

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votrient 200 mg comprimés pelliculés
Votrient 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Votrient 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de pazopanib (sous forme de chlorhydrate).

Votrient 400 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de pazopanib (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Votrient 200 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, rose, en forme de gélule avec GS JT gravé sur l'un des côtés.

Votrient 400 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, blanc, en forme de gélule avec GS UHL gravé sur l'un des côtés.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC)

Votrient est indiqué chez l'adulte en traitement de 1^{ère} ligne des Cancers du Rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.

Sarcome des tissus mous (Soft Tissue Sarcoma - STS)

Votrient est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de Sarcome des Tissus Mous (STS) avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant.

L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Votrient doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.

Posologie

Adultes

La dose de pazopanib recommandée dans le traitement du RCC ou du STS est de 800 mg une fois par jour.

Modifications de dose

La dose devra être ajustée (diminuée ou augmentée) par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne devra pas excéder 800 mg.

Population pédiatrique

Le pazopanib ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'un risque potentiel en ce qui concerne la croissance et la maturation des organes (voir rubriques 4.4 et 5.3).

La sécurité et l'efficacité du pazopanib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation du pazopanib chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Dans les études avec le pazopanib dans le RCC, globalement aucune différence cliniquement significative n'a été observée concernant la sécurité du pazopanib entre les sujets de plus de 65 ans et les plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas mis en évidence de différence de réponses entre les patients âgés et les plus jeunes, cependant une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être exclue.

Insuffisance rénale

Il est peu probable qu'une insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du pazopanib au vu de la faible excrétion rénale du pazopanib et de ses métabolites (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Il est conseillé d'être prudent chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min étant donné qu'aucune donnée n'est disponible avec le pazopanib dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique

Les recommandations posologiques pour les patients ayant une insuffisance hépatique ont été établies à partir d'études de pharmacocinétique réalisées avec le pazopanib chez des patients présentant des degrés variables de dysfonction hépatique (voir rubrique 5.2). Tous les patients doivent avoir des tests de la fonction hépatique, avant l'instauration puis pendant le traitement par pazopanib, afin de déterminer la présence d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4). L'administration du pazopanib aux patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être envisagée avec prudence et impose un suivi attentif de la tolérance au traitement. Huit cents milligrammes de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (définies, soit par un taux normal de bilirubine associé à une augmentation, quel qu'en soit le degré, du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), soit par une augmentation du taux de bilirubine (bilirubine directe > 35 %) jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), indépendamment du taux d'ALAT). Une dose réduite de pazopanib à 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (définie par une augmentation du taux de bilirubine > 1,5 à 3 x LSN, indépendamment du taux d'ALAT) (voir rubrique 5.2).

Le pazopanib est déconseillé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT).

Voir la rubrique 4.4 pour la surveillance hépatique et les modifications de la dose chez les patients

ayant une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse.

Mode d'administration

Le pazopanib est utilisé par voie orale. Il doit être pris sans nourriture, au moins une heure avant ou deux heures après un repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés pelliculés doivent être pris entiers avec de l'eau et non cassés ou écrasés (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques

Des cas d'insuffisance hépatique (incluant des décès) ont été rapportés au cours de l'utilisation du pazopanib. L'administration du pazopanib aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée doit être envisagée avec prudence et étroitement surveillée. Huit cents milligrammes de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (soit une bilirubine normale et une élévation du taux d'ALAT, quel qu'en soit le degré, ou une augmentation de la bilirubine jusqu'à 1,5 x LSN indépendamment du taux d'ALAT). Une dose réduite de pazopanib à 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (augmentation de la bilirubine > 1,5 à 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT) (voir rubriques 4.2 et 5.2). Le pazopanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN indépendamment du taux d'ALAT) (voir rubriques 4.2 et 5.2). Chez ces patients, après administration d'une dose de 200 mg, l'exposition au pazopanib est nettement réduite, bien que cette exposition soit très variable, avec des valeurs considérées comme insuffisantes pour obtenir un effet clinique pertinent.

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des augmentations des transaminases sériques (ALAT, aspartate aminotransférase [ASAT]) et de la bilirubine ont été observées (voir rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, des augmentations isolées des ALAT et des ASAT ont été rapportées, sans élévation concomitante des phosphatases alcalines ou de la bilirubine. Les patients âgés de plus de 60 ans peuvent être plus à risque de présenter une augmentation légère (> 3 x LSN) à sévère (> 8 x LSN) des ALAT. Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 ont également un risque accru d'élévations des ALAT associées au pazopanib. La fonction hépatique doit être surveillée chez tous les sujets recevant du pazopanib, quels que soient le génotype ou l'âge (voir rubrique 5.1).

Les tests hépatiques sériques doivent être réalisés avant l'instauration du traitement par pazopanib, aux semaines 3, 5, 7 et 9, puis au 3^{ème} et au 4^{ème} mois du traitement, avec des examens complémentaires en fonction de l'état clinique du patient. Il conviendra de maintenir un examen périodique après le 4^{ème} mois.

Voir le Tableau 1 pour les recommandations d'adaptation posologique chez les patients dont les valeurs initiales de la bilirubine totale sont $\leq 1,5 \times \text{LSN}$; ASAT et ALAT $\leq 2 \times \text{LSN}$:

Tableau 1 Modifications des doses en cas d'hépatotoxicité d'origine médicamenteuse

Résultats des tests de la fonction hépatique	Modification de dose
Elévation des transaminases comprise entre 3 et 8 x LSN	Poursuite du traitement par pazopanib avec contrôles hebdomadaires de la fonction hépatique jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de Grade 1 ou aux valeurs initiales.
Elévation des transaminases > 8 x LSN	Arrêt du traitement par pazopanib jusqu'au retour des transaminases aux valeurs de Grade 1 ou aux valeurs initiales. Dans le cas où le bénéfice potentiel de la reprise du traitement par pazopanib est estimé supérieur au risque d'hépatotoxicité, le pazopanib peut être réintroduit à une dose réduite de 400 mg par jour et des tests hépatiques sériques doivent être pratiqués sur une base hebdomadaire, pendant 8 semaines. Si, après avoir réintroduit le pazopanib, une élévation des transaminases > 3 x LSN est de nouveau constatée, le traitement par pazopanib doit être définitivement arrêté.
Elévation des transaminases > 3 x LSN avec élévation concomitante de la bilirubine > 2 x LSN	Arrêt définitif du pazopanib. Surveillance des patients jusqu'au retour à des valeurs de Grade 1 ou aux valeurs initiales. Le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Une hyperbilirubinémie indirecte (non conjuguée) légère peut survenir chez des patients atteints du syndrome de Gilbert. Les patients ne présentant qu'une hyperbilirubinémie indirecte légère, avec un syndrome de Gilbert connu ou suspecté, et chez lesquels une élévation des ALAT > 3 x LSN est observée doivent être pris en charge conformément aux recommandations établies pour les élévations des ALAT isolées.

L'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine augmente le risque d'élévation des ALAT (voir rubrique 4.5) et doit être faite avec prudence et faire l'objet d'une surveillance étroite.

Hypertension artérielle

Des événements liés à l'hypertension artérielle, incluant des épisodes symptomatiques nouvellement diagnostiqués de pression artérielle élevée (crises hypertensives), sont survenus dans les essais cliniques avec le Pazopanib. La pression artérielle devra être bien contrôlée préalablement à l'initiation du traitement par pazopanib. L'hypertension artérielle doit être surveillée rapidement après que le traitement a été initié (au plus tard une semaine après le début du traitement par pazopanib), puis fréquemment ensuite afin de s'assurer du contrôle de la pression artérielle. Des valeurs élevées de pression artérielle (pression artérielle systolique ≥ 150 mmHg ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg) ont été rapportées en début de traitement (approximativement 40 % des cas sont survenus avant le 9^{ème} jour de traitement et approximativement 90 % des cas sont survenus dans les 18 premières semaines). La pression artérielle doit être surveillée et rapidement prise en charge à la fois par un traitement antihypertenseur et par une modification de la dose de pazopanib (interruption et ré-initiation du traitement à une dose réduite selon l'évaluation clinique) (voir rubriques 4.2 et 4.8). Le traitement par pazopanib doit être arrêté en cas de crise hypertensive avérée ou d'hypertension sévère et persistante malgré un traitement anti-hypertenseur et la réduction des doses de pazopanib.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)/Syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible (RPLS)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible et de syndrome de leuco-encéphalopathie postérieure réversible ont été rapportés avec pazopanib. Ils peuvent se présenter avec des maux de tête, une hypertension, des convulsions, une léthargie, une confusion mentale, une

perte de la vision et autres anomalies visuelles et neurologiques. Ces cas de PRES/RPLS peuvent entraîner le décès. Le traitement par pazopanib doit être définitivement arrêté chez les patients ayant développé un PRES/RPLS.

Atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles

Des cas d'atteinte pulmonaire interstitielle, parfois d'évolution fatale, ont été rapportés avec pazopanib (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de détecter des symptômes pulmonaires pouvant indiquer une atteinte pulmonaire/pneumopathie interstitielles et le traitement par pazopanib doit être arrêté chez les patients développant ces pathologies.

Dysfonctionnement cardiaque/Insuffisance cardiaque

Les risques et bénéfices du pazopanib doivent être pris en considération avant d'initier le traitement chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement cardiaque. La sécurité et la pharmacocinétique du pazopanib n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance cardiaque modérée à sévère et chez ceux dont la valeur de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) se situe en dessous de la normale.

Des cas de dysfonctionnement cardiaque tels qu'une insuffisance cardiaque congestive et une diminution de la FEVG ont été observés dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib (voir rubrique 4.8). Dans une étude randomisée comparant le pazopanib et le sunitinib chez des patients ayant un cancer du rein avancé (étude VEG108844), la FEVG a été mesurée à l'inclusion et au cours du traitement. Des cas de dysfonctionnement myocardique ont été rapportés chez 13 % (47/362) des patients du bras pazopanib et chez 11 % (42/369) des patients du bras sunitinib. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez 0,5 % des patients de chaque bras de traitement. Une insuffisance cardiaque congestive a été rapportée chez 3 des 240 patients (1 %) dans l'étude STS de Phase III VEG110727. Des diminutions de la FEVG ont été détectées chez 11 % (15/140) des sujets contrôlés à l'inclusion puis au cours du traitement dans le bras pazopanib versus 3 % (1/39) dans le bras placebo.

Facteurs de risque

Dans l'étude de Phase III dans l'indication du STS, 13 des 15 patients du bras pazopanib ont présenté une hypertension artérielle associée, ce qui a pu aggraver le dysfonctionnement cardiaque chez des patients à risque en augmentant la post-charge cardiaque. 99 % des patients (243/246) inclus dans l'étude STS de Phase III, dont les 15 patients susmentionnés, avaient reçu une anthracycline. Un traitement préalable par anthracycline peut être un facteur de risque de dysfonctionnement cardiaque.

Evolution

Une évolution favorable (plus ou moins 5 % des valeurs initiales) a été rapportée chez 4 des 15 patients et une normalisation partielle (dans l'intervalle des valeurs normales mais > 5 % en dessous de leurs valeurs initiales) chez 5 patients. L'évolution n'a pas été favorable chez 1 patient et des données de suivi n'étaient pas disponibles pour les 5 autres.

Prise en charge

Une interruption du traitement par pazopanib et/ou une diminution de la dose de pazopanib doivent être associées au traitement de l'hypertension (si une hypertension artérielle est présente, se référer aux mises en garde ci-dessus) chez les patients dont la FEVG est significativement diminuée, si le tableau clinique le justifie.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes cliniques d'une insuffisance cardiaque congestive. Un contrôle de la FEVG à l'initiation du traitement, puis périodiquement, est recommandé chez les patients à risque de dysfonctionnement cardiaque.

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointe

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements correspondant à un allongement de

l'intervalle QT et des torsades de pointe sont survenus (voir rubrique 4.8). Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des antiarythmiques ou d'autres médicaments pouvant allonger l'intervalle QT et chez les patients ayant une maladie cardiaque pré-existante significative. Sous pazopanib, la surveillance par des électrocardiogrammes avant traitement et régulièrement, et le maintien des électrolytes (par ex : calcium, magnésium, potassium) dans les valeurs normales sont recommandés.

Evénements thrombotiques artériels

Dans les études cliniques avec le pazopanib, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, accident ischémique et accident ischémique transitoire ont été observés (voir rubrique 4.8). Des événements d'issue fatale ont été observés. Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque accru d'événements thrombotiques ou ayant eu des antécédents d'événements thrombotiques. Le pazopanib n'a pas été étudié chez les patients ayant eu un événement thrombotique dans les 6 mois précédant son instauration. La décision de traiter devra être prise sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque individuel du patient.

Evénements thromboemboliques veineux

Dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib, des événements thromboemboliques veineux tels que thrombose veineuse et embolie pulmonaire d'issue fatale ont été observés. Bien que rapportés dans les études RCC comme STS, leur incidence était plus élevée dans la population STS (5 %) que dans la population RCC (2 %).

Micro-angiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de MAT ont été rapportés dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib en monothérapie, en association avec le bevacizumab, ainsi qu'en association avec le topotécan (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une micro-angiopathie thrombotique doivent définitivement arrêter le traitement par pazopanib. Une réversibilité des effets de MAT a été observée après arrêt du traitement. Le pazopanib n'est pas indiqué en association avec d'autres médicaments.

Evénements hémorragiques

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements hémorragiques ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Des événements hémorragiques d'issue fatale se sont produits. Le pazopanib n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie, d'hémorragie cérébrale, ou d'hémorragie gastro-intestinale (GI) cliniquement significative survenus dans les 6 derniers mois. Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients ayant des risques significatifs d'hémorragie.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration du pazopanib, ce risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrismes.

Perforations et fistules gastro-intestinales (GI)

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements correspondant à une perforation ou une fistule GI sont survenus (voir rubrique 4.8). Des événements de perforations d'issue fatale se sont produits. Le pazopanib devra être utilisé avec précaution chez les patients à risque de perforation ou de fistule GI.

Cicatrisation des plaies

Aucune étude spécifique concernant l'effet du pazopanib sur la cicatrisation des plaies n'a été menée.

Etant donné que les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) peuvent altérer la cicatrisation des plaies, le traitement par pazopanib devra être arrêté au moins 7 jours avant une intervention chirurgicale planifiée. La décision de reprendre le traitement par pazopanib après une intervention chirurgicale devra reposer sur le constat clinique d'une cicatrisation appropriée des plaies. Le traitement par pazopanib devra être arrêté en cas de désunion des sutures de la plaie.

Hypothyroïdie

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements correspondant à une hypothyroïdie sont survenus (voir rubrique 4.8). Des dosages biologiques de la fonction thyroïdienne sont recommandés préalablement au traitement par pazopanib, et les patients atteints d'hypothyroïdie devront être traités conformément à la pratique médicale standard. Les signes et symptômes d'une dysfonction thyroïdienne devront être étroitement surveillés chez tous les patients traités par le pazopanib. Une surveillance biologique de la fonction thyroïdienne devra être réalisée périodiquement et toute anomalie sera prise en charge conformément à la pratique médicale standard.

Protéinurie

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des cas de protéinurie ont été rapportés. Il est recommandé de réaliser une analyse urinaire avant l'initiation du traitement et périodiquement pendant le traitement, et de surveiller l'aggravation d'une protéinurie. Le traitement par pazopanib devra être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

La survenue de SLT, y compris des SLT d'issue fatale, ont été associées à l'utilisation du pazopanib (voir rubrique 4.8). Les patients ayant un risque plus élevé de SLT sont ceux présentant une évolution tumorale rapide, une charge tumorale élevée, un dysfonctionnement rénal ou une déshydratation. Les mesures préventives, telles que les traitements par des taux élevés d'acide urique et l'hydratation par voie intraveineuse, doivent être considérées avant l'initiation par Votrient. Les patients à risque doivent être surveillés étroitement et pris en charge conformément à leur tableau clinique.

Pneumothorax

Dans les études cliniques réalisées avec le pazopanib chez des patients présentant un sarcome des tissus mous avancé, des cas de pneumothorax ont été observés (voir rubrique 4.8). Les patients traités par pazopanib doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes d'un pneumothorax.

Population pédiatrique

Le mécanisme d'action du pazopanib pouvant sévèrement affecter la croissance et la maturation des organes au cours du développement postnatal précoce chez le rongeur (voir rubrique 5.3), le pazopanib ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 2 ans.

Infections

Des cas d'infections graves (avec ou sans neutropénie), parfois d'issue fatale, ont été rapportés.

Association à d'autres traitements anti-cancéreux systémiques

Des études cliniques réalisées avec le pazopanib en association avec un certain nombre d'autres thérapies anticancéreuses (dont par exemple le pemetrexed, le lapatinib ou le pembrolizumab) ont été prématurément arrêtées en relation avec une augmentation de la toxicité et/ou de la mortalité. Une dose bien tolérée et efficace n'a pas été établie pour ces associations de traitements.

Grossesse

Les études pré-cliniques chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Si le pazopanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte en cours de traitement par pazopanib, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par pazopanib (voir rubrique 4.6).

Interactions

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'imprégnation en pazopanib (voir rubrique 4.5). L'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur minimal ou nul du CYP3A4, de la P-gp ou de la BCRP devra être envisagée.

L'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'imprégnation en pazopanib (voir rubrique 4.5).

Des cas d'hyperglycémie ont été observés au cours d'un traitement concomitant par kétoconazole.

L'administration concomitante de pazopanib avec des substrats de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1) (par ex : irinotécan) doit être envisagée avec précaution étant donné que le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1 (voir rubrique 4.5).

Le jus de pamplemousse devra être évité pendant le traitement par pazopanib (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur le pazopanib

Les études *in vitro* suggèrent que le métabolisme oxydatif du pazopanib dans les microsomes hépatiques humains est médié principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures des CYP1A2 et CYP2C8. Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 peuvent altérer le métabolisme du pazopanib.

Inhibiteurs CYP3A4, P-gp, BCRP

Le pazopanib est un substrat pour CYP3A4, P-gp et BCRP.

L'administration concomitante du pazopanib (400 mg une fois par jour) avec le kétoconazole (400 mg une fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, pendant 5 jours consécutifs, a entraîné une augmentation de l'ASC₍₀₋₂₄₎ et de la C_{max} moyennes du pazopanib de respectivement 66 % et 45 %, par rapport à l'administration du pazopanib seul (400 mg une fois par jour pendant 7 jours). La comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la C_{max} (moyennes comprises entre 27,5 et 58,1 µg/ml) et de l'ASC₍₀₋₂₄₎ (moyennes comprises entre 48,7 et 1040 µg*h/ml) du pazopanib après administration de 800 mg de pazopanib seul et après administration de 400 mg de pazopanib plus 400 mg de kétoconazole (C_{max} moyenne de 59,2 µg/ml, ASC₍₀₋₂₄₎ moyenne de 1300 µg*h/ml) a indiqué que, en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, une réduction de la dose de pazopanib à 400 mg une fois par jour entraînerait, chez la majorité des patients, une exposition systémique similaire à celle observée après administration de 800 mg de pazopanib seul, une fois par jour. L'exposition systémique peut toutefois chez certains patients s'avérer plus importante que celle observée après administration de 800 mg de pazopanib seul.

L'administration concomitante du pazopanib avec d'autres inhibiteurs puissants de la famille du CYP3A4 (par ex : itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télicythromycine, voriconazole) peut augmenter les concentrations de pazopanib. Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut également augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib.

L'administration de 1500 mg de lapatinib (substrat et faible inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp et puissant inhibiteur de la BCRP) avec 800 mg de pazopanib a entraîné une augmentation approximative de 50 % à 60 % de l'ASC₍₀₋₂₄₎ et de la C_{max} moyenne du pazopanib par rapport à l'administration de 800 mg de pazopanib seul. L'inhibition de la P-gp et/ou de la BCRP par le lapatinib a probablement contribué à l'augmentation de l'imprégnation en pazopanib.

L'administration concomitante du pazopanib et d'un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP, tel que le lapatinib, entraînera une augmentation des concentrations plasmatiques de pazopanib. L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP peut également altérer l'imprégnation et la distribution du pazopanib, incluant la distribution dans le système nerveux central (SNC).

L'utilisation concomitante du pazopanib avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.4). Dans le cas où l'association à un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne pourrait être remplacée par aucune autre alternative médicalement acceptable, la dose du pazopanib devra être réduite à 400 mg une fois par jour tout au long de l'administration concomitante. Dans de tels cas, les effets indésirables devront être étroitement surveillés et des diminutions supplémentaires de la posologie peuvent être envisagées si d'éventuels effets indésirables liés au médicament sont observés.

L'association aux inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP devra être évitée, ou l'utilisation d'un autre médicament pris de façon concomitante et présentant un potentiel inhibiteur minimal ou nul de la P-gp ou de la BCRP est recommandé.

Inducteurs CYP3A4, P-gp, BCRP

Les inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine peuvent diminuer les concentrations plasmatiques de pazopanib. L'administration concomitante de pazopanib et d'inducteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP peuvent altérer l'imprégnation et la distribution du pazopanib, incluant la distribution dans le SNC. L'utilisation d'un autre traitement pris de façon concomitante et ne présentant pas ou peu d'effet inducteur d'enzyme ou de transporteur est recommandé.

Effets du pazopanib sur les autres médicaments

Les études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont montré que le pazopanib inhibait les enzymes CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, et 2E1. L'induction potentielle du CYP3A4 humain a été démontrée lors d'études *in vitro* du récepteur PXR humain (*récepteur nucléaire X des prégnanes*). Les études de pharmacologie clinique, utilisant 800 mg de pazopanib une fois par jour, ont montré que le pazopanib n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la caféine (substrat de test du CYP1A2), de la warfarine (substrat de test du CYP2C9), ou de l'oméprazole (substrat de test du CYP2C19) chez les patients atteints de cancer. L'administration de pazopanib a entraîné une augmentation de 30 % environ de l'ASC moyenne et de la C_{max} du midazolam (substrat de test du CYP3A4) et une augmentation de 33 % à 64 % du rapport des concentrations urinaires du dextrométhorphan/dextrophan après administration par voie orale de dextrométhorphan (substrat de test du CYP2D6). L'administration concomitante de 800 mg de pazopanib une fois par jour et de 80 mg/m² de paclitaxel (substrat du CYP3A4 et du CYP2C8) une fois par semaine a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC et de la C_{max} du paclitaxel, respectivement de 26 % et 31 %.

Sur la base des valeurs de l'IC₅₀ *in vitro* et de la C_{max} plasmatique *in vivo*, il a été mis en évidence que les métabolites GSK1268992 et GSK1268997 du pazopanib peuvent contribuer à l'effet inhibiteur net du pazopanib vis-à-vis de la BCRP. De plus, l'inhibition de la BCRP et de la P-gp par le pazopanib dans le tractus gastro-intestinal ne peut être exclue. Une attention particulière doit être portée lors de

l'administration du pazopanib de façon concomitante avec des substrats oraux de la BCRP et de la P-gp.

In vitro, le pazopanib inhibait le polypeptide de transport d'anion organique humain (OATP1B1). Il ne peut être exclu que le pazopanib affectera la pharmacocinétique des substrats de l'OATP1B1 (par ex : statines, voir "Effet de l'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine" ci-dessous).

In vitro, le pazopanib est un inhibiteur de l'enzyme uridine diphosphoglucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1). Le métabolite actif de l'irinotécan, SN-38, est un substrat de l'OATP1B1 et de l'UGT1A1. La co-administration de 400 mg de pazopanib une fois par jour avec le cétuximab (250 mg/m²) et l'irinotécan (150 mg/m²) a entraîné une augmentation de l'exposition systémique au SN-38 d'environ 20 %. L'impact du pazopanib sur la biodisponibilité du SN-38 peut être majoré chez les patients présentant le polymorphisme UGT1A1*28 comparé aux sujets porteurs de l'allèle de type sauvage. Toutefois, le génotype UGT1A1 n'est pas systématiquement prédictif de la biodisponibilité du SN-38. L'administration du pazopanib en association avec les substrats de l'UGT1A1 doit faire l'objet d'une attention particulière.

Effet de l'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine

L'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine augmente l'incidence de l'élévation des ALAT. Les résultats d'une méta-analyse utilisant des données poolées d'études cliniques réalisées avec le pazopanib montrent que des taux d'ALAT > 3 x LSN ont été rapportés chez 126/895 (14 %) des patients ne recevant pas de statines, comparé à 11/41 (27 %) des patients co-traités par simvastatine (p = 0,038). Si un patient recevant un traitement concomitant par simvastatine développe une élévation du taux d'ALAT, se référer aux recommandations du RCP pour la posologie du pazopanib et interrompre le traitement par simvastatine (voir rubrique 4.4). De plus, l'utilisation concomitante du pazopanib et d'autres statines doit être faite avec prudence, les données disponibles n'étant pas suffisantes pour évaluer leur impact sur les taux d'ALAT. Il ne peut pas être exclu que le pazopanib modifie la pharmacocinétique d'autres statines (par exemple : atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).

Effet de la nourriture sur le pazopanib

L'administration de pazopanib avec un repas riche ou pauvre en matières grasses a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} d'un facteur 2 environ. Par conséquent, le pazopanib devra être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Médicaments augmentant le pH gastrique

L'administration concomitante de pazopanib et d'ésoméprazole diminue la biodisponibilité du pazopanib d'approximativement 40 % (ASC et C_{max}) et la co-administration de pazopanib avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique doit être évitée. Dans le cas où l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de pompe à protons (IPP) s'avère médicalement nécessaire, il est recommandé que la dose de pazopanib soit prise une fois par jour le soir, sans nourriture, au même moment que l'IPP. Dans le cas où l'administration concomitante d'un antagoniste du récepteur H2 s'avère médicalement nécessaire, le pazopanib doit être pris sans nourriture, au moins 2 heures avant ou au moins 10 heures après l'administration de l'antagoniste du récepteur H2. Le pazopanib doit être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après l'administration d'antiacides d'action rapide. Les recommandations sur les modalités de co-administration des IPP et des antagonistes du récepteur H2 sont basées sur des considérations physiologiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse/Contraception chez les hommes et les femmes

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du pazopanib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir

rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Le pazopanib ne devra pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la patiente ne nécessite un traitement par pazopanib. Si le pazopanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte en cours de traitement par pazopanib, elle devra être avertie des risques potentiels pour le fœtus.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de pazopanib et d'éviter de débiter une grossesse pendant le traitement par pazopanib.

Les patients masculins (y compris ceux ayant eu une vasectomie) doivent utiliser des préservatifs lors des rapports sexuels pendant le traitement par pazopanib et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de pazopanib pour éviter toute exposition potentielle au médicament à leurs partenaires enceintes ou leurs partenaires féminines en âge de procréer.

Allaitement

L'innocuité du pazopanib pendant l'allaitement n'a pas été établie. Aucune donnée sur le passage du pazopanib ou de ses métabolites dans le lait maternel n'est disponible. Il n'existe pas de donnée chez l'animal sur l'excrétion du pazopanib dans le lait animal. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par pazopanib.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ont montré que la fécondité mâle et femelle peut être affectée par un traitement par pazopanib (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Votrient n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De par sa pharmacologie, il est peu probable que le pazopanib ait un effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du pazopanib doivent être pris en considération lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à effectuer des tâches exigeant des compétences motrices ou cognitives, ou des facultés de discernement. Les patients doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines s'ils ont des vertiges, se sentent fatigués ou faibles.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation globale de la sécurité et de la tolérance du pazopanib (total : n = 1149) chez les patients ayant un RCC se base sur les données poolées de l'étude pivot (VEG105192, n = 290), de l'étude d'extension (VEG107769, n = 71), de l'étude support de Phase II (VEG102616, n = 225) et de l'étude de non infériorité de Phase III, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles (VEG108844, n = 557) (voir rubrique 5.1).

Les données poolées de l'étude pivot dans le STS (VEG110727, n = 369) et de l'étude support de Phase II (VEG20002, n = 142) ont été analysées dans le cadre de l'évaluation globale de sécurité et de tolérance du pazopanib (total de la population de tolérance n = 382) chez les sujets ayant un STS (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables graves les plus importants identifiés dans les études RCC ou STS et rapportés chez < 1 % des patients traités étaient : accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral ischémique, ischémie myocardique, infarctus du myocarde et infarctus cérébral, troubles de la fonction cardiaque, perforation et fistule gastro-intestinales, allongement de l'intervalle QT, Torsade de Pointes et hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales et cérébrales. D'autres effets indésirables graves

importants identifiés dans les études STS ont inclus des événements thromboemboliques veineux, un dysfonctionnement du ventricule gauche et des cas de pneumothorax.

Les événements d'issue fatale considérés comme possiblement liés au pazopanib, incluaient : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie pulmonaire/hémoptysie, fonction hépatique anormale, perforation intestinale et accident vasculaire cérébral ischémique.

Dans les essais RCC et STS, les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez au moins 10 % des patients) et de tout grade ont notamment été : diarrhée, modification de la couleur des cheveux, hypopigmentation cutanée, rash exfoliatif, hypertension artérielle, nausées, céphalées, fatigue, anorexie, vomissement, dysgueusie, stomatite, perte de poids, douleur, élévation de l'alanine aminotransférase et élévation de l'aspartate aminotransférase.

Les effets indésirables, tous grades confondus, qui ont été rapportés chez les patients atteints de RCC et de STS ou depuis la mise sur le marché sont listés ci-dessous, classés par organe, par fréquence et par grade de sévérité (classification MedDRA). La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Des catégories ont été définies sur la base des fréquences absolues issues des données des essais cliniques. Les données de sécurité d'emploi et de tolérance post-commercialisation, issues de toutes les études cliniques réalisées avec le pazopanib et des déclarations de cas provenant de la notification spontanée, ont également été évaluées. Pour chaque groupe d'événements, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de fréquence.

Résumé tabulé des effets indésirables

Tableau 2 Effets indésirables liés au traitement rapportés dans les essais dans le RCC (n = 1149) ou depuis la mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes	Fréquence (tous grades)	Effets indésirables	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations	Fréquent	Infections (avec ou sans neutropénie) [†]	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
	Peu fréquent	Infection gingivale	1 (< 1 %)	0	0
		Péritonite infectieuse	1 (< 1 %)	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)	Peu fréquent	Douleur tumorale	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropénie	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leucopénie	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Peu fréquent	Polyglobulie	6 (0,03 %)	1	0
	Rare	Microangiopathie thrombotique (incluant purpura thrombocytopénique thrombotique et syndrome urémique hémolytique †	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdisme	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Fréquent	Hypophosphatémie	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Déshydratation	16 (< 1 %)	5 (< 1 %)	0
	Peu fréquent	Hypomagnésémie	10 (< 1 %)	0	0
	Fréquence indéterminée	Syndrome de lyse tumorale*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie	30 (3 %)	0	0
Affections du système nerveux	Très fréquent	Dysgueusie ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Maux de tête	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Fréquent	Sensation vertigineuse	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Léthargie	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Paresthésie	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Neuropathie périphérique sensitive	17 (1 %)	0	0
	Peu fréquent	Hypoesthésie	8 (< 1 %)	0	0
		Accident ischémique transitoire	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Somnolence	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Accident vasculaire cérébral	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Accident vasculaire cérébral ischémique	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Rare	Encéphalopathie postérieure réversible / syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible †	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Peu fréquent	Décollement de la rétine †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Déchirure rétinienne †	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Décoloration des cils	4 (< 1 %)	0	0
Affections cardiaques	Peu fréquent	Bradycardie	6 (< 1 %)	0	0
		Infarctus du myocarde	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Dysfonction cardiaque ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ischémie myocardique	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

Affections vasculaires	Très fréquent	Hypertension	473 (41 %)	115 (< 10 %)	1 (< 1 %)
	Fréquent	Bouffées de chaleur	16 (1 %)	0	0
		Evènements thromboemboliques veineux ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Bouffées vasomotrices	12 (1 %)	0	0
	Peu fréquent	Crise hypertensive	6 (< 1 %)	0	2 (<1%)
		Hémorragie	1 (< 1 %)	0	0
	Rare	Anévrismes et dissections artérielles [†]	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Epistaxis	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysphonie	48 (4 %)	0	0
		Dyspnée	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hémoptysie	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Peu fréquent	Rhinorrhée	8 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie pulmonaire	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
	Rare	Atteinte pulmonaire / Pneumopathie interstitielles [†]	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Nausées	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Vomissements	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Douleur abdominale ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Fréquent	Stomatite	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsie	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Flatulences	43 (4 %)	0	0
		Distension abdominale	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Ulcération buccale	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Sécheresse buccale	27 (2 %)	0	0
	Peu fréquent	Pancréatite	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Hémorragie rectale	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Selles sanglantes	6 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie gastro-intestinale	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Méléna	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Selles fréquentes	3 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie anale	2 (< 1 %)	0	0
		Perforation colique	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Hémorragie buccale	2 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie du tractus digestif supérieur	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

		Fistule entérocutanée	1 (< 1 %)	0	0
		Hématémèse	1 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie hémorroïdaire	1 (< 1 %)	0	0
		Perforation iléale	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Hémorragie œsophagienne	1 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie rétro péritonéale	1 (< 1 %)	0	0
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Fonction hépatique anormale	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Hépatotoxicité	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Peu fréquent	Ictère	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Lésion hépatique d'origine médicamenteuse	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Insuffisance hépatique †	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Modification de la couleur des cheveux	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Erythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopécie	130 (11 %)	0	0
		Eruption cutanée / rash	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Fréquent	Hypopigmentation de la peau	52 (5 %)	0	0
		Sécheresse cutanée	50 (4 %)	0	0
		Prurit	29 (3 %)	0	0
		Erythème	25 (2 %)	0	0
		Dépigmentation de la peau	20 (2 %)	0	0
		Hyperhidrose	17 (1 %)	0	0
	Peu fréquent	Affections des ongles	11 (< 1 %)	0	0
		Exfoliation cutanée	10 (< 1 %)	0	0
		Réaction de photosensibilité	7 (< 1 %)	0	0
		Eruption cutanée / rash érythémateux	6 (< 1 %)	0	0
		Affections cutanées	5 (< 1 %)	0	0
		Eruption cutanée / rash maculaire	4 (< 1 %)	0	0
		Eruption cutanée / rash prurigineux	3 (< 1 %)	0	0
		Rash / éruption cutanée vésiculaire	3 (< 1 %)	0	0
		Prurit généralisé	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Eruption cutanée / rash généralisé	2 (< 1 %)	0	0
		Eruption cutanée / rash papulaire	2 (< 1 %)	0	0
		Erythème plantaire	1 (< 1 %)	0	0
		Ulcère cutané†	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Myalgie	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Spasmes musculaires	25 (2 %)	0	0
	Peu fréquent	Douleur musculo-squelettique	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	Protéinurie	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Peu fréquent	Hémorragie du tractus urinaire	1 (< 1 %)	0	0
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Ménorragie	3 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie vaginale	3 (< 1 %)	0	0
		Métrorragie	1 (< 1 %)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Fréquent	Inflammation des muqueuses	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Asthénie	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Œdème ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Douleur thoracique	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Peu fréquent	Frissons	4 (< 1 %)	0	0
		Lésions des muqueuses	1 (< 1 %)	0	0
Investigations	Très fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Elévation de l'aspartate aminotransférase	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Fréquent	Perte de poids	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Elévation de la bilirubinémie	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Elévation de la créatininémie	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Elévation de la lipase	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Diminution du nombre de globules blancs ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Elévation de l'hormone thyroïdienne	36 (3 %)	0	0
		Elévation de l'amylase	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Elévation de la gamma-glutamyltransférase	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Augmentation de la pression artérielle	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Elévation de l'urée sanguine	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Dosages anormaux de la fonction hépatique	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Peu fréquent	Elévation des enzymes hépatiques	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Diminution de la glycémie	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Allongement de l'intervalle QT	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Elévation des transaminases	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Dosage anormal de la fonction thyroïdienne	3 (< 1 %)	0	0

		Augmentation de la pression artérielle diastolique	2 (< 1 %)	0	0
		Augmentation de la pression artérielle systolique	1 (< 1 %)	0	0
† Effets indésirables associés au traitement, rapportés depuis la mise sur le marché (déclarations de cas provenant de la notification spontanée et événements indésirables graves observés dans toutes les études cliniques réalisées avec le pazopanib). *Effets indésirables associés au traitement, rapportés uniquement depuis la mise sur le marché. La fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles. Les termes suivants ont été regroupés : ^a Douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse ^b Œdème, œdème périphérique, œdème oculaire, œdème localisé et œdème de la face ^c Dysgueusie, agueusie et hypogueusie ^d Diminution du nombre de globules blancs, diminution du nombre de neutrophiles et diminution du nombre de leucocytes ^e Diminution de l'appétit et anorexie ^f Dysfonction cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque et cardiomyopathie restrictive ^g Événements thromboemboliques veineux, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et thrombose					

La neutropénie, la thrombocytopénie et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) ont été observés plus fréquemment chez les patients originaires de l'est de l'Asie.

Tableau 3 Effets indésirables liés au traitement rapportés dans les études STS (n = 382) ou depuis la mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes	Fréquence (tous grades)	Effets indésirables	Tous grades n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations	Fréquent	Infections gingivales	4 (1 %)	0	0
Tumeurs bénignes, malignes et de nature indéterminée (incluant kystes et polypes)	Très Fréquent	Douleur tumorale	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très Fréquent	Leucopénie	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Thrombocytopénie	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropénie	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Peu fréquent	Micro-angiopathie thrombotique (incluant un purpura thrombotique thrombocytopénique et un syndrome hémolytique urémique)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections endocriniennes	Fréquent	Hypothyroïdisme	18 (5 %)	0	0

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très Fréquent	Diminution de l'appétit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminémie ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Fréquent	Déshydratation	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Peu Fréquent	Hypomagnésémie	1 (< 1 %)	0	0
	Fréquence indéterminée	Syndrome de lyse tumorale*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Dysgueusie	79 (21 %)	0	0
		Céphalées	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Fréquent	Neuropathie périphérique sensitive	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Sensation vertigineuse	15 (4 %)	0	0
	Peu Fréquent	Somnolence	3 (< 1 %)	0	0
		Paresthésie	1 (< 1 %)	0	0
		Infarctus cérébral	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections oculaires	Fréquent	Vision trouble	15 (4 %)	0	0
Affections cardiaques	Fréquent	Dysfonctionnement cardiaque ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Dysfonctionnement du ventricule gauche	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradycardie	4 (1 %)	0	0
	Peu Fréquent	Infarctus du myocarde	1 (< 1 %)	0	0
Affections vasculaires	Très Fréquent	Hypertension	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Fréquent	Evénements thrombo-emboliques veineux ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Bouffées de chaleur	12 (3 %)	0	0
		Bouffées vasomotrices	4 (1 %)	0	0
	Peu Fréquent	Hémorragies	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Rare	Anévrismes et dissections artérielles	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Epistaxis	22 (6 %)	0	0
		Dysphonie	20 (5 %)	0	0
		Dyspnée	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Toux	12 (3 %)	0	0
		Pneumothorax	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hoquets	4 (1 %)	0	0
		Hémorragie pulmonaire	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Peu Fréquent	Douleur oro-pharyngée	3 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie bronchique	2 (< 1 %)	0	0
		Rhinorrhée	1 (< 1 %)	0	0
		Hémoptysie	1 (< 1 %)	0	0
	Rare	Atteinte pulmonaire / Pneumopathie interstitielles†	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales	Très Fréquent	Diarrhée	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Nausées	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Vomissements	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Douleur abdominale ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatite	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Fréquent	Distension abdominale	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Sécheresse buccale	14 (4 %)	0	0
		Dyspepsie	12 (3 %)	0	0
		Hémorragie buccale	5 (1 %)	0	0
		Flatulence	5 (1 %)	0	0
		Hémorragie anale	4 (1 %)	0	0
	Peu Fréquent	Hémorragie gastro-intestinale	2 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie rectale	2 (< 1 %)	0	0
		Fistules entérocutanées	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Hémorragie gastrique	1 (< 1 %)	0	0
		Méléna	2 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie oesophagienne	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Péritonite	1 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie rétropéritonéale	1 (< 1 %)	0	0
		Hémorragie de l'appareil digestif supérieur	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Perforation colique	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Affections hépatobiliaires	Peu Fréquent	Fonction hépatique anormale	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique*	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très Fréquent	Modification de la couleur des cheveux	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentation cutanée	80 (21 %)	0	0
		Eruption cutanée/rash exfoliatif	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Fréquent	Alopécie	30 (8 %)	0	0
		Affections cutanées ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Sécheresse cutanée	21 (5 %)	0	0
		Hyperhydrose	18 (5 %)	0	0
		Affections des ongles	13 (3 %)	0	0
		Prurit	11 (3 %)	0	0
		Erythème	4 (1 %)	0	0
	Peu Fréquent	Ulcération cutanée	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Eruption cutanée / rash	1 (< 1 %)	0	0
		Eruption cutanée / rash papulaire	1 (< 1 %)	0	0
		Réaction de photosensibilité	1 (< 1 %)	0	0
		Erythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)	2 (< 1 %)	0	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleur musculo-squelettique	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Myalgie	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Spasmes musculaires	8 (2 %)	0	0
	Peu Fréquent	Arthralgie	2 (< 1 %)	0	0
Affections du rein et des voies urinaires	Peu Fréquent	Protéinurie	2 (< 1 %)	0	0
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu Fréquent	Hémorragie vaginale	3 (< 1 %)	0	0
		Ménorragie	1 (< 1 %)	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent	Fatigue	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Fréquent	Œdème ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Douleur thoracique	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Frissons	10 (3 %)	0	0
	Peu Fréquent	Inflammation des muqueuses ^e	1 (< 1 %)	0	0
		Asthénie	1 (< 1 %)	0	0

Investigations^h	Très Fréquent	Perte de poids	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Fréquent	Anomalies détectées lors de l'examen des yeux, du nez et de la gorge ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Elévation de l'alanine aminotransférase	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Taux anormal de cholestérol sanguin	6 (2 %)	0	0
		Elévation de l'aspartate aminotransférase	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Elévation de la gamma glutamyltransférase	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Peu Fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique	2 (< 1 %)	0	0
		Aspartate aminotransférase	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alanine aminotransférase	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Diminution du nombre de plaquettes	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Allongement de l'intervalle QT	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† Effets indésirables associés au traitement, rapportés depuis la mise sur le marché (déclarations de cas provenant de la notification spontanée et effets indésirables graves observés dans toutes les études cliniques réalisées avec le pazopanib).

*Effets indésirables associés au traitement, rapportés uniquement depuis la mise sur le marché. La fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

Les termes suivants ont été regroupés :

^a Douleur abdominale, douleur abdominale haute et douleur gastro-intestinale

^b Œdème, œdème périphérique, œdème des paupières

^c La majorité de ces cas ont consisté en une érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied)

^d Événements thromboemboliques – incluant thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire et autres événements thromboemboliques veineux

^e La majorité de ces cas décrivent une mucite

^f Fréquence basée sur les tableaux des valeurs de laboratoire issus de l'étude VEG110727 (N=240). La fréquence à laquelle ces effets indésirables ont été rapportés par les investigateurs est moins élevée que celle indiquée dans les tableaux des valeurs de laboratoire

^g Événements liés à un dysfonctionnement cardiaque – incluant dysfonctionnement du ventricule gauche, insuffisance cardiaque et cardiomyopathie restrictive

^h Fréquence basée sur les effets indésirables rapportés par les investigateurs. Les anomalies biologiques ont été rapportées en tant qu'effets indésirables par les investigateurs à une fréquence moins élevée que celle indiquée dans les tableaux des valeurs biologiques.

La neutropénie, la thrombocytopénie et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) ont été observés plus fréquemment chez les patients originaires de l'est de l'Asie.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était similaire à celui rapporté avec le pazopanib chez les adultes dans les indications approuvées sur la base des données de 44 patients pédiatriques issus de l'étude de phase I ADVL0815 et de 57 patients pédiatriques issus de l'étude de phase II PZP034X2203 (voir rubrique 5.1).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses de pazopanib allant jusqu'à 2000 mg ont été évaluées dans les études cliniques. Une fatigue de Grade 3 (toxicité dose-limitante) et une hypertension de Grade 3 ont été toutes deux observées chez 1 patient sur 3, aux doses respectives de 2000 mg et 1000 mg par jour.

Il n'existe pas d'antidote spécifique à un surdosage par pazopanib, le traitement devra être symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéine kinase, autres inhibiteurs de protéine kinase, code ATC : L01EX03

Mécanisme d'action

Le pazopanib est un inhibiteur de protéine tyrosine-kinase puissant, administré par voie orale, visant plusieurs cibles : des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT) avec des valeurs de CI_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 et 74 nM respectivement. Au cours des expérimentations pré-cliniques, le pazopanib a inhibé, de façon dose-dépendante, l'auto-phosphorylation induite par la liaison avec leurs ligands, des récepteurs du VEGFR2, du c-KIT et du PDGFR β dans les cellules. *In vivo*, le pazopanib a inhibé la phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF dans les poumons de souris, l'angiogénèse de plusieurs modèles animaux, et la croissance de multiples greffes tumorales humaines chez la souris.

Pharmacogénomique

Dans une méta-analyse de pharmacogénétique sur les données issues de 31 études cliniques au cours desquelles le pazopanib était administré soit en monothérapie soit en association avec d'autres agents, une élévation des ALAT > 5 x LSN (NCI CTC Grade 3) est survenue chez 19 % des porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et chez 10 % des non porteurs. Dans cet ensemble de données, 133/2235 des patients (6 %) étaient porteurs de l'allèle HLA-B*5701 (voir rubrique 4.4).

Etudes cliniques

Cancer du rein avancé (RCC)

La sécurité et l'efficacité du pazopanib dans le cancer du rein a été évaluée au cours d'une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo. Les patients atteints d'un cancer du rein avancé et/ou métastatique (N = 435) ont été randomisés pour recevoir 800 mg de pazopanib une fois par jour ou du placebo. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer et de comparer la survie sans progression (PFS) dans les 2 bras de traitements et le critère d'efficacité secondaire majeur était la survie globale (OS). Les autres objectifs étaient d'évaluer le taux de réponse globale et la durée de la réponse.

Au total sur les 435 patients de l'étude, 233 patients n'avaient préalablement reçu aucun traitement et 202 étaient des patients de 2^{ème} ligne ayant préalablement reçu un traitement à base d'interleukine-2 ou

d'interféron α . L'indice de performance (ECOG) était similaire entre les groupes pazopanib et placebo (ECOG 0 : 42 % vs 41 %, ECOG 1 : 58 % vs 59 %). La majorité des patients avait des facteurs pronostiques de Motzer/MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) soit favorables (39 %), soit intermédiaires (54 %). Tous les patients avaient un cancer du rein de type histologique à cellules claires ou à prédominance de cellules claires. Près de la moitié des patients avaient 3 organes ou plus atteints et la plupart des patients avaient, à l'inclusion, des métastases pulmonaires (74 %) et/ou ganglionnaires (54 %).

Le nombre de patients non préalablement traités et prétraités par des cytokines était équivalent dans chaque bras de traitement (53 % et 47 % dans le bras pazopanib, 54 % et 46 % dans le bras placebo). Dans le sous-groupe des patients prétraités par des cytokines, la majorité (75 %) avait reçu un traitement à base d'interféron.

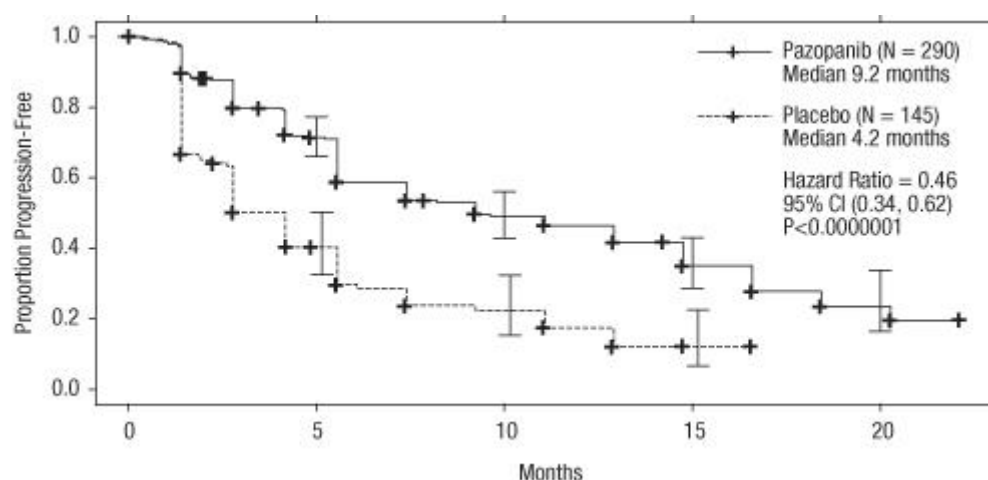
Un pourcentage similaire de patients dans chaque bras de traitement, a subi préalablement une néphrectomie (89 % et 88 % dans les bras pazopanib et placebo respectivement) et/ou a reçu préalablement une radiothérapie (22 % et 15 % dans les bras pazopanib et placebo respectivement).

L'analyse principale du critère d'évaluation primaire d'efficacité (PFS) était basée sur l'évaluation de la maladie par une revue radiologique indépendante dans la totalité de la population de l'étude (patients non prétraités et prétraités par des cytokines).

Tableau 4 Résultats d'efficacité globale dans le RCC par une évaluation indépendante (VEG105192)

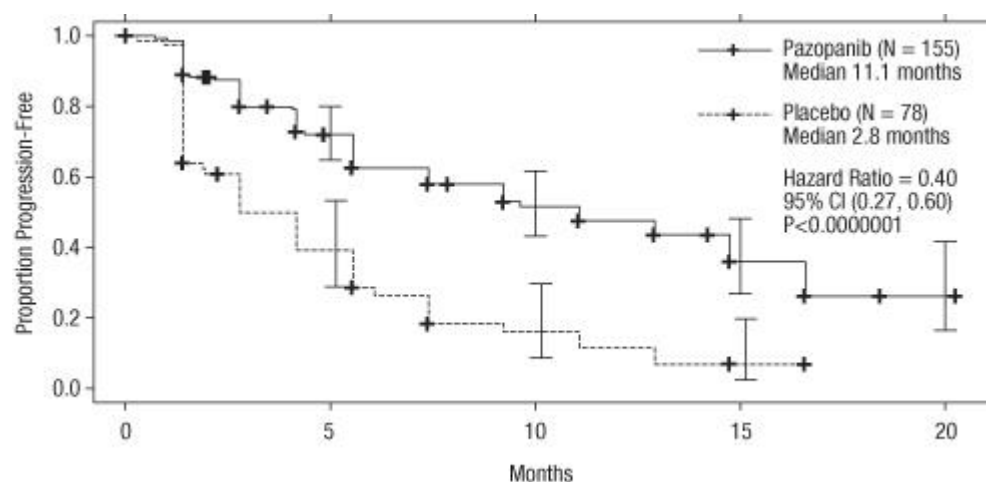
Critères d'évaluation / population de l'étude	Pazopanib	Placebo	HR (IC à 95 %)	Valeur de p (unilatéral)
PFS				
Population en ITT global*	N = 290	N = 145		
Médiane (mois)	9,2	4,2	0,46 (0,34 – 0,62)	< 0,0000001
Taux de réponse % (IC à 95 %)	N = 290 30 (25,1 – 35,6)	N = 145 3 (0,5 – 6,4)	–	< 0,001
HR = hazard ratio ; ITT = intention de traiter ; PFS = survie sans progression. * populations de patients non préalablement traités et prétraités par des cytokines.				

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon une évaluation indépendante dans la population globale (populations de patients non préalablement traités et prétraités par des cytokines) (VEG105192)



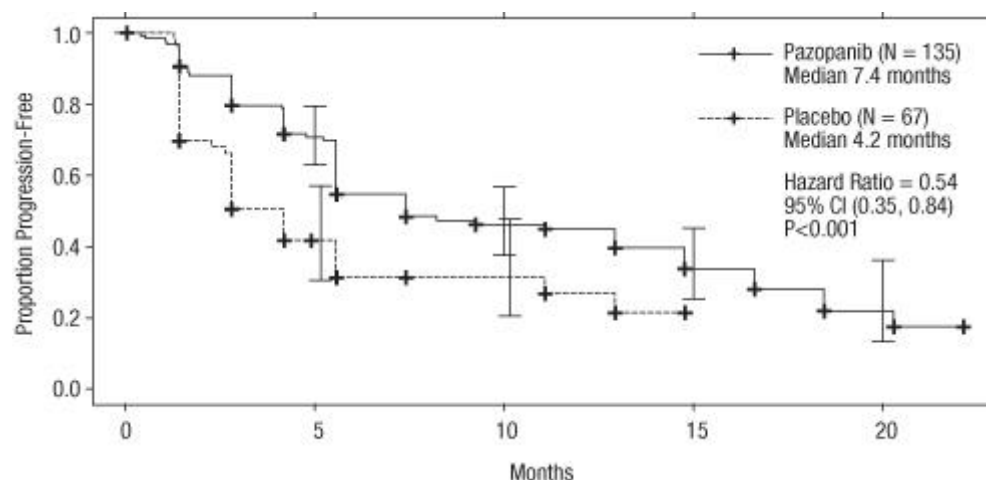
Axe des abscisses : mois ; axe des ordonnées : pourcentage sans progression ; Pazopanib (N = 290) : médiane = 9,2 mois ; Placebo (N = 145) : médiane = 4,2 mois ; Hazard Ratio = 0,46 ; IC à 95 % (0,34 - 0,62) ; p < 0,0000001

Figure 2 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon une évaluation indépendante dans la population de patients non préalablement traités (VEG105192)



Axe des abscisses : mois ; axe des ordonnées : pourcentage sans progression ; Pazopanib (N = 155) : médiane = 11,1 mois ; Placebo (N = 78) : médiane = 2,8 mois ; Hazard Ratio = 0,40 ; IC à 95 % (0,27 - 0,60) ; $p < 0,0000001$

Figure 3 Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon une évaluation indépendante dans la population de patients prétraités par des cytokines (VEG105192)



Axe des abscisses : mois ; axe des ordonnées : pourcentage sans progression ; Pazopanib (N = 135) : médiane = 7,4 mois ; Placebo (N = 67) : médiane = 4,2 mois ; Hazard Ratio = 0,54 ; IC à 95 % (0,35 - 0,84) ; $p < 0,001$

Pour les patients ayant répondu au traitement, le temps de réponse (médiane) était de 11,9 semaines et la durée de réponse (médiane) était de 58,7 semaines selon l'évaluation indépendante (VEG105192).

La médiane de survie globale lors de l'analyse finale de survie prévue par le protocole était de 22,9 mois et 20,5 mois [HR = 0,91 (IC 95 % : 0,71, 1,16 ; $p = 0,224$)] pour les patients randomisés respectivement dans les bras pazopanib et placebo. Les résultats de survie globale peuvent potentiellement être biaisés étant donné que 54 % des patients du bras placebo ont également reçu du pazopanib dans le cadre de l'extension de cette étude suite à la progression de leur maladie. Soixante-six pour cent des patients sous placebo ont reçu un traitement post-étude comparativement à 30 % des patients sous pazopanib.

Aucune différence statistique n'a été observée entre les groupes de traitement concernant la qualité de

vie globale évaluée par les échelles EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ-5D.

Dans une étude de Phase II de 225 patients présentant un cancer du rein à cellules claires récidivant localement ou métastatique, le taux de réponse objective était de 35 % et la durée de réponse (médiane) était de 68 semaines, selon une évaluation indépendante. La PFS (médiane) était de 11,9 mois.

La sécurité, l'efficacité et la qualité de vie du pazopanib versus sunitinib étaient évaluées au cours d'une étude de non-infériorité de Phase III, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles (VEG108844).

Dans l'étude VEG108844, les patients (N = 1110) atteints d'un cancer du rein localement avancé et/ou métastatique et n'ayant pas reçu au préalable de traitement par voie systémique, étaient randomisés afin de recevoir soit du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour en continu soit du sunitinib 50 mg une fois par jour selon des cycles de traitement de 6 semaines avec 4 semaines de traitement suivies par 2 semaines sans traitement.

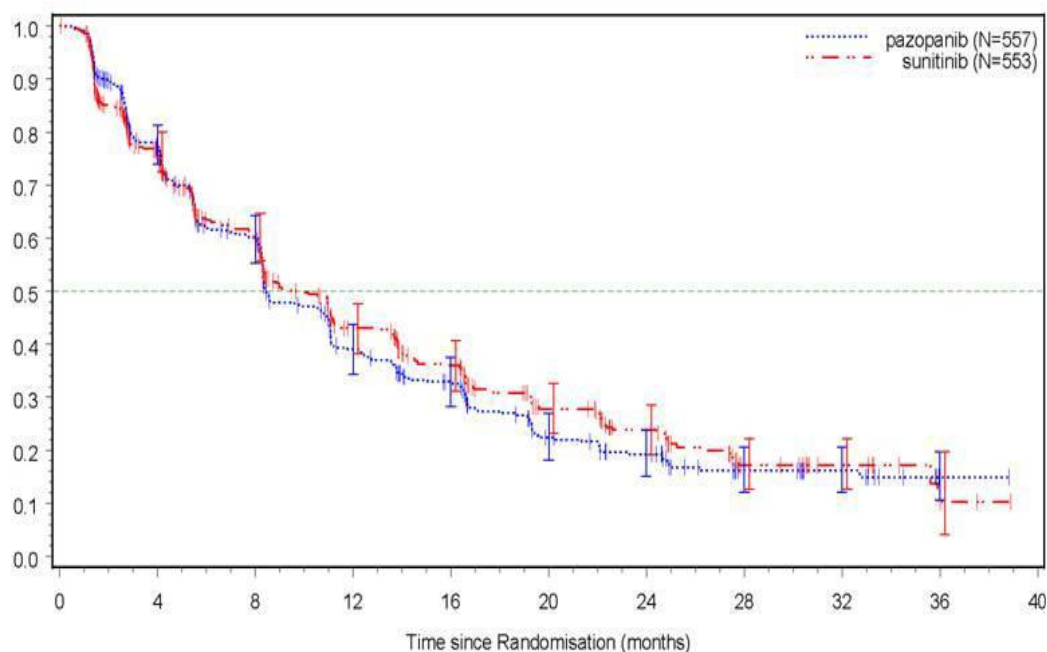
L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de comparer la PFS entre les patients traités par pazopanib et ceux traités par sunitinib. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les bras de traitement. Les caractéristiques de la maladie déterminées lors du diagnostic initial et à la sélection étaient équilibrées entre les bras de traitement, la majorité des patients ayant un cancer à cellules claires et à un Stade IV.

L'étude VEG108844 a atteint son objectif principal sur la PFS et a démontré la non-infériorité du pazopanib par rapport au sunitinib, car la borne supérieure de l'IC de 95 % pour le hazard ratio était inférieure à la borne de non infériorité de 1,25 spécifiée dans le protocole. Les résultats d'efficacité globale sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 Résultats d'efficacité globale (VEG108844)

Critères d'évaluation	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (IC 95 %)
PFS Globale			
Médiane (mois) (IC 95 %)	8,4 (8,3 ; 10,9)	9,5 (8,3 ; 11,0)	1,047 (0,898 ; 1,220)
Survie globale			
Médiane (mois) (IC 95 %)	28,3 (26,0 ; 35,5)	29,1 (25,4 ; 33,1)	0,915 ^a (0,786 ; 1,065)
HR = hazard ratio; PFS = survie sans progression ^a valeur du p bilatéral = 0,245)			

Figure 4 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans progression dans la population globale selon une évaluation indépendante (VEG108844)



Des analyses de PFS en sous-groupes ont été réalisées sur 20 facteurs pronostiques et démographiques. Les intervalles de confiance à 95 % pour l'ensemble des sous-groupes incluent un hazard ratio de 1. L'estimation du hazard ratio excédait 1,25 dans les trois plus petits de ces 20 sous-groupes, c'est-à-dire, chez les sujets n'ayant pas eu de néphrectomie préalable (n=186, HR=1,403, IC à 95 % (0,955, 2,061)), ayant des LDH à la baseline > 1,5 x LSN (n=68, HR=1,72, IC à 95 % (0,943, 3,139)), et chez ceux du groupe pronostic MSKCC défavorable (n=119, HR=1,472, IC à 95 % (0,937, 2,313)).

Sarcome des tissus mous (STS)

L'efficacité et la sécurité du pazopanib dans le STS ont été évaluées dans une étude pivot de Phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (VEG110727). Un total de 369 patients ayant un STS avancé étaient randomisés pour recevoir du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour ou du placebo. Il est important de noter que seuls les patients présentant des sous-types histologiques spécifiques de STS ont été autorisés à participer à l'étude ; par conséquent, la sécurité et l'efficacité du pazopanib ne peuvent être considérées comme établies que pour ces sous-groupes et le traitement par pazopanib doit se limiter à ces seuls sous-types de STS.

Les types de tumeur suivants étaient éligibles :

Les tumeurs fibroblastiques (fibrosarcome de l'adulte, myxofibrosarcome, fibrosarcome épithélioïde sclérosant, tumeurs malignes fibreuses solitaires), les tumeurs dites fibrohistiocytaires (histiocytome fibreux malin pléomorphe [MFH], MFH à cellules géantes, MFH inflammatoire), les léiomyosarcomes, les tumeurs glomiques malignes, les tumeurs des muscles squelettiques (rhabdomyosarcome pléomorphe et alvéolaire), les tumeurs vasculaires (hémangioendothéliome épithélioïde, angiosarcome), les tumeurs de différenciation incertaine (synoviales, épithélioïdes, alvéolaires des parties molles, à cellules claires, à petites cellules rondes desmoplastiques, rhabdoïdes extra-rénales, mésoenchymome malin, PECOMes, sarcome intimal), les tumeurs malignes de la gaine des nerfs périphériques, les sarcomes des tissus mous indifférenciés sans autre précision (NOS) et les autres types de sarcome (non listés comme étant inéligibles).

Les types de tumeurs suivants étaient non éligibles :

Les liposarcomes (tous les sous-types), tous les rhabdomyosarcomes qui n'étaient ni alvéolaires ni pléomorphiques, les chondrosarcomes, les ostéosarcomes, les tumeurs d'Ewing/tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), les GISTs, les dermatofibrosarcomes protuberans, les sarcomes myofibroblastiques inflammatoires, le mésothéliome malin et les tumeurs mésodermiques mixtes de l'utérus.

Il est important de souligner que les patients ayant un liposarcome ont été exclus de l'étude pivot de

Phase III car dans l'étude préliminaire de Phase II (VEG20002) ; l'activité observée avec le pazopanib dans le liposarcome (PFS à la semaine 12) n'a pas atteint le taux pré-requis pour poursuivre les évaluations cliniques.

Les autres critères principaux d'éligibilité de l'étude VEG110727 étaient : un STS de haut grade de malignité ou de grade intermédiaire prouvé histologiquement et une progression de la maladie dans les 6 mois suivant un traitement pour maladie métastatique ou une rechute dans les 12 mois suivant un traitement (néo) adjuvant.

Quatre-vingt dix huit pour cent (98 %) des sujets avaient préalablement reçu de la doxorubicine, 70 % de l'ifosfamide et 65 % des sujets avaient reçu au moins trois agents de chimiothérapie avant d'entrer dans l'étude.

Les patients étaient stratifiés selon l'indice de performance OMS (PS OMS) (0 ou 1) à la baseline ainsi que selon le nombre de lignes de traitements systémiques antérieurs reçus pour la maladie avancée (0 ou 1 vs. 2+). Dans chaque groupe de traitement, un pourcentage légèrement supérieur de sujets avaient reçu au moins 2 lignes de traitements systémiques antérieurs pour leur maladie avancée (respectivement 58 % et 55 % dans les bras placebo et pazopanib) comparativement aux sujets ayant reçu 0 ou 1 ligne de traitements systémiques antérieurs (respectivement 42 % et 45 % dans les bras placebo et pazopanib). La durée médiane de suivi des sujets (définie de la date de randomisation à la date du dernier contact ou décès) était similaire dans les deux bras de traitement (9,36 mois pour le bras placebo [variant de 0,69 à 23,0 mois] et 10,04 mois dans le bras pazopanib [variant de 0,2 à 24,3 mois]).

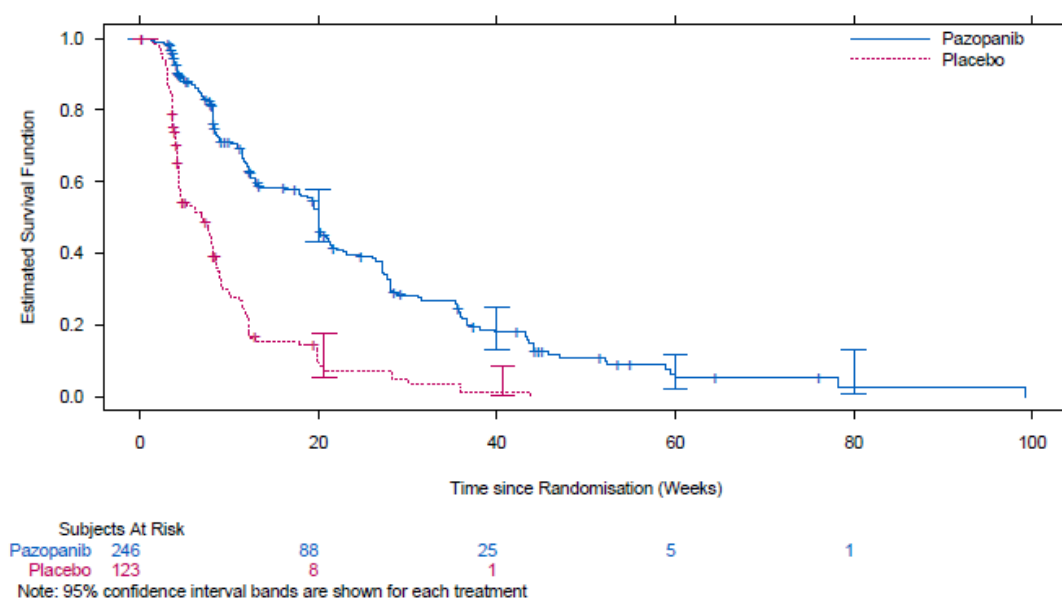
L'objectif principal de cette étude était la survie sans progression (PFS évaluée par une revue radiologique indépendante) ; les objectifs secondaires incluaient la survie globale (Overall Survival - OS), le taux de réponse globale et la durée de la réponse.

Tableau 6 Résultats d'efficacité globale dans le STS selon une évaluation indépendante (VEG110727)

Critères d'évaluation / population de l'étude	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Valeur du p bilatéral
PFS				
Population globale en ITT Médiane (semaines)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Léiomyosarcomes Médiane (semaines)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synoviosarcomes Médiane (semaines)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
"Autres STS" Médiane (semaines)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Population globale en ITT Médiane (mois)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12)	0,256
Léiomyosarcomes* Médiane (mois)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56, 1,26)	0,363
Synoviosarcomes* Médiane (mois)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
"Autres STS"* Médiane (mois)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Taux de réponse (CR + PR) % (IC 95 %)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Durée de la réponse Médiane (semaines) (IC 95 %)	38,9 (16,7, 40,0)			
HR = hazard ratio ; ITT = intention de traiter ; PFS = survie sans progression ; CR = réponse complète ; PR = réponse partielle ; OS = survie globale * La survie globale pour les sous-groupes histologiques respectifs de STS (léiomyosarcome, synoviosarcome et "autres" STS) doit être interprétée avec prudence en raison du faible nombre de sujets et des intervalles de confiance larges				

Une amélioration similaire de la PFS basée sur l'évaluation des investigateurs a été observée dans les bras pazopanib et placebo (dans la population globale en ITT, HR : 0,39 - IC 95 % [0,30 ; 0,52] p < 0,001).

Figure 5 Courbe de Kaplan-Meier de la PFS dans le STS évaluée d'après une revue indépendante pour la population globale (VEG110727)



L'analyse finale de la survie globale (OS) effectuée à 76 % (280/369) des évènements n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes de traitement (HR - 0,87 IC 95 % [0,67 ; 1,12] p=0,256).

Population pédiatrique

Une étude de phase I (ADVL0815) sur le pazopanib a été conduite chez 44 patients pédiatriques atteints de diverses tumeurs solides récurrentes ou réfractaires. L'objectif principal était d'étudier la dose maximale tolérée (DMT), le profil de sécurité et les propriétés pharmacocinétiques du pazopanib chez les enfants. La durée médiane d'exposition dans cette étude était de 3 mois (1-23 mois).

Une étude de phase II (PZP034X2203) sur le pazopanib a été conduite chez 57 patients pédiatriques atteints de tumeurs solides réfractaires dont rhabdomyosarcome (N=12), sarcome des tissus mous hors rhabdomyosarcome (N=11), sarcome d'Ewing/pPNET (N=10), ostéosarcome (N=10), neuroblastome (N=8) et hépatoblastome (N=6). L'étude était en monothérapie, ouverte, non contrôlée, destinée à déterminer l'activité thérapeutique du pazopanib chez les enfants et adolescents âgés de 1 à <18 ans. Le pazopanib était administré quotidiennement sous forme de comprimé à la dose de 450 mg/m²/dose ou sous forme de solution buvable à 225 mg/m²/dose. La dose quotidienne maximale autorisée était de 800 mg pour le comprimé et 400 mg pour la solution buvable. La durée médiane d'exposition était de 1.8 mois (1 jour-29 mois).

Les résultats de cette étude n'ont pas montré d'activité antitumorale significative dans cette population pédiatrique. Le pazopanib n'est donc pas recommandé pour le traitement de ces tumeurs dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations sur l'usage pédiatrique).

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Votrient dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du rein et du carcinome pelvien rénal (à l'exception de : néphroblastome, néphroblastomatose, sarcome à cellules claires, néphrome mésoblastique, carcinome médullaire rénal et tumeur rhaboïde du rein) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à une administration par voie orale d'une dose unique de pazopanib de 800 mg à des patients

ayant des tumeurs solides, la concentration plasmatique maximale ($C_{\max}$), obtenue après une médiane de 3,5 heures (intervalle de 1,0 à 11,9 heures) était approximativement de $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ et l' $ASC_{0-\infty}$ était approximativement de $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$. Des administrations journalières entraînent une augmentation de l' $ASC_{(0-T)}$ d'un facteur 1,23 à 4.

Il n'y a pas eu d'augmentation importante de l' ASC ou de la $C_{\max}$ pour des doses de pazopanib supérieures à 800 mg.

L'imprégnation systémique en pazopanib est augmentée lors d'une administration avec de la nourriture. L'administration de pazopanib au cours d'un repas riche ou pauvre en matières grasses a entraîné une augmentation de l' ASC et de la $C_{\max}$ d'un facteur 2 environ. Par conséquent, le pazopanib doit être administré au moins 2 heures après ou 1 heure avant un repas (voir rubrique 4.2).

L'administration de comprimé écrasé dosé à 400 mg de pazopanib a augmenté l' $ASC_{(0-72)}$ de 46 %, la $C_{\max}$ d'un facteur 2 environ et a diminué le $t_{\max}$ d'approximativement 2 heures par rapport à l'administration d'un comprimé entier. Ces résultats montrent que la biodisponibilité et la vitesse d'absorption orale du pazopanib sont augmentées après l'administration d'un comprimé écrasé par rapport à l'administration d'un comprimé entier (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison du pazopanib aux protéines plasmatiques humaines *in vivo* était de plus de 99 % quelle que soit la concentration comprise dans un intervalle de 10 à 100 $\mu\text{g/ml}$. Les études *in vitro* suggèrent que le pazopanib est un substrat pour la P-glycoprotéine (P-gp) et la breast cancer resistance protein (BCRP).

Biotransformation

Les résultats d'études *in vitro* ont montré que le métabolisme du pazopanib est médié principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2C8. Les quatre principaux métabolites du pazopanib représentent seulement 6 % de l'imprégnation plasmatique. L'un de ces métabolites inhibe la prolifération des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine stimulées par le VEGF avec une puissance similaire à celle du pazopanib. Les autres sont 10 à 20 fois moins actifs. Par conséquent, l'activité du pazopanib est principalement dépendante de l'imprégnation en pazopanib parent.

Élimination

Le pazopanib est éliminé lentement avec une demi-vie moyenne de 30,9 heures après administration de la dose recommandée de 800 mg. L'élimination se fait principalement par les fèces avec une élimination rénale comptant pour moins de 4 % de la dose administrée.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Les résultats montrent que moins de 4 % de la dose de pazopanib administrée par voie orale est excrétée dans l'urine sous forme de pazopanib et de métabolites. Les résultats issus d'un modèle de pharmacocinétique de population (données provenant de sujets ayant, à l'inclusion, des valeurs de clairance de la créatinine entre 30,8 et 150 ml/min) ont montré qu'il est peu probable qu'une insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du pazopanib. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. Étant donné qu'aucune donnée n'est disponible avec le pazopanib chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min, il est conseillé d'être prudent avec cette population de patients (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère

Chez les patients présentant de légères anomalies des paramètres hépatiques (définies, soit par un taux normal de bilirubine associé à une augmentation – quel qu'en soit le degré, du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), soit par une augmentation du taux de bilirubine jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), indépendamment du taux d'ALAT), les valeurs médianes de C_{max} et d' $ASC_{(0-24)}$ à l'équilibre après administration de 800 mg de pazopanib une fois par jour sont similaires aux valeurs médianes observées chez les patients ayant une fonction hépatique normale (voir Tableau 7). Huit cents milligrammes de pazopanib une fois par jour constitue la posologie recommandée chez les patients présentant de légères anomalies du bilan hépatique sérique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique modérée

La dose maximale tolérée de pazopanib (DMT) chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (définie par une augmentation de la bilirubine $> 1,5$ à $3 \times$ LSN indépendamment du taux d'ALAT) était de 200 mg une fois par jour. Les valeurs médianes, à l'état d'équilibre, de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-24)}$ après administration de 200 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée étaient respectivement égales à approximativement 44 % et 39 % des valeurs médianes correspondantes obtenues après administration de 800 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une fonction hépatique normale (voir Tableau 7).

Au vu des données de sécurité et de tolérance, la posologie du pazopanib devra être réduite à 200 mg une fois par jour chez les sujets ayant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique sévère

Les valeurs médianes, à l'état d'équilibre, de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-24)}$ après administration de 200 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère étaient approximativement 18 % et 15 % des valeurs médianes correspondantes obtenues après administration de 800 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients ayant une fonction hépatique normale. Sur la base d'une exposition diminuée et d'une réserve hépatique limitée, le pazopanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale $> 3 \times$ LSN indépendamment du taux d'ALAT) (voir rubrique 4.2).

Tableau 7 Médiane des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre mesurés chez des sujets insuffisants hépatiques

Groupe	Dose à l'étude	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	ASC (0-24) ($\mu\text{g} \times \text{heure/ml}$)	Dose recommandée
Fonction hépatique normale	800 mg une fois par jour	52,0 (17,1 – 85,7)	888,2 (345,5 – 1482)	800 mg une fois par jour
IH légère	800 mg une fois par jour	33,5 (11,3 – 104,2)	774,2 (214,7 – 2034,4)	800 mg une fois par jour
IH modérée	200 mg une fois par jour	22,2 (4,2 – 32,9)	256,8 (65,7 – 487,7)	200 mg une fois par jour
IH sévère	200 mg une fois par jour	9,4 (2,4 – 24,3)	130,6 (46,9 – 473,2)	Déconseillé

Population pédiatrique

Lors de l'administration de pazopanib 225 mg/m² (sous forme de solution buvable) à des patients pédiatriques, les paramètres pharmacocinétiques (C_{max} , T_{max} et ASC) étaient similaires à ceux précédemment rapportés chez les patients adultes traités par 800 mg de pazopanib. Les résultats n'ont indiqué aucune différence notable dans la clairance du pazopanib, calculée en fonction de la surface corporelle, entre les enfants et les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil de sécurité préclinique du pazopanib a été évalué chez des souris, des rats, des lapins et des

singes. Dans les études à doses répétées chez les rongeurs, il a été identifié que les effets sur plusieurs types de tissus (os, dent, lit de l'ongle, organes reproducteurs, tissus hématologiques, rein et pancréas) semblent liés à la pharmacologie de l'inhibition du VEGFR et/ou à la perturbation des signaux du VEGF avec des effets plus importants survenant à des taux d'imprégnation plasmatique en dessous des niveaux observés en clinique. Les autres effets observés incluent : une perte de poids, des diarrhées et/ou des morbidités soit secondaires à des effets gastro-intestinaux locaux dus à une forte imprégnation du médicament au niveau de la muqueuse locale (singes), soit à des effets pharmacologiques (rongeurs). Sur la base de l'ASC, des lésions hépatiques prolifératives (foyers éosinophiliques et adénomes) ont été mises en évidence chez les souris femelles, lors d'imprégnation 2,5 fois plus importante que l'imprégnation chez l'homme.

Dans les études de toxicité chez le jeune animal, quand les rats en période de pré-sevrage recevaient du pazopanib du 9^{ème} au 14^{ème} jour après la naissance, des décès ainsi qu'une croissance/maturation anormale des organes au niveau du rein, du poumon, du foie, et du cœur, ont été observés, avec des doses d'environ 0,1 fois les doses cliniques (doses basées sur l'ASC et utilisées chez l'homme adulte). Quand les rats en période de post-sevrage recevaient du pazopanib du 21^{ème} au 62^{ème} jour après la naissance, des anomalies toxicologiques similaires à celles observées chez les rats adultes et à des doses comparables ont été observées. Chez l'homme, il y a un risque accru d'effets sur les os et les dents dans la population pédiatrique par rapport à l'adulte, étant donné que ces effets, y compris l'inhibition de la croissance (membres plus courts), os fragilisés, et remodelage des dents, ont été constatés chez le jeune rat à des doses ≥ 10 mg/kg/jour (équivalentes à environ 0,1-0,2 fois les doses cliniques, basées sur l'ASC et utilisées chez l'homme adulte) (voir rubrique 4.4).

Effets sur la reproduction, la fécondité et le développement du fœtus

Il a été montré que le pazopanib est embryotoxique et tératogène lorsqu'il est administré chez des rats et des lapins à des imprégnations de plus de 300 fois inférieures à l'imprégnation chez l'Homme (sur la base de l'ASC). Les effets incluent : une réduction de la fertilité chez la femelle, une augmentation des risques de perte de l'embryon avant et après implantation, des résorptions précoces, une létalité embryonnaire, une diminution du poids du fœtus et des malformations cardiovasculaires. Une diminution de la formation du corps jaune, une augmentation des kystes et une atrophie des ovaires ont également été observés chez les rongeurs. Dans une étude sur la fertilité chez le rat mâle, aucun effet n'a été mis en évidence sur l'accouplement et la fertilité, cependant une diminution du poids des testicules et de l'épididyme ont été observés avec des réductions des taux de production de sperme, de la motilité des spermatozoïdes et des concentrations de sperme dans les testicules et l'épididyme observés à des imprégnations plasmatiques 0,3 fois supérieures à l'imprégnation chez l'Homme (sur la base de l'ASC).

Génotoxicité

Aucune altération génétique n'a été mise en évidence avec le pazopanib lors des essais de génotoxicité (test d'Ames, test d'aberration chromosomique sur lymphocytes périphériques humains et test du micronucleus *in vivo* chez le rat). Un intermédiaire de fabrication synthétique du pazopanib, qui est également présent dans la substance active finale en faibles quantités, n'était pas mutagénique lors du test d'Ames mais a montré un potentiel génotoxique au cours du test de lymphome de souris et du test du micronucleus chez la souris *in vivo*.

Carcinogénicité

Au cours des études de carcinogénicité menées sur deux ans avec pazopanib, il a été constaté une augmentation du nombre d'adénomes hépatiques chez les souris et des adénocarcinomes duodénaux chez les rats. Sur la base de la pathogenèse spécifique aux rongeurs et du mécanisme de ces événements, ils ne sont pas considérés comme représentant une augmentation du risque carcinogène chez les patients prenant pazopanib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Votrient 200 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone (K30)
Carboxyméthylamidon sodique

Pelliculage

Hypromellose
Oxyde de fer rouge (E172)
Macrogol 400
Polysorbate 80
Dioxyde de titane (E171)

Votrient 400 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Povidone (K30)
Carboxyméthylamidon sodique

Pelliculage

Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbate 80
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Votrient 200 mg comprimés pelliculés

Flacons en PEHD avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant 30 ou 90 comprimés.

Votrient 400 mg comprimés pelliculés

Flacons en PEHD avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène contenant 30 ou 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Votrient 200 mg comprimés pelliculés

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

Votrient 400 mg comprimés pelliculés

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 14 juin 2010
Date du dernier renouvellement : 08 janvier 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI – 200 mg comprimés pelliculés****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Votrient 200 mg comprimés pelliculés
pazopanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de pazopanib (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/628/001

30 comprimés pelliculés

EU/1/10/628/002

90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

votrient 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON – 200 mg comprimés pelliculés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votrient 200 mg comprimés pelliculés
pazopanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de pazopanib (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 comprimés pelliculés

90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI – 400 mg comprimés pelliculés****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Votrient 400 mg comprimés pelliculés
pazopanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de pazopanib (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/628/003

30 comprimés pelliculés

EU/1/10/628/004

60 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

votrient 400 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU FLACON – 400 mg comprimés pelliculés

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Votrient 400 mg comprimés pelliculés
pazopanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de pazopanib (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

30 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 comprimés pelliculés

60 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Votrient 200 mg, comprimés pelliculés

Votrient 400 mg, comprimés pelliculés

pazopanib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Votrient et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Votrient
3. Comment prendre Votrient
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Votrient
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Votrient et dans quel cas est-il utilisé

Votrient appartient à une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de la protéine kinase*. Son action consiste à bloquer l'activité des protéines impliquées dans la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

Votrient est utilisé chez l'adulte dans le traitement :

- du cancer du rein qui a atteint un stade avancé ou s'est propagé à d'autres organes.
- de certaines formes de sarcome des tissus mous, lequel est un type de cancer qui atteint les tissus soutenant les structures et les organes du corps. Il peut se localiser au niveau des muscles, des vaisseaux sanguins, du tissu graisseux ou d'autres tissus servant de soutien et de protection aux organes du corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Votrient

Ne prenez jamais Votrient

- **si vous êtes allergique** au pazopanib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Vérifiez auprès de votre médecin si vous pensez être dans ce cas.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Votrient :

- si vous avez une **maladie du coeur**.
- si vous avez une **maladie du foie**.
- si vous avez eu une **insuffisance ou une attaque cardiaque**.
- si vous avez déjà eu un **collapsus pulmonaire** (affaissement d'un poumon).
- si vous avez eu des problèmes de **saignements, de caillots sanguins ou de rétrécissement des artères**.

- si vous avez eu des **problèmes au niveau de l'estomac ou des intestins** tels qu'une *perforation* (trou) ou des *fistules* (formation de canaux anormaux à partir de l'intestin).
- si vous avez des **problèmes thyroïdiens**.
- Si vous avez des problèmes avec votre **fonction rénale**.
- si vous souffrez ou avez souffert d'un **anévrisme** (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

Prévenez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une de ces situations. Votre médecin décidera si Votrient est indiqué dans votre cas. Vous pourriez avoir besoin d'**examens supplémentaires** afin de vérifier que vos reins, votre cœur et votre foie fonctionnent correctement.

Pression artérielle élevée et Votrient

Votrient peut augmenter votre pression artérielle. Votre pression artérielle sera contrôlée avant que vous ne preniez Votrient, ainsi que pendant toute la durée de votre traitement. Si votre pression artérielle est élevée, des médicaments vous seront administrés afin de l'abaisser.

- **Prévenez votre médecin** si votre pression artérielle est élevée.

Si vous êtes sur le point de subir une intervention chirurgicale

Votre médecin arrêtera votre traitement par Votrient au moins 7 jours avant votre opération, ce médicament pouvant avoir des conséquences sur la cicatrisation. Votre traitement sera réinitié une fois la plaie bien cicatrisée.

Situations nécessitant votre vigilance

Votrient peut aggraver certains états ou bien entraîner des effets indésirables graves. Vous devrez être vigilant en cas de survenue de certains symptômes pendant votre traitement par Votrient afin de minimiser le risque d'éventuels problèmes. Voir **rubrique 4**.

Enfants et adolescents

Votrient n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans. Son efficacité dans ce groupe d'âge n'est pas encore connue. De plus, il ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans en raison d'un risque de problème de sécurité d'emploi.

Autres médicaments et Votrient

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments à base de plantes ou d'autres médicaments obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Votrient ou augmenter le risque d'effets indésirables. Votrient peut également modifier l'action de certains autres médicaments, parmi lesquels :

- clarithromycine, kétoconazole, itraconazole, rifampicine, télichromycine, voriconazole (utilisés dans le **traitement des infections**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (utilisés dans le **traitement du VIH**).
- néfazodone (utilisé dans le **traitement de la dépression**).
- simvastatine et possiblement autres statines (utilisées pour **traiter des taux élevés de cholestérol**).
- médicaments destinés à réduire l'**acidité au niveau de l'estomac**. Le type de médicaments que vous prenez afin de réduire l'acidité gastrique (par exemple : inhibiteur de la pompe à protons, antagonistes du récepteur H₂ ou antiacides) peut avoir un impact sur les modalités de prise de Votrient. Demandez conseil à votre médecin ou votre infirmier(ère).

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments.

Votrient avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Votrient avec de la nourriture, cela modifie la façon dont le médicament est absorbé. Prenez-le au moins deux heures après un repas, ou bien une heure avant (voir rubrique 3).

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par Votrient, cela pourrait majorer le risque d'effets indésirables.

Grossesse, allaitement et fertilité

Votrient n'est pas recommandé si vous êtes enceinte. L'effet de Votrient pendant la grossesse n'est pas connu.

- **Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte** ou si vous envisagez une grossesse.
- **Utilisez une méthode fiable de contraception** pendant votre traitement par Votrient, et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt de votre traitement, afin d'éviter toute grossesse.
- **Si vous vous apercevez que vous êtes enceinte pendant votre traitement** par Votrient, informez-en votre médecin.

N'allaitez pas pendant votre traitement par Votrient. Le passage de Votrient dans le lait maternel n'est pas connu. Parlez-en avec votre médecin.

Les patients masculins (y compris ceux ayant eu une vasectomie) ayant des partenaires qui sont enceintes ou pouvant le devenir (y compris celles qui utilisent d'autres méthodes de contraception) doivent utiliser des préservatifs lors des relations sexuelles pendant le traitement par Votrient et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.

Le traitement par Votrient **peut éventuellement affecter la fécondité**. Parlez-en avec votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votrient peut provoquer des effets indésirables pouvant altérer votre vigilance pour conduire des véhicules ou utiliser des machines.

- Evitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des étourdissements, de la fatigue, une sensation de faiblesse ou une baisse d'énergie.

Votrient contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Votrient

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle quantité de Votrient avez-vous besoin de prendre

La dose habituelle est de 800 mg, pris une fois par jour. La dose peut être prise sous forme de 2 comprimés de 400 mg ou de 4 comprimés de 200 mg. La dose de 800 mg une fois par jour constitue la dose journalière maximale. Votre médecin peut être amené à réduire votre dose si vous ressentez des effets indésirables.

A quel moment devez-vous prendre Votrient

Ne prenez pas Votrient avec de la nourriture. Prenez-le au moins deux heures après un repas, ou bien une heure avant. Par exemple, vous pouvez le prendre deux heures après le petit-déjeuner ou bien une heure avant le déjeuner. Prenez Votrient à peu près à la même heure chaque jour.

Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau, l'un après l'autre. Vous ne devez ni couper ni écraser les comprimés, puisque cela modifierait la façon dont le médicament est absorbé et pourrait augmenter le risque d'effets indésirables.

Si vous avez pris plus de Votrient que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés, **demandez conseil à un médecin ou à un pharmacien**. Si possible, montrez-leur la boîte, ou bien cette notice.

Si vous oubliez de prendre Votrient

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez juste la

dose suivante à l'heure habituelle.

N'arrêtez pas votre traitement par Votrient sans avis médical

Prenez Votrient tant que votre médecin vous le recommande. N'arrêtez pas votre traitement à moins que votre médecin ne vous le conseille.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves éventuels

Œdème du cerveau (syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible)

Votrient peut, dans de rares cas, entraîner un œdème du cerveau, pouvant causer le décès. Les symptômes incluent :

- perte de la parole
- modification de la vision
- convulsions
- confusion
- hypertension artérielle

Arrêtez de prendre Votrient et consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes, ou si vous souffrez de maux de tête accompagnés de l'un de ces symptômes.

Crise hypertensive (augmentation sévère et soudaine de la pression artérielle)

Votrient peut occasionnellement causer une augmentation soudaine et sévère de la pression artérielle, connue sous le nom de crises hypertensives. Votre médecin contrôlera votre pression artérielle pendant votre traitement par Votrient. Les signes et symptômes d'une crise hypertensive peuvent inclure :

- douleur sévère au niveau de la poitrine
- maux de tête sévères
- vision trouble
- confusion
- nausée
- vomissement
- anxiété sévère
- essoufflement
- convulsions
- évanouissement

Arrêtez de prendre Votrient et consultez immédiatement un médecin si vous développez une crise hypertensive.

Troubles cardiaques

Le risque de développer ce trouble peut être plus élevé chez les personnes ayant un problème cardiaque préexistant, ou prenant d'autres médicaments. Vous serez surveillé pendant toute la durée de votre traitement par Votrient afin de détecter un éventuel problème cardiaque.

Troubles de la fonction cardiaque/Insuffisance cardiaque, crise cardiaque

Votrient peut modifier le bon fonctionnement de votre cœur ou peut augmenter la probabilité d'avoir une crise cardiaque. Les signes et symptômes incluent :

- rythme cardiaque rapide ou irrégulier
- battement rapide de votre cœur
- évanouissement
- douleur ou pression au niveau de la poitrine
- douleur dans votre bras, dos, cou ou mâchoire
- essoufflement

- gonflement des jambes

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Modification du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT)

Votrient peut affecter le rythme cardiaque, ce qui peut, chez certaines personnes, entraîner un problème cardiaque potentiellement grave, connu sous le nom de torsade de pointes. Il peut en résulter un rythme cardiaque très rapide causant une soudaine perte de connaissance.

Informez votre médecin si vous constatez **tout changement inhabituel au niveau de vos battements de cœur**, tels que des battements de cœur trop rapides ou trop lents.

Accident vasculaire cérébral

Votrient peut augmenter la probabilité d'avoir un accident vasculaire cérébral. Les signes et symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure :

- engourdissement ou faiblesse d'un côté de votre corps
- difficulté à parler
- maux de tête
- sensation de vertige

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Saignements

Votrient peut provoquer un saignement important au niveau du système digestif (comme l'estomac, l'oesophage, le rectum ou les intestins) ou des poumons, des reins, de la bouche, du vagin et du cerveau, bien que cela soit peu fréquent. Les symptômes incluent :

- présence de sang dans les selles ou des selles noires
- présence de sang dans les urines
- douleur d'estomac
- toux ou vomissement avec émission de sang

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Perforation et fistule

Votrient peut entraîner une déchirure (perforation) dans votre estomac ou paroi intestinale, ou peut entraîner le développement d'une connexion anormale entre deux parties de votre tube digestif (une fistule). Les signes et symptômes peuvent inclure :

- douleur sévère à l'estomac
- nausée et/ou vomissement
- fièvre
- développement d'un trou (perforation) dans l'estomac ou l'intestin libérant du pus contenant du sang ou dégageant une mauvaise odeur

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Troubles du foie

Votrient peut entraîner des troubles au niveau de votre foie qui pourraient évoluer vers des situations graves, telles qu'un dysfonctionnement hépatique et une insuffisance hépatique, qui pourraient être fatales. Votre médecin contrôlera vos enzymes hépatiques pendant votre traitement par Votrient. Les signes que votre foie ne fonctionne peut-être pas correctement peuvent inclure :

- jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse)
- urine foncée
- fatigue
- nausée
- vomissement
- perte d'appétit
- douleur au côté droit de la région de votre ventre (abdomen)
- bleus apparaissant facilement

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Caillots sanguins

Thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire

Votrient pourrait entraîner l'apparition de caillots sanguins dans vos veines, principalement dans vos jambes (thrombose veineuse profonde ou TVP), qui pourraient également remonter jusqu'à vos poumons (embolie pulmonaire). Les signes et symptômes peuvent inclure :

- douleur aiguë dans la poitrine
- essoufflement
- respiration rapide
- douleur au niveau des jambes
- gonflement des bras et des mains ou des jambes et des pieds

Microangiopathie thrombotique (MAT)

Votrient pourrait entraîner l'apparition de caillots sanguins dans vos petits vaisseaux sanguins situés dans le rein et le cerveau entraînant une diminution du nombre de globules rouges ainsi que du nombre de cellules impliquées dans la coagulation (microangiopathie thrombotique, MAT). Les signes et symptômes peuvent inclure :

- bleus apparaissant facilement
- hypertension artérielle
- fièvre
- confusion
- somnolence
- convulsions
- diminution de la production d'urine

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Syndrome de lyse tumorale

Votrient peut entraîner une rupture rapide des cellules cancéreuses résultant en un syndrome de lyse tumorale, qui peut être d'évolution fatale chez certaines personnes. Les symptômes peuvent inclure une fréquence cardiaque irrégulière, des convulsions (crises), une confusion, des crampes ou spasmes musculaires, ou une diminution du volume urinaire. **Consultez immédiatement un médecin** si vous développez l'un de ces symptômes.

Infections

Des infections apparaissant pendant votre traitement par Votrient pourraient éventuellement devenir graves. Les symptômes d'infections peuvent inclure :

- fièvre
- symptômes pseudo-grippaux tel que toux, fatigue et courbatures qui ne s'améliorent pas
- essoufflement et/ou sifflement
- douleur au moment d'uriner
- griffure, éraflure ou plaie qui sont rouges chaudes, enflées et douloureuses

Consultez immédiatement un médecin si vous développez l'un de ces symptômes.

Inflammation des poumons

Votrient peut, dans de rares cas, causer une inflammation au niveau des poumons (pneumopathie interstitielle), pouvant être fatale chez certaines personnes. Les symptômes incluent un essoufflement ou une toux qui ne s'améliore pas. Vous serez suivi pendant votre traitement par Votrient afin de détecter d'éventuels problèmes pulmonaires.

Consultez immédiatement un médecin si vous ressentez l'un de ces symptômes.

Problèmes thyroïdiens

Votrient peut diminuer le taux d'hormone thyroïdienne produite par votre corps. Cela peut entraîner une prise de poids et de la fatigue. Votre taux d'hormone thyroïdienne sera contrôlé pendant toute la durée de votre traitement par Votrient.

Consultez immédiatement un médecin si vous remarquez une prise de poids ou une fatigue importante.

Vision floue ou altérée

Votrient peut entraîner un décollement ou une déchirure de la paroi arrière de l'œil (décollement ou déchirure de la rétine). Ceci peut entraîner une vision floue ou altérée.

Informez votre médecin si vous remarquez une modification de votre vision.

Effets indésirables éventuels (comprenant des effets indésirables graves éventuels classés par catégorie de fréquence)

Effets indésirables très fréquents (peuvent concerner plus d'1 personne sur 10)

- pression artérielle élevée
- diarrhées
- nausées (envie de vomir) ou vomissement
- douleur d'estomac
- perte d'appétit
- perte de poids
- trouble ou perte du goût
- douleurs/lésions dans la bouche
- maux de tête
- douleur tumorale
- manque d'énergie, sensation de faiblesse ou de fatigue
- modification de la couleur des cheveux
- perte inhabituelle de cheveux ou cheveux devenant anormalement fins
- décoloration de certaines parties de la peau
- éruption cutanée avec parfois la peau qui pèle
- rougeur et gonflement des paumes des mains ou des plantes des pieds

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un de ces effets indésirables devient gênant.

Effets indésirables très fréquents pouvant être révélés à l'occasion d'un examen sanguin ou urinaire :

- augmentation des enzymes hépatiques
- diminution du taux d'albumine dans le sang
- présence de protéine dans les urines
- diminution du nombre de plaquettes dans le sang (cellules aidant le sang à coaguler)
- diminution du nombre de globules blancs dans le sang

Effets indésirables fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10)

- indigestion, ballonnements, flatulences
- saignement de nez
- sécheresse ou ulcère au niveau de la bouche
- infections
- somnolence anormale
- troubles du sommeil
- douleur au niveau de la poitrine, essoufflement, douleur au niveau des jambes et gonflement des jambes/pieds. Ces symptômes peuvent indiquer la présence d'un caillot sanguin dans votre corps (thromboembolie). Si le caillot vient à se rompre, il pourrait arriver jusqu'à vos poumons et mettre ainsi votre vie en danger, voire entraîner le décès.
- diminution de l'efficacité du cœur pour pomper le sang dans le corps (troubles de la fonction cardiaque)
- battements cardiaques lents
- saignements au niveau de la bouche, du rectum ou des poumons
- sensation de vertige
- vision trouble
- bouffées de chaleur
- gonflement dû à une accumulation de liquide au niveau du visage, des mains, des chevilles, des pieds ou des paupières
- fourmillements, faiblesse ou engourdissement au niveau des mains, des bras, des jambes ou des

- pieds
- troubles au niveau de la peau, rougeur, démangeaison, sécheresse cutanée
- troubles au niveau des ongles
- sensation de brûlure, de picotements, de démangeaisons ou de fourmillements au niveau de la peau
- sensation de froid accompagnée de frissons
- transpiration excessive
- déshydratation
- douleur au niveau des muscles, des tendons, des articulations ou de la poitrine, spasmes musculaires
- enrouement
- essoufflement
- toux
- toux avec crachats de sang
- hoquet
- affaissement des poumons avec de l'air emprisonné dans l'espace situé entre les poumons et la poitrine, ce qui entraîne souvent un essoufflement (pneumothorax)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un de ces effets indésirables devient gênant.

Effets indésirables fréquents pouvant être révélés à l'occasion d'un examen de sang ou d'urine :

- diminution de l'activité de la glande thyroïde
- fonction hépatique anormale
- augmentation de la bilirubine (une substance produite par le foie)
- augmentation de la lipase (une enzyme impliquée dans la digestion)
- augmentation de la créatinine (une substance produite dans les muscles)
- modification des taux de différentes autres entités chimiques / enzymes dans le sang. Votre médecin vous tiendra informé des résultats de vos examens sanguins

Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- accident vasculaire cérébral
- chute temporaire de l'afflux de sang vers le cerveau (accident ischémique transitoire)
- interruption de l'afflux de sang vers certaines parties du cœur ou attaque cardiaque (infarctus du myocarde)
- interruption partielle de l'afflux de sang vers une partie du cœur (ischémie myocardique)
- caillots sanguins accompagnés d'une diminution du nombre de globules rouges ainsi que du nombre de cellules impliquées dans la coagulation (microangiopathie thrombotique, MAT). Ces caillots peuvent endommager des organes tels que le cerveau et les reins.
- augmentation du nombre de globules rouges
- essoufflement soudain, particulièrement lorsqu'il est accompagné d'une douleur aiguë dans la poitrine et/ou d'une respiration rapide (embolie pulmonaire)
- saignement sévère au niveau du système digestif (comme l'estomac, l'œsophage ou les intestins), ou des reins, du vagin et du cerveau
- troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT)
- trou (perforation) dans l'estomac ou les intestins
- formation de canaux anormaux à partir de l'intestin (fistules)
- règles abondantes ou irrégulières
- augmentation importante et soudaine de la pression artérielle (crise hypertensive)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- inflammation du foie, foie fonctionnant mal ou endommagé
- jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil (jaunisse)
- inflammation de la paroi de la cavité abdominale (péritonite)
- nez qui coule
- éruption pouvant être accompagnée de démangeaisons ou d'inflammation (boutons ou pustules plats ou surélevés)
- selles fréquentes
- hypersensibilité de la peau au soleil
- diminution de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (neuropathie périphérique)

- sensitive)
- plaie sur la peau qui ne guérit pas (ulcère cutané)

Effets indésirables rares (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 1000)

- inflammation au niveau des poumons (pneumopathie)
- élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Fréquence « indéterminée » (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- syndrome de lyse tumorale résultant d'une rupture rapide des cellules cancéreuses
- insuffisance hépatique

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, **parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Votrient

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption (EXP) indiquée sur le flacon et sur l'étui. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Votrient

- La substance active est le pazopanib (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé de Votrient 200 mg contient 200 mg de pazopanib.
Chaque comprimé de Votrient 400 mg contient 400 mg de pazopanib.
- Les autres composants des comprimés de 200 mg et de 400 mg sont : hypromellose, macrogol 400, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polysorbate 80, povidone (K30), carboxyméthylamidon sodique, dioxyde de titane (E171). Les comprimés de 200 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Votrient et contenu de l'emballage extérieur

Votrient 200 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés en forme de gélule, de couleur rose, marqués « GS JT » sur une face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 ou 90 comprimés.

Votrient 400 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés en forme de gélule, de couleur blanche, marqués « GS UHL » sur une face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 ou 60 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

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

Fabricant

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero, Burgos
Espagne

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.