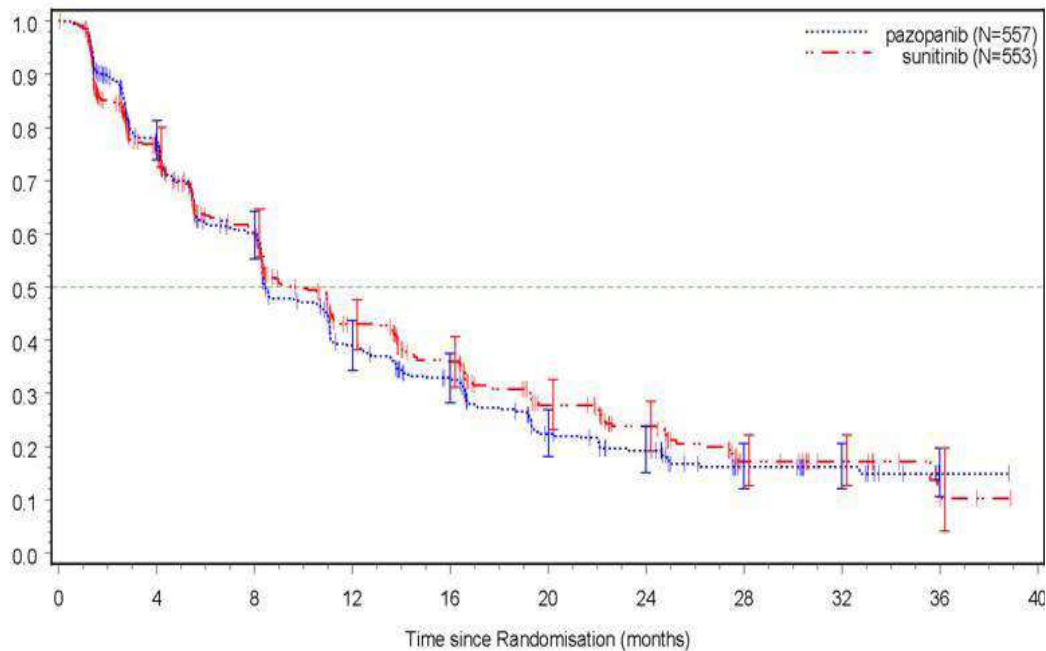
Det primära målet med studien vara att utvärdera och jämföra PFS hos patienter som behandlats med pazopanib med de som behandlats med sunitinib. Demografiska karakteristika var liknande mellan behandlingsgrupperna. Sjukdomskaraktistika vid initial diagnos och vid screening balanserades mellan behandlingsgrupperna där majoriteten av patienterna hade ren cellhistologi och sjukdom i stadie 4.

VEG108844 uppnådde primärt effektmått av PFS och demonstrerade att pazopanib var non-inferior eftersom den övre gränsen av 95 % konfidensintervall för riskkvoten var lägre än den i protokollet specificerade gränsen för riskkvoten på 1, 25. Resultat för total effekt summeras i tabell 5.

Tabell 5 Resultat för total effekt (VEG108844)

Effektmått	pazopanib n=557	sunitinib n=553	HR (95 % CI)
PFS			
Total			
median (månader)	8,4	9,5	1,047
(95 % CI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898; 1,220)
Total överlevnad			
median	28,3	29,1	0,915 ^a
(95 % CI)	(26,0; 35,5)	(25,4; 33,1)	(0,786; 1,065)
HR=riskkvot; PFS=progressionsfri överlevnad ^a ; p-värde = 0,245 (2-sidigt).			

Figur 4 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende granskning av totalpopulationen (VEG108844)



Subgruppsanalyser av PFS utfördes avseende 20 demografiska och prognostiska faktorer. Konfidsensintervallen på 95 % för samtliga subgrupper inkluderar en riskkvot på 1. I de tre minsta av de 20 subgrupperna överstiger den beräknade punkten för riskkvoten 1,25; t.ex. hos personer utan tidigare nefrektomi (n=186, HR=1,403, 95 % CI (0,955; 2,061)), baslinje LDH>1,5 gånger den övre gränsen för normalvärde (n=68, HR=1,72, 95 % CI (0,943; 3,139)) och MSKCC: dålig prognos (n=119, HR=1,472, 95 % CI (0,937; 2,313)).

Mjukdelssarkom (STS)

Pazopanibs effekt och säkerhet för STS utvärderades i en pivotal, fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie (VEG110727). Totalt 369 patienter med avancerat mjukdelssarkom randomiserades till att få pazopanib 800 mg en gång dagligen eller placebo. Observeras bör att endast patienter med specifika histologiska undergrupper av mjukdelssarkom tilläts delta i studien. Därför kan pazopanibs effekt och säkerhet endast betraktas som fastställd för dessa undergrupper och behandlingen med pazopanib bör ges restriktivt till sådana patienter.

Följande tumörtyper var selekterade i studien:

Fibroblastiska (fibrosarkom hos vuxna, myxofibrosarkom, skleroserande epiteloitt fibrosarkom, maligna solitära fibrösa tumörer), s.k. fibrohistiocytära (pleomorft malignt fibröst histiocytom [MFH], jättecells-MFH, inflammatoriska MFH), leiomyosarkom, maligna glomustumörer, skelettmuskulatur (pleomorft och alveolärt rabdomyosarkom), vaskulära (epiteloitt hemangioendoteliom, angiosarkom), oklar differentiering (synoviala, epiteloida, alveolära, klarcelliga, desmoplastiska små rundcelliga, sarkom, extrarenala rabdoida, magligt mesenkymom, PECom, kärlderiverade tumörer), maligna perifera nervskidetumörer, icke-differentierade mjukdelssarkom utan annan specificering (NOS) och övriga typer av sarkom (inte listade som icke-valbara).

Följande tumörtyper var inte selekterade:

Adipocytiskt sarkom (alla undergrupper, alla rabdomyosarkom som inte var alveolära eller pleomorfa, kondrosarkom, osteosarkom, Ewingtumörer/primitiva neuroektodermala tumörer (PNET), GIST, dermatofibrosarkoma protuberans inflammatoriskt myofibroblastiskt sarkom, malignt mesoteliom och blandade mesodermala tumörer i uterus).

Observeras bör att patienter med adipocytiskt sarkom exkluderades från den pivotala fas III-studien, eftersom den aktivitet (PFS vid vecka 12) som observerades för pazopanib i en preliminär fas II-studie (VEG20002) för adipocytiskt sarkom inte uppnådde den nödvändiga effekten för att tillåta ytterligare kliniska tester.

Andra selektionskriterier i VEG110727-studien var: histologisk diagnos av malignt mjukdelssarkom av hög eller intermediär grad och sjukdomsprogression inom 6 månaders behandling för metastaserande sjukdom eller återfall inom 12 månader efter (neo)-/adjuvant behandling.

Av patienterna hade 99 % (98 %) tidigare fått doxorubicin, 70 % hade tidigare fått ifosfamid och 65 % hade fått minst tre eller fler kemoterapeutika före inklusion i studien.

Patienterna var stratifierade enligt WHO:s kliniska funktionsstatus (WHO PS) (0 eller 1) vid utgångsläget och antalet tidigare genomgångna systemiska behandlingar för avancerad sjukdom (0 eller 1 jämfört med 2+). I varje behandlingsgrupp var det ett något större antal patienter i 2+-linjerna för tidigare systemisk behandling av avancerad sjukdom (58 % respektive 55 % för placebo och pazopanibgrupperna) jämfört med 0- eller 1-linjerna för tidigare systemisk behandling (42 % respektive 45 % för placebo och pazopanibgrupperna). Mediandurationen vid uppföljning av patienterna (definierat som datum för randomisering till sista kontakten eller dödsfall) var likartad för båda behandlingsgrupperna (9,36 månader för placebo [mellan 0,69 och 23,0 månader] och 10,04 månader för pazopanib [mellan 0,2 och 24,3 månader]).

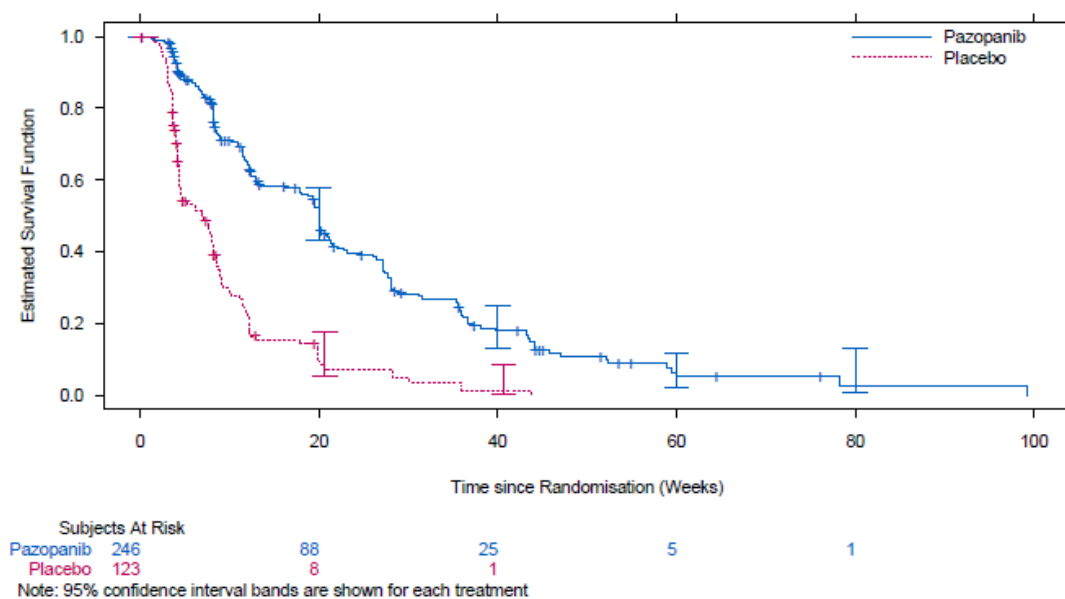
Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS enligt bedömning vid oberoende radiologisk granskning); sekundära effektmått var total överlevnad (OS), total responsfrekvens och responsduration.

Tabell 6 Resultat för total effekt på STS vid oberoende bedömning (VEG110727)

Effektmått/studiepopulation	pazopanib	placebo	HR (95 % CI)	p-värde (dubbelsidigt)
PFS				
Total ITT median (veckor)	n=246 20,0	n=123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomyosarkom median (veckor)	n=109 20,1	n=49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Synoviala sarkom inkl. undergrupper median (veckor)	n=25 17,9	n=13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
‘Övriga STS’ inkl. undergrupper median (veckor)	n=112 20,1	n=61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
Total ITT median (veckor)	n=246 12,6	n=123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarkom median (veckor)	n=109 16,7	n=49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Synoviala sarkom inkl. undergrupper median (veckor)	n=25 8,7	n=13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
‘Övriga STS’ inkl. undergrupper median (veckor)	n=112 10,3	n=61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Responsfrekvens (CR+PR) % (95 % CI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Responsduration median (veckor) (95 % CI)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR=riskkvot; ITT=intent-to-treat; PFS=progressionsfri överlevnad; CR=komplett respons; PR=partiell respons; OS=total överlevnad * Den totala överlevnaden för respektive histologiska undergrupper av mjukdelssarkom (leiomyosarkom, synoviala sarkom och ‘Övriga’ STS) bör tolkas med försiktighet på grund av det lilla antalet patienter och de vida konfidensintervallen.				

En liknande förbättring för PFS baserat på prövarens bedömning observerades i pazopanibgruppen jämfört med placebogruppen (i den totala ITT-populationen HR: 0,39; 95 % CI, 0,30 till 0,52, p<0,001).

Figur 5 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad för STS enligt oberoende bedömning för totalpopulationen (VEG110727)



Ingen väsentlig skillnad sågs för OS mellan de två behandlingsgrupperna vid den slutliga OS-analysen som utfördes när 76 % (280/369) av händelserna hade inträffat (HR 0,87, 95 % CI 0,67; 1,12, p=0,256).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Votrient för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av njur- och njurbäckenskarinom (exklusive nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, medullärt njurkarinom och rabdoid njurtumör) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Votrient för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av rabdomyosarkom, icke-rabdomyosarkom, mjukdelssarkom och tumörfamiljen Ewingsarkom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av en singeldos pazopanib på 800 mg till patienter med solida tumörer erhöles maximal plasmakoncentration (C_{max}) på cirka 19 ± 13 mikrog/ml efter en mediantid på 3,5 timmar (intervall 1,0–11,9 timmar) och ett $AUC_{0-\infty}$ på cirka 650 ± 500 mikrog.h/ml. Daglig dosering leder till en 1,23- till 4-faldig ökning av AUC_{0-T} .

Det fanns ingen konsekvent ökning av AUC eller C_{max} vid pazopanibdoser över 800 mg.

Systemisk exponering för pazopanib ökade vid administrering tillsammans med mat. Administrering av pazopanib tillsammans med en måltid med högt eller lågt fetthinnehåll resulterar i omkring två gångers ökning av AUC och C_{max} . Pazopanib ska därför administreras minst två timmar efter mat eller minst en timme före mat (se avsnitt 4.2).

Administrering av en krossad pazopanibtablett på 400 mg ökade $AUC_{(0-72)}$ med 46 % och C_{max} med ungefär 2 gånger samt minskade t_{max} med omkring 2 timmar jämfört med administrering av den hela tablett. Dessa resultat tyder på att biotillgängligheten och hastigheten för oral absorption av

pazopanib ökar efter administrering av en krossad tablett i förhållande till administrering av en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

Bindningen av pazopanib till humant plasmaprotein *in vivo* översteg 99 % utan något koncentrationsberoende över intervallet 10–100 mikrog/ml. *In vitro*-studier tyder på att pazopanib är ett substrat för P-gp och BCRP.

Metabolism

Resultat från *in vitro*-studier visade att metabolismen av pazopanib främst sker via CYP3A4 med mindre bidrag från CYP1A2 och CYP2C8. De fyra huvudsakliga pazopanibmetaboliterna svarar endast för 6 % av exponeringen i plasma. En av dessa metaboliter hämmar proliferationen av VEGF-stimulerade humana umbilikalvensendotelceller med en liknande potens som pazopanib, de övriga är 10 till 20 gånger mindre aktiva. Aktiviteten hos pazopanib är därför huvudsakligen beroende av moderläkemedlets exponering.

Eliminering

Pazopanib elimineras långsamt med en genomsnittlig halveringstid på 30,9 timmar efter administrering av den rekommenderade dosen på 800 mg. Eliminering sker framförallt via feces och eliminering via njurarna svarar för <4 % av den tillförda dosen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Resultaten tyder på att mindre än 4 % av en peroralt administrerad pazopanibdos utsöndras i urinen som pazopanib och metaboliter. Resultat från populationsfarmakokinetisk modellering (data från personer med CLCR-utgångsvärden som varierade mellan 30,8 ml/min och 150 ml/min) tydde på att det är osannolikt att nedsatt njurfunktion har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för pazopanib. Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance över 30 ml/min. Försiktighet tillråds hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min eftersom det inte finns någon erfarenhet av pazopanib hos denna patientpopulation (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Lätt nedsatt

Medianvärdet för steady-state pazopanib C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ hos patienter med lätt avvikande levervärden (definierat som antingen normala bilirubin- och förhöjda ALAT-värden eller som en förhöjning av bilirubin upp till 1,5 gånger övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) efter administrering av 800 mg en gång dagligen liknar medianvärdet för patienter med normal leverfunktion (se tabell 7). 800 mg pazopanib en gång dagligen är rekommenderad dos till patienter med lätta avvikelser i leverfunktionstester i serum (se avsnitt 4.2).

Måttligt nedsatt

Den maximalt tolererbara dosen (MTD) pazopanib hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (definierad som en förhöjning av bilirubin >1,5 till 3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) var 200 mg en gång dagligen. Medianvärdet för steady-state C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ efter administrering av 200 mg pazopanib en gång dagligen var hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ungefär 44 % respektive 39 % av motsvarande medianvärden efter administrering av 800 mg en gång dagligen hos patienter med normal leverfunktion (se tabell 7).

Baserat på säkerhets- och tolerabilitetsdata bör doseringen av pazopanib minskas till 200 mg en gång dagligen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt

Medianvärdena för steady-state C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ efter administrering av 200 mg pazopanib en gång dagligen var hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ungefär 18 % respektive 15 % av motsvarande medianvärden efter administrering av 800 mg en gång dagligen hos patienter med normal leverfunktion. Baserat på den minskade exponeringen och begränsad leverreserv rekommenderas pazopanib inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin >3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 4.2).

Tabell 7 Medianvärden för pazopanibs farmakokinetik, vid steady state, uppmätt hos personer med nedsatt leverfunktion

Grupp	Studerad dos	C_{max} (mikrog/ml)	AUC (0-24) (mikrog x h/ml)	Rekommenderad dos
Normal leverfunktion	800 mg en gång dagligen	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg en gång dagligen
Lätt nedsatt leverfunktion	800 mg en gång dagligen	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg en gång dagligen
Måttligt nedsatt leverfunktion	200 mg en gång dagligen	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg en gång dagligen
Kraftigt nedsatt leverfunktion	200 mg en gång dagligen	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ej rekommenderat

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för pazopanib bedömdes hos möss, råttor, kaniner och apor. I studier med upprepad dos till gnagare tycks effekterna i en mängd olika vävnader (ben, tänder, nagelbädd, reproduktionsorgan, hematologiska vävnader, njure och pankreas) ha samband med farmakologin för VEGFR-hämning och/eller hämning av VEGF-signalerings vägar, varvid de flesta effekterna uppstår på plasmaexponeringsnivåer som ligger under dem som observeras på kliniken. Andra iakttagna effekter omfattar viktminskning, diarré och/eller morbiditet som var antingen sekundär till lokala gastrointestinala effekter orsakade av hög lokal slemhinneexponering för läkemedlet (apor) eller farmakologiska effekter (gnagare). Proliferativa leverlesioner (eosinofila foci och adenom) sågs hos honmöss vid exponeringar 2,5 gånger human exponering baserat på AUC.

I studier av tidig toxicitet, när pazopanib gavs från dag 9 post partum till dag 14 post partum till råttor innan avvänjning, inträffade dödsfall och onormal organtillväxt/mognad i njurar, lungor, lever och hjärta vid en dos som var cirka 0,1 gånger högre än klinisk exponering, baserat på AUC för vuxna patienter. När råttor efter avvänjning fick doser från dag 21 post partum till dag 62 post partum var de toxikologiska fynden likartade dem för vuxna råttor vid jämförbara exponeringar. Barnpatienter har en ökad risk för ben- och tandeffekter jämfört med vuxna, eftersom dessa förändringar, inklusive hämning av tillväxten (förkortade extremiteter), skört skelett och remodelering av tänderna sågs hos juvenila råttor vid en dos om ≥ 10 mg/kg/dag (vilket är cirka 0,1–0,2 gånger högre än klinisk exponering, baserat på AUC för vuxna patienter) (se avsnitt 4.4).

Reproduktionseffekt, fertilitetseffekt och teratogen effekt

Pazopanib har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent när det administrerats till råttor och kaniner vid exponeringar som var mer än 300-faldigt lägre än human exponering (baserat på AUC).

Effekterna omfattade minskad fertilitet hos honor, pre- och postimplantationsavstötningar, tidiga resorptioner, embryoletalitet, minskad fostervikt och kardiovaskulär missbildning. Minskad förekomst av corpora lutea, ökad förekomst av cystor och ovarieatrofi har även noterats hos gnagare. I en fertilitetsstudie på hanråttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet, men minskad testikel- och bitestikelvikt noterades med minskad spermproduktionshastighet, spermamotilitet och spermakoncentrationer i bitestiklar och testiklar som iaktogs vid exponeringar på 0,3 gånger human exponering baserat på AUC.

Genotoxicitet

Pazopanib orsakade inte genetisk skada enligt testning med genotoxicitetsanalyser (Ames test, human perifer lymfocytchromosom aberrationstest och *in vivo* mikronukleustest på råttor). En syntetisk intermediärform av pazopanib, som bildas vid tillverkningen och som även finns i den slutliga läkemedelssubstansen i låga mängder, var inte mutagen i Ames test men genotoxisk i muslymfomtest och *in vivo* mikronukleustest på mus.

Karcinogenicitet

I tvååriga karcinogenicitetsstudier med pazopanib noterades ett ökat antal leveradenom hos möss respektive duodenala adenokarcinom hos råttor. Utifrån den specifika patogenesen och mekanismen hos gnagare, anses inte resultaten utgöra en ökad cancerrisk för patienter som tar pazopanib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K30)
Natriumstärkelseglykolat

Tablettdragering

Hypromellos
Röd järnoxid (E172)
Makrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon (K30)
Natriumstärkelseglykolat

Tablettdragering

Hypromellos
Makrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

HDPE-burkar med barnsäker polypropylenförslutning som innehåller antingen 30 eller 90 tabletter.

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

HDPE-burkar med barnsäker polypropylenförslutning som innehåller antingen 30 eller 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 juni 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 08 januari 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware
Hertfordshire
SG12 0DJ
Storbritannien

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Storbritannien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Den tryckta bipacksedel för produkten måste ange namn och adress av innehavare av tillverkningsstillstånd som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats.

B. VILKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

C. ÖVRIGA VILKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNADET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 200 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter
pazopanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg pazopanib (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

votrient 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 200 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter
pazopanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg pazopanib (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/628/001

30 filmdragerade tabletter

EU/1/10/628/002

90 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – 400 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter
pazopanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 400 mg pazopanib (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/628/003

30 filmdragerade tabletter

EU/1/10/628/004

60 filmdragerade tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

votrient 400 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT – 400 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter
pazopanib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 400 mg pazopanib (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/628/003

30 filmdragerade tabletter

EU/1/10/628/004

60 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter

pazopanib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel eftersom den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad **Votrient** är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar **Votrient**
3. Hur du tar **Votrient**
4. Eventuella biverkningar
5. Hur **Votrient** ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad **Votrient är och vad det används för**

Votrient är en typ av läkemedel som kallas för *proteinkinashämmare*. Det fungerar genom att hindra aktiviteten hos de proteiner som medverkar vid tillväxten och spridningen av cancerceller.

Votrient ges till vuxna för att behandla:

- njurcancer som är framskriden eller som har spridits till andra organ
- vissa former av mjukdelssarkom, som är en typ av cancer som drabbar stödjevävnaderna i kroppen. Denna typ kan uppträda i muskler, blodkärl, fettvävnad eller i andra vävnader som stödjer, omger och skyddar organen.

2. Vad du behöver veta innan du tar **Votrient**

Ta inte **Votrient**

- **om du är allergisk** mot pazopanib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Kontrollera med läkaren om du tror att detta stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar **Votrient**.

- om du har någon **hjärtsjukdom**
- om du har någon **leversjukdom**
- om du har haft **hjärtsvikt eller hjärtinfarkt**
- om du tidigare har haft **lungkollaps**
- om du haft problem med **blödningar, blodpropp eller artärförträngning**
- om du haft **mag- eller tarmproblem** som t ex *perforation* (hål) eller *fistlar* (onormala gångar som bildas mellan delar av tarmen)
- om du har sköldkörtelproblem.

Berätta för din läkare om något av detta stämmer in på dig. Din läkare avgör om **Votrient** är lämpligt för dig. Du kan behöva **extra tester** för att kontrollera att ditt hjärta och din lever fungerar som de ska.

Högt blodtryck och Votrient

Votrient kan höja ditt blodtryck. Blodtrycket kontrolleras innan du tar Votrient och under den tid du tar det. Om du har högt blodtryck får du behandling med mediciner som sänker det.

- **Tala om för läkaren** om du har högt blodtryck.

Om du ska genomgå en operation

Läkaren avbryter behandlingen med Votrient minst 7 dagar före operationen, eftersom det kan påverka sår-läkningen. Din behandling startar igen när såret har läkt tillräckligt.

Tillstånd som du behöver vara observant på

Votrient kan förvärra vissa tillstånd eller orsaka allvarliga biverkningar. Du måste vara observant på vissa symtom när du tar Votrient för att minska risken för problem, **se avsnitt 4**.

Barn och ungdomar

Votrient rekommenderas inte till personer under 18 års ålder. Det är ännu inte känt hur bra det fungerar i denna åldersgrupp. Detta läkemedel ska av säkerhetsskäl inte heller ges till barn yngre än 2 år.

Andra läkemedel och Votrient

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria sådana, naturläkemedel eller andra naturprodukter.

Vissa läkemedel kan påverka Votrient eller göra det mer sannolikt att du får biverkningar. Votrient kan även påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Dessa omfattar:

- klaritromycin, ketokonazol, itraconazol, rifampicin, telitromycin, vorikonazol (används för att **behandla infektioner**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (används för att **behandla hiv**)
- nefazodon (används för att **behandla depression**)
- simvastatin och eventuellt andra statiner (som används för att **behandla höga kolesterolnivåer**)
- läkemedel som **reducerar magsyra**. Den typ av läkemedel som minskar magsyra (t.ex. protonpumpshämmare, H₂-antagonister eller antacida) kan påverka hur Votrient ska tas. Rådfråga din läkare eller sjuksköterska om råd.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av dessa.

Votrient med mat och dryck

Ta inte Votrient tillsammans med mat, eftersom det påverkar hur läkemedlet tas upp av kroppen. Ta det minst två timmar efter en måltid eller en timme före en måltid (se avsnitt 3).

Drick inte grapefruktjuice när du behandlas med Votrient eftersom det kan öka risken för biverkningar.

Graviditet, amning och fertilitet

Votrient rekommenderas inte om du är gravid. Effekten av Votrient under graviditet är inte känd.

- **Tala om för läkaren om du är gravid** eller planerar att bli gravid
- **Använd en tillförlitlig preventivmetod** under tiden du tar Votrient och minst 2 veckor efteråt för att förhindra graviditet
- **Om du blir gravid under behandlingen** med Votrient, tala om det för läkaren.

Amma inte under tiden du tar Votrient. Det är inte känt om innehållsämnen i Votrient går över i bröstmjolk. Tala med läkaren om detta.

Män (gäller även de som har genomgått sterilisering/vasektomi) som har en partner som är, eller skulle kunna bli, gravid (gäller även om de använder andra preventivmetoder) ska använda kondom vid samlag under behandlingen med Votrient och minst 2 veckor efter den sista dosen.

Fertiliteten kan påverkas av behandling med Votrient. Tala med läkaren om detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Votrient kan ha biverkningar som kan påverka din körförmåga eller användning av maskiner.

- Undvik att köra bil eller använda maskiner om du känner dig yr, trött eller svag eller om du inte har tillräcklig energi.

3. Hur du tar Votrient

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Den vanliga dosen är två Votrient 400 mg-tabletter (800 mg pazopanib) som tas en gång om dagen. Det är den maximala dosen per dag. Läkaren kan behöva minska dosen om du får biverkningar.

När du ska ta det

Ta inte Votrient tillsammans med mat. Ta det minst två timmar efter en måltid eller en timme före en måltid. Du kan t ex ta det två timmar efter frukost eller en timme före lunch. Ta Votrient vid ungefär samma tid varje dag.

Svälj tablettorna hela, en i taget, tillsammans med vatten. Bryt inte sönder och krossa inte tablettorna eftersom det påverkar sättet på vilket läkemedlet tas upp av kroppen och det kan öka risken för biverkningar.

Om du har tagit för stor mängd av Votrient

Kontakta läkare eller apotekspersonal och be om råd om du har tagit för många tabletter. Visa förpackningen eller denna bipacksedel om möjligt.

Om du har glömt att ta Votrient

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara nästa dos vid den vanliga tidpunkten.

Sluta inte ta Votrient utan att ha rådgjort med läkare

Ta Votrient så länge din läkare rekommenderar det. Sluta inte utan att läkaren talar om för dig att du ska göra det.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Möjliga allvarliga biverkningar

Svullnad av hjärnan (reversibelt posterioert leukoencefalopatiskt syndrom).

Votrient kan i sällsynta fall orsaka svullnad av hjärnan, vilket kan vara livshotande. Symtomen omfattar:

- talförlust
- synförändringar
- kramper (ryckningar)
- förvirring
- högt blodtryck.

Sluta ta Votrient och sök vård omgående om du får något av dessa symtom, eller om du får huvudvärk följt av något av dessa symtom.

Hypertensiv kris (plötslig och kraftig blodtryckshöjning)

Votrient kan ibland orsaka plötslig och kraftig blodtryckshöjning sk. hypertensiv kris. Läkaren kommer därför kontrollera ditt blodtryck under behandlingen med Motrient. Symtom på hypertensiv kris kan omfatta:

- kraftig bröstsmärta
- kraftig huvudvärk
- dimsyn
- förvirring
- illamående
- kräkning
- kraftig oro
- andnöd
- krampanfall
- svimning.

Sluta ta Motrient och sök vård omgående om du får hypertensiv kris.

Hjärtproblem

Risken för detta kan vara högre för personer med ett existerande hjärtproblem eller som tar andra läkemedel. Du kommer därför att kontrolleras för hjärtproblem medan du tar Motrient.

Hjärt-dysfunktion/hjärtsvikt, hjärtinfarkt

Motrient kan påverka hjärtats pumpförmåga och kan öka risken för hjärtinfarkt. Symtom omfattar:

- oregelbunden eller snabb hjärtrytm
- hjärtflimmer
- svimning
- bröstsmärta eller tryck över bröstet
- smärta i armar, rygg, nacke eller käke
- andnöd
- bensvullnad.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Förändring av hjärtrytmen (QT-förlängning)

Motrient kan påverka hjärtrytmen, vilket hos en del personer kan utvecklas till ett hjärttillstånd som kan vara allvarligt och kallas för *torsade de pointes*. Detta kan ge mycket snabb hjärtrytm som kan leda till plötslig medvetslöshet.

Tala om för läkaren om du märker några **ovanliga förändringar av din hjärtverksamhet** som t ex att hjärtat slår för snabbt eller för långsamt.

Stroke

Motrient öka risken för stroke. Symtom kan omfatta:

- domningar eller svaghet av ena sidan av kroppen
- svårighet att tala
- huvudvärk
- yrsel

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Blödning

Motrient kan orsaka svår blödning i matsmältningssystemet (t.ex. magsäck, matstrupe, ändtarm eller tarm) eller i lungorna, njurarna, munnen, slidan och hjärnan, även om det är ovanligt. Symtom är t ex:

- blod i avföringen eller svart avföring
- blod i urinen
- ont i magen
- hosta eller blodiga kräkningar.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Bristning i tarmen och fistel

Votrient kan orsaka hål (bristning) i mag-tarmkanalen eller bildning av en onormal kanal mellan två delar av matsmältningsorganen (fistel). Symtom kan omfatta:

- kraftig buksmärta
- illamående och/eller kräkning
- feber
- hål (bristning) i mag-tarmkanalen från vilka blodig eller illaluktande vätska kommer ut.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Leverproblem

Votrient kan orsaka leverproblem som kan utvecklas till allvarliga tillstånd, t.ex. leverdysfunktion och leversvikt, vilket kan vara livshotande. Läkare kommer att kontrollera dina leverenzymmer medan du tar
Votrient. Tecken på att levern kanske inte fungerar normalt kan omfatta:

- gulfärgad hud eller ögonvitor (gulsot)
- mörkfärgad urin
- trötthet
- illamående
- kräkning
- förlorad aptit
- smärta i höger sida av buken
- lätt att få blåmärken.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Blodpropp

Djup ventrombos och lungemboli

Votrient kan orsaka blodproppar, särskilt i benen (djup ventrombos), vilka även kan hamna i lungorna (lungemboli). Symtom kan omfatta:

- kraftig bröstsmärta
- andnöd
- snabb andning
- smärta i benet
- svullnad i armar och händer eller ben och fötter.

Trombotisk mikroangiopati

Votrient kan orsaka blodproppar i de små blodkärlen i njurarna och hjärnan åtföljt av minskning av röda blodkroppar och celler som är involverade i blodkoagulation. Symtom kan omfatta:

- lätt att få blåmärken
- högt blodtryck
- feber
- förvirring
- dåsighet
- krampanfall
- minskad urinmängd.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Infektioner

Infektioner som inträffar under behandling med Motrient kan vara allvarliga. Symtom på infektion kan omfatta:

- feber
- influensaliknande symtom som hosta, trötthet och värk i kroppen som inte försvinner
- andnöd och/eller väsande andning
- smärta vid urinering
- skärsår, skrapsår eller sår som är rött, varmt, svullet eller smärtsamt.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Lunginflammation

Votrient kan i sällsynta fall orsaka lunginflammation (pneumonit), som hos vissa människor kan vara livshotande. Symtomen omfattar andfåddhet eller hosta, som inte försvinner. Du kommer att kontrolleras för eventuella lungproblem när du tar Votrient.

Sök vård omgående om du får något av dessa symtom.

Sköldkörtelproblem

Votrient kan sänka mängden sköldkörtelhormon som produceras i din kropp. Detta kan orsaka viktökning och trötthet. Dina sköldkörtelhormonnivåer kommer att kontrolleras när du tar Votrient.

Tala om för läkaren om du går upp mycket i vikt eller känner trötthet.

Suddig eller nedsatt syn

Votrient kan orsaka separation eller bristning av slemhinnan i den bakre delen av ögat (näthinneavlossning eller ruptur). Detta kan leda till suddig eller nedsatt syn.

Tala om för läkaren om du upplever några synförändringar.

Möjliga biverkningar (inklusive möjliga allvarliga biverkningar angivna under aktuellt frekvensområde).

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos **fler än 1 av 10** användare):

- högt blodtryck
- diarré
- illamående, kräkning
- magsmärtor
- minskad aptit
- viktminskning
- förändrad smak eller förlust av smaksinnet
- munsår
- huvudvärk
- tumörsmärta
- brist på energi, känsla av svaghet eller trötthet
- förändrad hårfärg
- onormalt håravfall eller tunt hår
- minskat hudpigment
- hudutslag, eventuellt med flagning
- rodnad och svullnad av handflator eller fotsulor.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av dessa biverkningar blir besvärande.

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blod- eller urinprov:

- ökade leverenzymvärden
- minskade nivåer av albumin i blodet
- protein i urinen
- minskat antal blodplättar (celler som hjälper blodet att levrar)
- minskat antal vita blodkroppar.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 10** användare):

- magbesvär, uppspändhet, gasbildning
- näsblödning
- muntorrhet eller munsår
- infektioner
- onormal sömnhet
- sömnsvårigheter
- bröstsmärta, andnöd, benvärk och svullnad i ben/fötter. Detta kan vara tecken på blodpropp i kroppen (tromboembolism). Om en blodpropp lossnar kan den ta sig vidare till lungorna, vilket kan vara livshotande och till och med orsaka dödsfall.
- hjärtat blir mindre effektivt på att pumpa runt blodet i kroppen (hjärtsvikt)
- långsam puls

- blödning i mun, ändtarm eller lungor
- yrsel
- dimsyn
- värmevallningar
- svullnad orsakad av vätskeansamling i ansikte, händer, anklar, fötter eller ögonlock
- stickningar, svaghet eller domningar i händer, armar, ben eller fötter
- hudutslag, rodnad, klåda, torr hud
- nagelsjukdomar
- brännande, stickande, kliande eller svidande känsla i huden
- köldkänsla med frossa
- kraftig svettning
- uttorkning
- muskel-, led-, sen- eller bröstsmärta, muskelkramper
- heshet
- andfåddhet
- hosta
- blodiga upphostningar
- hicka
- lungkollaps där luften kommer ner och fastnar mellan lunga och bröst, vilket ofta kan orsaka andnöd (pneumothorax).

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av dessa biverkningar blir besvärande.

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blod- eller urinprov:

- underaktivitet i sköldkörteln
- onormal leverfunktion
- förhöjt bilirubin (ett ämne som produceras i levern)
- förhöjt lipas (ett enzym som bidrar till matsmältningen)
- förhöjt kreatinin (ett ämne som produceras i muskler)
- förändrade halter av andra kemiska ämnen/enzymer i blodet. Din läkare informerar dig om resultaten av blodtesterna.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 100** användare):

- stroke
- tillfälligt minskad blodförsörjning till hjärnan (transitorisk ischemisk attack, TIA)
- avbruten blodtillförsel till en del av hjärtat eller hjärtattack (hjärtinfarkt)
- delvis avbruten blodtillförsel till en del av hjärtat (hjärtischemi)
- blodproppar åtföljt av en minskning av röda blodkroppar och celler involverade i koagulation (trombotisk mikroangiopati, TMA), vilket kan skada organ såsom hjärna och njurar
- ökat antal röda blodkroppar
- plötslig andfåddhet, speciellt vid samtidig kraftig smärta i bröstet och/eller snabb andning (lungemboli)
- svåra blödningar i magtarmkanalen (t.ex. magsäck, matstrupe eller tarm) eller i njurarna, slidan och hjärnan
- hjärtrytmstörning (QT-förlängning)
- hål (perforation) i magsäck eller tarm
- bildning av onormal gång mellan delar av tarmen (fistel)
- kraftig eller oregelbunden menstruation
- plötsligt kraftigt förhöjt blodtryck (hypertensiv kris)
- bukspottkörtelinflammation (pankreatit)
- leverinflammation, nedsatt leverfunktion eller leverskada
- gulfärgning av hud eller ögonvitor (gulsot)
- bukhinneinflammation (peritonit)
- rinnande näsa
- utslag som kan klia eller vara inflammerade (släta eller upphöjda fläckar eller blåsor)
- täta avföringar
- ökad känslighet i huden för solljus
- minskad känsel eller känslighet, framförallt i huden

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos **upp till 1 av 1 000** användare).

- inflammation i lungan (pneumonit).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Votrient ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burken och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen i Votrient är pazopanib (som hydroklorid).
En tablett Votrient 200 mg innehåller 200 mg pazopanib.
En tablett Votrient 400 mg innehåller 400 mg pazopanib.
- Övriga innehållsämnen i 200 mg- och 400 mg-tabletterna är: hypromellos, makrogol 400, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, polysorbat 80, povidon (K30), natriumstärkelseglykolat, titandioxid (E171). 200 mg-tabletterna innehåller också röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Votrient 200 mg filmdragerade tabletter är kapselformade, rosa, märkta med GS JT på en sida. De tillhandahålls i burkar med 30 eller 90 tabletter.

Votrient 400 mg filmdragerade tabletter är kapselformade, vita, märkta med GS UHL på en sida. De tillhandahålls i burkar med 30 eller 60 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar eller tablettstyrkor att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Storbritannien

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannien

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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 26 37 82 555

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.