

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg pazopanib (als hydrochloride).

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg pazopanib (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Capsulevormige, roze, filmomhulde tablet met de markering “GS JT” op één zijde.

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

Capsulevormige, witte, filmomhulde tablet met de markering “GS UHL” op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niercelcarcinoom (RCC)

Votrient is bij volwassenen geïndiceerd voor de eerstelijnsbehandeling van gevorderd niercelcarcinoom (RCC, Renal Cell Carcinoma) en voor patiënten die eerder een cytokinebehandeling hebben ondergaan voor het gevorderde stadium van de ziekte.

Wekedelensarcoom (STS)

Votrient is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met bepaalde subtypes van gevorderd wekedelensarcoom (STS) die eerder chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte hebben ondergaan of bij wie binnen 12 maanden na (neo-)adjuvante therapie progressie is opgetreden.

De werkzaamheid en veiligheid zijn alleen vastgesteld bij bepaalde histologische tumorsubtypes van STS (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Votrient mag uitsluitend worden gestart door een arts met ervaring in de toediening van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering voor de behandeling van RCC of STS is 800 mg pazopanib eenmaal daags.

Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen (verhoging of verlaging) moeten gebeuren met stapsgewijze verhogingen of verlagingen van 200 mg, gebaseerd op de individuele verdraagbaarheid om zo bijwerkingen te beheersen. De dosering pazopanib mag de 800 mg niet overschrijden.

Pediatrische patiënten

Pazopanib mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar vanwege veiligheidsoverwegingen aangaande orgaangroei en ontwikkeling (zie rubriek 4.4 en 5.3).

De veiligheid en werkzaamheid van pazopanib bij kinderen in de leeftijd van 2 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van pazopanib bij patiënten van 65 jaar en ouder. In de klinische RCC-studies met pazopanib werden in het algemeen voor pazopanib geen klinisch significante verschillen in veiligheid waargenomen tussen personen van ten minste 65 jaar en jongere personen. Klinische ervaringen hebben geen verschillen in respons laten zien tussen oudere en jongere patiënten, maar een grotere gevoeligheid bij sommige oudere patiënten kan niet worden uitgesloten.

Verminderde nierfunctie

Het is niet waarschijnlijk dat een verminderde nierfunctie een klinisch relevant effect zal hebben op de farmacokinetiek van pazopanib, gezien de beperkte renale uitscheiding van pazopanib en haar metabolieten (zie rubriek 5.2). Daarom is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een creatinineklaring boven 30 ml/min. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 30 ml/min, aangezien er geen ervaring is met pazopanib bij deze patiëntenpopulatie.

Verminderde leverfunctie

Doseringsaanbevelingen bij patiënten met een verminderde leverfunctie zijn gebaseerd op farmacokinetiekonderzoeken met pazopanib bij patiënten met een variërende mate van hepatische disfunctie (zie rubriek 5.2). Alle patiënten moeten leverfunctietesten ondergaan om te bepalen of zij een verminderde leverfunctie hebben voor de start van en tijdens de behandeling met pazopanib (zie rubriek 4.4). Toediening van pazopanib aan patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie moet met voorzichtigheid gebeuren en de tolerantie moet nauwkeurig gecontroleerd worden. De aanbevolen dosering is eenmaal daags 800 mg pazopanib voor patiënten met lichte afwijkingen in de serumspiegels van leverenzymen (gedefinieerd als normale bilirubine en elke mate van alanineaminotransferase (ALAT)-verhoging of als een verhoging van de bilirubine ($>35\%$ direct) tot maximaal $1,5 \times$ de bovenlimiet van normaal (BLN), ongeacht de ALAT-waarde). Een verminderde dosering pazopanib van 200 mg eenmaal daags wordt aanbevolen bij patiënten met een matig afgenomen leverfunctie (gedefinieerd als een verhoging van de bilirubine van $>1,5 \times$ tot $3 \times$ BLN, ongeacht de ALAT-waarde) (zie rubriek 5.2).

Pazopanib wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfalen (gedefinieerd als totaal bilirubine $>3 \times \text{BLN}$, ongeacht de ALAT-waarde).

Zie rubriek 4.4 met betrekking tot controle van de leverfunctie en dosisaanpassingen voor patiënten met geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit.

Wijze van toediening

Pazopanib is voor oraal gebruik. Het moet worden ingenomen zonder voedsel, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd (zie rubriek 5.2). De filmomhulde tabletten moeten heel worden ingenomen met water en mogen niet worden gebroken of vermalen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de lever

Er zijn gevallen van leverfalen (waaronder overlijden) gemeld tijdens het gebruik van pazopanib. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie en deze patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden. De aanbevolen dosering is eenmaal daags 800 mg pazopanib bij patiënten met lichte afwijkingen in de serumspiegels van leverenzymen (ofwel normaal bilirubine en elke mate van ALAT-verhoging, ofwel een verhoging van de bilirubine tot $1,5 \times \text{BLN}$ ongeacht de ALAT-waarde). Er wordt een verlaagde dosering van 200 mg pazopanib eenmaal daags aanbevolen bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (verhoging van de bilirubine $>1,5$ tot $3 \times \text{BLN}$ ongeacht de ALAT-waarde) (zie rubriek 4.2 en 5.2). Pazopanib wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstig leverfalen (totaal bilirubine $>3 \times \text{BLN}$ ongeacht de ALAT-waarde) (zie rubriek 4.2 en 5.2). Bij deze patiënten is blootstelling bij een dosis van 200 mg aanzienlijk verlaagd, maar wel erg variabel, met waarden die onvoldoende worden geacht om een klinisch relevant effect te bewerkstelligen.

In klinische studies met pazopanib zijn toenames in serumtransaminasen (ALAT, aspartaataminotransferase (ASAT)) en bilirubine waargenomen (zie rubriek 4.8). In de meeste gevallen werden op zichzelf staande toenames in ALAT en ASAT gemeld zonder gelijktijdige verhogingen van alkalische fosfatase of bilirubine. Patiënten ouder dan 60 jaar kunnen een hoger risico hebben op een lichte ($>3 \times \text{BLN}$) tot ernstige ($>8 \times \text{BLN}$) verhoging van ALAT. Patiënten die drager zijn van het HLA-B*57:01 allel hebben een verhoogd risico op pazopanib-geassocieerde ALAT-verhogingen. De leverfunctie moet worden gecontroleerd bij alle personen die pazopanib krijgen, ongeacht het genotype of de leeftijd (zie rubriek 5.1).

Bepalingen van serumspiegels van leverenzymen moeten worden uitgevoerd voor het begin van de behandeling met pazopanib en in week 3, 5, 7 en 9. Daarna moet controle plaatsvinden in maand 3 en maand 4 met bijkomende testen zoals klinisch geïndiceerd. Na maand 4 moeten periodieke testen blijven plaatsvinden.

Zie tabel 1 voor richtlijnen met betrekking tot dosisaanpassing voor patiënten met totale bilirubine baselinewaarden $\leq 1,5 \times \text{BLN}$ en ASAT en ALAT $\leq 2 \times \text{BLN}$.

Tabel 1 Dosisaanpassing voor geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit

Levertestwaarden	Dosisaanpassing
Transaminaseverhoging tussen 3 en 8 x BLN	Pazopanib blijven gebruiken met wekelijkse controle van de leverfunctie totdat de transaminasen terugkeren naar graad 1 of baseline.
Transaminaseverhoging $>8 \times \text{BLN}$	Behandeling met pazopanib onderbreken totdat de transaminasen terug zijn op graad 1 of baseline. Als het verwachte voordeel van het herstarten van de behandeling met pazopanib opweegt tegen het risico op hepatotoxiciteit, dan kan de behandeling met pazopanib opnieuw gestart worden met een verlaagde dosis van dagelijks 400 mg en moeten wekelijks serumleverfunctietesten uitgevoerd worden gedurende acht weken. Indien, na het opnieuw starten van de behandeling met pazopanib, de transaminaseverhogingen $>3 \times \text{BLN}$ opnieuw optreden, moet de behandeling met pazopanib permanent beëindigd worden.
Transaminaseverhogingen $>3 \times \text{BLN}$ met tegelijkertijd verhoogd bilirubine $>2 \times \text{BLN}$	Permanent de behandeling met pazopanib beëindigen. Patiënten moeten worden gecontroleerd tot terugkeer op graad 1 of baseline. Pazopanib is een UGT1A1-remmer. Milde, indirecte (onconjugeerde) hyperbilirubinemie kan optreden bij patiënten met het syndroom van Gilbert. Patiënten met een milde indirecte hyperbilirubinemie, bekend met of verdacht van het syndroom van Gilbert, met een verhoging in ALAT van $>3 \times \text{BLN}$ moeten worden behandeld volgens de aanbevelingen voor geïsoleerde ALAT-verhogingen.

Gelijktijdig gebruik van pazopanib en simvastatine vergroot het risico van ALAT-verhogingen (zie rubriek 4.5) en moet met voorzichtigheid gebeuren en er moet een nauwkeurige controle plaatsvinden.

Hypertensie

In klinische studies met pazopanib is hypertensie gemeld, inclusief nieuw gediagnosticeerde symptomatische episodes van verhoogde bloeddruk (hypertensieve crisis). De bloeddruk moet goed onder controle zijn voordat met de behandeling met pazopanib gestart wordt. Patiënten moeten gecontroleerd worden op hypertensie kort na aanvang van de behandeling (niet langer dan een week na het starten van pazopanib) en daarna ook nog regelmatig om zeker te zijn dat de bloeddruk goed is gereguleerd. Verhoogde bloeddruk (systolische bloeddruk $\geq 150 \text{ mm Hg}$ of diastolische bloeddruk $\geq 100 \text{ mm Hg}$) trad vroeg op in de loop van de behandeling (ongeveer 40% trad op voor dag 9 en ongeveer 90% trad op in de eerste 18 weken). De bloeddruk moet worden gevolgd en bij verhoogde bloeddruk moet deze meteen worden behandeld met een combinatie van anti-hypertensiebehandeling en dosisaanpassing van pazopanib (onderbreking en opnieuw starten met een lagere dosis op basis van klinisch oordeel) (zie rubriek 4.2 en 4.8). De behandeling met pazopanib moet worden gestaakt als er bewijs is van een hypertensieve crisis of als de hypertensie ernstig is en aanhoudt, ondanks een anti-hypertensiebehandeling en een verlaging van de pazopanibdosering.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES=posterior reversible encephalopathy syndrome)/reversibele posterieure leuko-encefalopathie (RPLS=reversible posterior leukoencephalopathy syndrome)

Er is PRES/RPLS gemeld in samenhang met pazopanib. PRES/RPLS kan zich uiten als hoofdpijn, hypertensie, insult, lethargie, verwarring, blindheid en andere visuele en neurologische stoornissen, en kan dodelijk zijn. Patiënten die PRES/RPLS ontwikkelen, moeten permanent stoppen met de behandeling met pazopanib.

Interstitiële longziekte (Interstitial lung disease - (ILD)/Pneumonitis

ILD, dat fataal kan zijn, is gemeld in samenhang met pazopanib (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden gemonitord op pulmonale symptomen die indicatief kunnen zijn voor ILD/pneumonitis en de behandeling met pazopanib moet worden gestaakt bij patiënten die ILD of pneumonitis ontwikkelen.

Hartdisfunctie/hartfalen

De veiligheid en werkzaamheid van pazopanib moeten worden overwogen voor aanvang van de therapie bij patiënten met reeds bestaande hartdisfunctie. De veiligheid en farmacokinetiek van pazopanib bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen of patiënten met een lagere dan normale linkerventrieklejectiefractie (LVEF) zijn niet onderzocht.

In klinische studies met pazopanib zijn hartdisfunctie, zoals hartfalen en een verminderde LVEF opgetreden (zie rubriek 4.8). In een gerandomiseerde studie die pazopanib en sunitinib vergeleek bij niercelcarcinoom (VEG108844) kregen patiënten baseline- en vervolgmetingen van de LVEF. Myocarddisfunctie kwam voor bij 13% (47/362) van de patiënten in de pazopanib-arm, vergeleken met 11% (42/369) van de patiënten in de sunitinib-arm. Congestief hartfalen werd gezien bij 0,5% van de patiënten in elke behandelarm. Congestief hartfalen werd gemeld bij 3 van de 240 patiënten (1%) in de fase III-studie VEG110727 STS. Bij 11% (15/140) van de patiënten in de pazopanib-arm bij wie na baseline en tijdens follow-up LVEF-metingen plaatsvonden, werd een afname van de LVEF vastgesteld tegenover bij 3% (1/39) van de patiënten in de placebo-arm.

Risicofactoren

Dertien van de vijftien patiënten in de pazopanib-arm van de STS fase III-studie leden gelijktijdig aan hypertensie die de hartdisfunctie bij patiënten met verhoogd risico mogelijk heeft verergerd door het verhogen van cardiale afterload. 99% van de patiënten (243/246) die deelnamen aan de STS fase III-studie, waaronder de eerdergenoemde 15 patiënten, kreeg anthracyclines. Behandeling met anthracyclines voorafgaand aan pazopanib-behandeling kan een risicofactor voor hartdisfunctie zijn.

Uitkomst

Vier van de vijftien proefpersonen herstelden volledig (binnen 5% van de baseline) en vijf herstelden gedeeltelijk (binnen het normale bereik, maar >5% onder de baseline). Eén patiënt herstelde niet en van vijf patiënten zijn de follow-up gegevens niet beschikbaar.

Behandeling

Onderbreking van pazopanib en/of verlaging van de dosis moeten worden gecombineerd met de behandeling van hypertensie (indien aanwezig, zie de hypertensiewaarschuwing hierboven) bij patiënten met een significante vermindering van de LVEF, zoals klinisch geïndiceerd.

Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op klinische tekenen of symptomen van congestief hartfalen. Meting van de LVEF bij baseline en periodiek daarna wordt aanbevolen bij patiënten met een risico op hartdisfunctie.

QT-verlenging en torsade de pointes

In klinische studies met pazopanib zijn QT-verlenging en torsade de pointes opgetreden (zie rubriek 4.8). Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een geschiedenis van een QT-intervalverlenging, bij patiënten die antiarrhythmica of andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen en bij patiënten met een relevante, reeds bestaande hartziekte. Bij het gebruik van pazopanib wordt aanbevolen het elektrocardiogram zowel bij baseline als periodiek te controleren en elektrolyten (bijvoorbeeld calcium, magnesium, kalium) binnen het normale bereik te houden.

Arteriële trombotische gebeurtenissen

In klinische studies met pazopanib zijn myocardinfarct, myocardiale ischemie, ischemische beroerte en TIA gemeld (zie rubriek 4.8). Er zijn fatale gevallen gemeld. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die een verhoogd risico hebben op trombotische gebeurtenissen of die een trombotische gebeurtenis in hun voorgeschiedenis hebben. Pazopanib is niet onderzocht bij patiënten die in de voorgaande 6 maanden een gebeurtenis hebben gehad. De beslissing om te behandelen moet worden genomen na afweging van het voordeel/risico voor de individuele patiënt.

Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen

In klinische studies met pazopanib, heeft zich veneuze trombo-embolie waaronder veneuze trombose en fatale longembolie voorgedaan. Hoewel dit werd waargenomen in zowel RCC- als STS-studies, was de incidentie hoger in de STS-populatie (5%) dan in de RCC-populatie (2%).

Trombotische microangiopathie (TMA)

TMA is gemeld in klinische studies met monotherapie pazopanib, met pazopanib in combinatie met bevacizumab en met pazopanib in combinatie met topotecan (zie rubriek 4.8). Patiënten die TMA ontwikkelen, moeten permanent stoppen met de behandeling met pazopanib. Het reversibel zijn van de TMA-effecten is waargenomen nadat met de behandeling werd gestopt. Pazopanib is niet geïndiceerd voor gebruik in combinatie met andere middelen.

Hemorragische gebeurtenissen

In klinische studies met pazopanib zijn hemorragische gebeurtenissen gemeld (zie rubriek 4.8). Er zijn fatale hemorragische gebeurtenissen gemeld. Pazopanib is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van haemoptysis, cerebrale hemorragie of klinisch significante gastro-intestinale (GI) hemorragie in de voorgaande zes maanden. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een significant risico op hemorragie.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en/of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met pazopanib wordt gestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma's.

Gastro-intestinale (GI) perforaties en fistels

In klinische studies met pazopanib zijn gevallen gemeld van gastro-intestinale perforaties en fistels (zie rubriek 4.8). Er zijn fatale perforaties gemeld. Pazopanib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een risico op GI-perforatie en -fistels.

Wondheling

Er zijn geen formele studies naar het effect van pazopanib op de wondheling uitgevoerd. Aangezien vasculair endotheliale groeifactor- (VEGF-) remmers de wondheling kunnen verstoren, moet de behandeling met pazopanib ten minste zeven dagen voor een geplande operatie worden gestaakt. De beslissing om na de ingreep weer te starten met de behandeling met pazopanib moet worden gebaseerd op het klinische oordeel ten aanzien van adequate wondheling. De behandeling met pazopanib moet worden gestaakt bij patiënten met wonddehiscentie.

Hypothyreoïdie

In klinische studies met pazopanib zijn gevallen van hypothyreoïdie gemeld (zie rubriek 4.8). Er wordt aanbevolen aan het begin van de behandeling laboratoriummetingen van de schildklierfunctie uit te voeren en patiënten met hypothyreoïdie moeten volgens de standaard worden behandeld voordat met de behandeling met pazopanib gestart wordt. Alle patiënten moeten nauwkeurig gevolgd worden op verschijnselen van schildklierdisfunctie tijdens de behandeling met pazopanib. Er moet periodiek een laboratoriumcontrole plaatsvinden van de schildklierfunctie die op de gebruikelijke wijze behandeld moet worden.

Proteïnurie

In klinische studies met pazopanib is proteïnurie gemeld. Er wordt aanbevolen bij baseline en daarna periodiek een urineanalyse uit te voeren en patiënten moeten gecontroleerd worden op verergering van proteïnurie. Indien patiënten een nefrotisch syndroom ontwikkelen, moet de behandeling met pazopanib worden gestaakt.

Tumorlyssyndroom (TLS)

Het voorkomen van TLS, met inbegrip van fataal TLS, werd geassocieerd met het gebruik van pazopanib (zie rubriek 4.8). Patiënten met snelgroeïende tumoren, een hoge tumorlast, nierdisfunctie of dehydratatie hebben een verhoogd risico op TLS. Preventieve maatregelen zoals de behandeling van hoge concentraties urinezuur en intraveneuze hydratatie moeten worden overwogen alvorens met Votrient te starten. Risicopatiënten moeten nauwkeurig worden opgevolgd en behandeld volgens de klinische richtlijnen.

Pneumothorax

In klinische studies met pazopanib bij gevorderd wekedelensarcoom hebben zich gevallen van pneumothorax voorgedaan (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met pazopanib moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van pneumothorax.

Pediatrische patiënten

Vanwege zijn werkingsmechanisme, kan pazopanib de orgaangroei en ontwikkeling tijdens de vroege postnatale ontwikkeling bij knaagdieren ernstig aantasten (zie rubriek 5.3). Daarom moet pazopanib niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 2 jaar.

Infecties

Er zijn gevallen van ernstige infecties (met of zonder neutropenie) gemeld, die in een aantal gevallen een dodelijke afloop hadden.

Combinatie met andere systemische behandelingen tegen kanker

Klinische studies naar pazopanib in combinatie met een aantal andere antikankertherapieën (waaronder bijvoorbeeld pemetrexed, lapatinib of pembrolizumab) zijn voortijdig stopgezet in verband met zorgen over verhoogde toxiciteit en/of mortaliteit. Een veilige en effectieve combinatiedosis is

niet vastgesteld voor deze regimes.

Zwangerschap

Preklinische dieronderzoeken hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Indien pazopanib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van pazopanib, dan moet het mogelijke risico voor de foetus worden uitgelegd aan de patiënt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens de behandeling met pazopanib (zie rubriek 4.6).

Interacties

Gelijktijdige behandeling met sterke remmers van CYP3A4, P-glycoproteïne (P-gp) of borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) moet worden vermeden vanwege het risico op toegenomen blootstelling aan pazopanib (zie rubriek 4.5). Er moet worden overwogen een keuze te maken voor andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zonder remming of met een minimale remming van CYP3A4, P-gp of BCRP.

Gelijktijdige behandeling met CYP3A4-inductoren moet worden vermeden vanwege het risico op een afgenomen blootstelling aan pazopanib (zie rubriek 4.5).

Gevalen van hyperglykemie zijn waargenomen bij gelijktijdige behandeling met ketoconazol.

Gelijktijdige toediening van pazopanib met uridinedifosfaatglucuronosyltransferase-1A1- (UGT1A1-) substraten (bijvoorbeeld irinotecan) moet met voorzichtigheid gebeuren aangezien pazopanib een UGT1A1-remmer is (zie rubriek 4.5).

Tijdens de behandeling met pazopanib moet het drinken van grapefruitsap worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op pazopanib

In vitro onderzoeken suggereren dat het oxidatieve metabolisme van pazopanib in menselijke levermicrosomen voornamelijk gemedieerd wordt door CYP3A4, met minimale bijdragen van CYP1A2 en CYP2C8. Vandaar dat CYP3A4-remmers en -inductoren het pazopanib-metabolisme kunnen wijzigen.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-remmers

Pazopanib is een substraat voor CYP3A4, P-gp en BCRP.

Gelijktijdige toediening van pazopanib (400 mg eenmaal daags) met de sterke CYP3A4- en P-gp-remmer ketoconazol (400 mg eenmaal daags) gedurende vijf opeenvolgende dagen resulteerde respectievelijk in een toename van 66% en 45% van de gemiddelde pazopanib AUC₍₀₋₂₄₎ en C_{max}, in vergelijking met de toediening van alleen pazopanib (400 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen). Farmacokinetische parametervergelijkingen van pazopanib C_{max} (bereik van gemiddelde C_{max} van 27,5 tot 58,1 µg/ml) en AUC₍₀₋₂₄₎ (bereik van gemiddelde AUC van 48,7 tot 1040 µg*u/ml) na toediening van alleen 800 mg pazopanib en na toediening van 400 mg pazopanib plus 400 mg ketoconazol (gemiddelde C_{max} 59,2 µg/ml, gemiddelde AUC₍₀₋₂₄₎ 1300 µg*u/ml) toonden aan dat, in aanwezigheid van een sterke CYP3A4- en P-gp-remmer, een dosisreductie van 400 mg pazopanib eenmaal daags bij de meeste patiënten zal resulteren in een systemische blootstelling die vergelijkbaar is met die welke

wordt waargenomen na toediening van alleen 800 mg pazopanib eenmaal daags. Sommige patiënten kunnen echter een systemische blootstelling aan pazopanib hebben die hoger ligt dan die welke is waargenomen bij toediening van alleen 800 mg pazopanib.

Gelijktijdige toediening van pazopanib met andere sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, claritromycine, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine, voriconazol) kan de pazopanibconcentraties verhogen. Grapefruitsap bevat een CYP3A4-remmer en kan eveneens de pazopanib plasmaconcentraties verhogen.

Toediening van 1500 mg lapatinib (een substraat en zwakke remmer van CYP3A4 en P-gp en een sterke remmer van BCRP) met 800 mg pazopanib resulteerde in een toename van ongeveer 50 tot 60% in de gemiddelde pazopanib AUC₍₀₋₂₄₎ en C_{max} vergeleken met toediening van alleen 800 mg pazopanib. Het is waarschijnlijk dat remming van P-gp en/of BCRP door lapatinib heeft bijgedragen aan de toegenomen blootstelling aan pazopanib.

Gelijktijdige toediening van pazopanib met een CYP3A4-, P-gp- en BCRP-remmer zoals lapatinib zal resulteren in een toename in de pazopanib plasmaconcentraties. Gelijktijdige toediening met een sterke P-gp- of BCRP-remmer kan ook de blootstelling en distributie van pazopanib, waaronder de distributie binnen het centrale zenuwstelsel (CZS), veranderen.

Gelijktijdige toediening van pazopanib met een sterke CYP3A4-remmer moet worden vermeden (zie rubriek 4.4). Indien er geen medisch aanvaardbaar alternatief beschikbaar is voor een sterke CYP3A4-remmer, moet de dosering pazopanib worden gereduceerd tot 400 mg dagelijks tijdens het gelijktijdige gebruik. In zulke gevallen moet zorgvuldig op bijwerkingen worden gecontroleerd, en een verdere dosisreductie kan worden overwogen indien er mogelijke geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen worden waargenomen.

Een combinatie met sterke P-gp- of BCRP-remmers moet worden vermeden, of er wordt aanbevolen om een alternatief geneesmiddel zonder remming of met een minimaal risico op P-gp- of BCRP-remming te kiezen om gelijktijdig toe te dienen.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-inductoren

CYP3A4-inductoren zoals rifampine kunnen de plasmaconcentraties van pazopanib verlagen. Gelijktijdige toediening van pazopanib met sterke P-gp- of BCRP-inductoren kan de blootstelling en distributie van pazopanib, waaronder de distributie binnen het centrale zenuwstelsel, veranderen. Er wordt aanbevolen een alternatieve combinatiemedicatie zonder of met een minimaal enzym- of transportinductiepotentieel te kiezen.

Effecten van pazopanib op andere geneesmiddelen

In vitro studies met menselijke levermicrosomen toonden aan dat pazopanib de CYP-enzymen 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2E1 remde. Mogelijke inductie van humaan CYP3A4 werd aangetoond in een *in vitro* humane PXR-analyse. In klinische farmacologiestudies, waarin 800 mg pazopanib eenmaal daags werd gebruikt, is aangetoond dat pazopanib geen klinisch relevant effect had op de farmacokinetiek van cafeïne (CYP1A2-onderzoekssubstraat), warfarine (CYP2C9-onderzoekssubstraat) of omeprazol (CYP2C19-onderzoekssubstraat) bij kankerpatiënten. Pazopanib resulteerde in een toename van ongeveer 30% in de gemiddelde AUC en C_{max} van midazolam (CYP3A4-onderzoekssubstraat) en toenames van 33% tot 64% in de ratio van dextromethorfan ten opzichte van dextrofanconcentraties in de urine na orale toediening van dextromethorfan (CYP2D6-onderzoekssubstraat). Gelijktijdige toediening van pazopanib 800 mg eenmaal daags en paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4- en CYP2C8-substraat) eenmaal per week resulteerde in een gemiddelde toename van respectievelijk 26% en 31% in de paclitaxel AUC en C_{max}.

Gebaseerd op de *in vitro* IC₅₀ en *in vivo* plasma-C_{max}-waarden kunnen de pazopanib metabolieten GSK1268992 en GSK1268997 bijdragen aan het netto remmende effect dat pazopanib heeft op BCRP. Bovendien kan remming van BCRP en P-gp door pazopanib in het maag-darmkanaal niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden als pazopanib gelijktijdig wordt toegediend met andere oraal

ingenomen BCRP- en P-gp-substraten.

Pazopanib remde *in vitro* het menselijke organische aniontransportpolypeptide (OATP1B1). Er kan niet worden uitgesloten dat pazopanib van invloed zal zijn op de farmacokinetiek van substraten van OATP1B1 (bijvoorbeeld statines, zie “Effect van gelijktijdig gebruik van pazopanib en simvastatine” hieronder).

Pazopanib is *in vitro* een remmer van het uridinedifosfaatglucuronosyltransferase-1A1- (UGT1A1) enzym. De actieve metaboliet van irinotecan, SN-38, is een substraat voor OATP1B1 en UGT1A1. Gelijktijdige toediening van pazopanib 400 mg eenmaal daags met cetuximab 250 mg/m² en irinotecan 150 mg/m² resulteerde in een toename van ongeveer 20% in systemische blootstelling aan SN-38. Pazopanib kan van grotere invloed zijn op de beschikbaarheid van SN-38 bij personen met het UGT1A1*28 polymorfisme in vergelijking met personen met het wild-type allel. Het UGT1A1-genotype is echter niet altijd voorspellend geweest voor het effect van pazopanib op de beschikbaarheid van SN-38. Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van pazopanib met substraten van UGT1A1.

Effect van gelijktijdig gebruik van pazopanib en simvastatine

Het gelijktijdig gebruik van pazopanib en simvastatine verhoogt de incidentie van ALAT-verhogingen. Resultaten van een meta-analyse die gebruik maakte van gepoolde gegevens van klinische onderzoeken met pazopanib laten zien dat ALAT >3 x BLN is gemeld bij 126 van de 895 (14%) patiënten die geen statines gebruikten, in vergelijking met 11 van de 41 (27%) patiënten die gelijktijdig simvastatine gebruikten ($p = 0,038$). Volg de richtlijnen voor de dosering van pazopanib en staak simvastatine (zie rubriek 4.4) als een patiënt die gelijktijdig simvastatine gebruikt ALAT-verhogingen ontwikkelt. Daarnaast moet het gelijktijdig gebruik van pazopanib en andere statines met voorzichtigheid gebeuren, aangezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om het effect ervan op ALAT-concentraties te beoordelen. Het kan niet worden uitgesloten dat pazopanib de farmacokinetiek van andere statines beïnvloedt (bijvoorbeeld atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).

Effecten van voedsel op pazopanib

Toediening van pazopanib met een vetrijke of vetarme maaltijd resulteerde in ongeveer een verdubbeling in AUC en C_{max} . Vandaar dat pazopanib ten minste 1 uur voor of 2 uur na een maaltijd moet worden toegediend.

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen

Gelijktijdige toediening van pazopanib met esomeprazol verlaagt de biologische beschikbaarheid van pazopanib met ongeveer 40% (AUC en C_{max}) en gelijktijdige toediening van pazopanib met geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen moet worden vermeden. Indien het gelijktijdig gebruik van een protonpompremmer (PPI) medisch gezien noodzakelijk is, wordt er aanbevolen de dosering pazopanib eenmaal daags zonder voedsel 's avonds in te nemen, tegelijk met de protonpompremmer. Indien het gelijktijdig gebruik van een H2-receptorantagonist medisch gezien noodzakelijk is, moet pazopanib zonder voedsel worden ingenomen ten minste 2 uur voor of ten minste 10 uur na toediening van een H2-receptorantagonist. Pazopanib moet ten minste één uur voor of 2 uur na toediening van kortwerkende antacida worden ingenomen. De aanbevelingen voor gelijktijdige toediening van PPIs en H2-receptorantagonisten zijn gebaseerd op fysiologische afwegingen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van pazopanib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

Pazopanib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met pazopanib noodzakelijk maakt. Indien pazopanib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van pazopanib, dan moet het mogelijke risico voor de foetus worden uitgelegd aan de patiënt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis pazopanib en niet zwanger te worden tijdens de behandeling met pazopanib.

Mannelijke patiënten (met inbegrip van diegenen die een vasectomie hebben ondergaan) moeten, wanneer ze pazopanib innemen en gedurende ten minste twee weken na de laatste dosis pazopanib, een condoom gebruiken bij seksuele betrekkingen om mogelijke blootstelling van zwangere partners en vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden aan het geneesmiddel, te vermijden.

Borstvoeding

Er is niet vastgesteld of pazopanib veilig gebruikt kan worden tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend of pazopanib of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens uit dieronderzoeken over de uitscheiding van pazopanib in dierlijke moedermelk. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met pazopanib.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek duidt erop dat mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid beïnvloed kan worden door de behandeling met pazopanib (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Votrient heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Een negatief effect op dergelijke activiteiten kan niet worden voorspeld op basis van de farmacologie van pazopanib. Er moet rekening worden gehouden met de klinische conditie van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van pazopanib wanneer moet worden vastgesteld of de patiënt in staat is taken uit te voeren die beoordelingsvermogen of motorische of cognitieve vaardigheden vereisen. Patiënten moeten autorijden of machines bedienen vermijden als ze duizelig zijn of zich moe of zwak voelen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Gepoolde gegevens uit de pivotale RCC-studie (VEG105192, n=290), de extensiestudie (VEG107769, n=71), de ondersteunende fase II-studie (VEG102616, n=225) en de gerandomiseerde, open-label, parallelle groep, fase III non-inferioriteitsstudie (VEG108844, n=557) zijn geëvalueerd bij de algemene evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van pazopanib (totale n = 1149) bij personen met RCC (zie rubriek 5.1).

Gepoolde gegevens van de pivotale STS-studie (VEG110727, n = 369) en de ondersteunende fase II-studie (VEG20002, n = 142) werden geëvalueerd bij de algemene evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van pazopanib (totale veiligheid populatie n = 382) bij patiënten met STS (zie rubriek 5.1).

De belangrijkste ernstige bijwerkingen vastgesteld in de RCC- en STS-studies, waren TIA, ischemische beroerte, myocardischemie, myocard- en herseninfarct, hartdisfunctie, maagdarmp perforatie en -fistels, QT-verlenging, Torsade de Pointes en pulmonale, gastro-intestinale en cerebrale bloedingen. Alle bijwerkingen zijn gemeld bij <1% van de behandelde patiënten. Andere

belangrijke ernstige bijwerkingen die werden vastgesteld in de STS-studies omvatten veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, linkerventrikeldisfunctie en pneumothorax.

Fatale gebeurtenissen die als mogelijk gerelateerd aan het gebruik van pazopanib werden beschouwd, waren onder meer gastro-intestinale bloedingen, longbloeding/hemoptysis, abnormale leverfunctie, darmperforatie en ischemische beroerte.

De vaakst voorkomende bijwerkingen (bij ten minste 10% van de patiënten) van elke graad in de RCC- en STS-studies waren onder meer: diarree, veranderde haarkleur, hypopigmentatie van de huid, exfoliatieve huiduitslag, hypertensie, misselijkheid, hoofdpijn, vermoeidheid, anorexie, braken, dysgeusie, stomatitis, gewichtsverlies, pijn, verhoogde alanine-aminotransferase en verhoogde aspartaataminotransferase.

Bijwerkingen, van alle graden, gemeld bij RCC- en STS-patiënten of gedurende de postmarketingperiode, worden hieronder weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen, naar frequentie en ernst. Frequentiegroepen zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De categorieën zijn toegekend gebaseerd op absolute frequenties uit de klinische studiegegevens. Postmarketinggegevens over veiligheid en tolerantie van alle pazopanib klinische studies en van spontane meldingen zijn ook geëvalueerd. Binnen iedere systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen met dezelfde frequentie gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

Tabel 2 Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld in RCC-onderzoeken (n = 1149) of gedurende de postmarketingperiode

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie (alle graden)	Bijwerkingen	Alle graden n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infecties (met of zonder neutropenie) [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	Soms	Gingivitis	1 (<1%)	0	0
		Infectieuze peritonitis	1 (<1%)	0	0
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Tumorpijn	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	Trombocytopenie	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenie	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leukopenie	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Soms	Polycytemie	6 (0,03%)	1	0
	Zelden	Trombotische microangiopathie (inclusief trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom) [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie	83 (7%)	1 (<1%)	0

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Vaak	Hypofosfatemie	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Dehydratie	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Soms	Hypomagnesiëmie	10 (<1%)	0	0
	Niet bekend	Tumorlyssyndroom*	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia	30 (3%)	0	0
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Hoofdpijn	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Vaak	Duizeligheid	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Lethargie	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Paresthesie	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Perifere sensorische neuropathie	17 (1%)	0	0
	Soms	Hypo-esthesie	8 (<1%)	0	0
		TIA	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolentie	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Cerebrovasculair accident	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ischemische beroerte	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Zelden	Posterieuze reversibele encefalopathie/ reversibel posterieur leuko-encefalopathisch syndroom [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Soms	Loslaten van de retina [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Scheuren van de retina [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Wimperverkleuring	4 (<1%)	0	0
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie	6 (<1%)	0	0
		Myocard infarct	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Hartdisfunctie ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Myocardischemie	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Vaak	Opvliegers	16 (1%)	0	0
		Veneuze trombolytische gebeurtenis ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Blozen	12 (1%)	0	0
	Soms	Hypertensieve crisis	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemorragie	1 (<1%)	0	0
	Zelden	Aneurysma's en arteriële dissecties [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Dysfonie	48 (4%)	0	0
		Dyspnoe	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Haemoptysis	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Soms	Rhinorrhoea	8 (<1%)	0	0
		Longbloeding	2 (<1%)	0	0
		Pneumothorax	1 (<1%)	0	0
	Zelden	Interstitiële longziekte / pneumonitis†	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Diarree	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Nausea	386 (34%)	14 (1%)	0
		Braken	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Buikpijn ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Vaak	Stomatitis	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dyspepsie	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulentie	43 (4%)	0	0
		Abdominale distensie	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Mondulceratie	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Droge mond	27 (2%)	0	0
		Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Rectale bloeding	8 (<1%)	2 (<1%)	0
	Soms	Hematochezie	6 (<1%)	0	0
		Gastro-intestinale hemorragie	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melaena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Frequente stoelgang	3 (<1%)	0	0
		Anale hemorragie	2 (<1%)	0	0
		Colonperforatie	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Mondbloeding	2 (<1%)	0	0
		Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Enterocutane fistels	1 (<1%)	0	0
		Bloedbraken	1 (<1%)	0	0
		Hemorroidale bloeding	1 (<1%)	0	0
		Ileumperforatie	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Oesofagushemorragie	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoneale hemorragie	1 (<1%)	0	0
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Afwijkende leverfunctie	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxiciteit	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Soms	Geelzucht	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Geneesmiddel geïnduceerde leverbeschadiging	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Leverfalen†	1 (<1%)	0	1 (<1%)

Huid- en onderhuids-aandoeningen	Zeer vaak	Haarkleur-veranderingen	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Palmoplantair erythrodysesthesie syndroom	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Huiduitslag (rash)	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Vaak	Huid hypopigmentatie	52 (5%)	0	0
		Droge huid	50 (4%)	0	0
		Pruritus	29 (3%)	0	0
		Erytheem	25 (2%)	0	0
		Huiddepigmentatie	20 (2%)	0	0
		Hyperhidrose	17 (1%)	0	0
	Soms	Nagelaandoeningen	11 (<1%)	0	0
		Huidexfoliatie	10 (<1%)	0	0
		Fotosensitiviteits-reactie	7 (<1%)	0	0
		Erythemateuze rash	6 (<1%)	0	0
		Huidaandoeningen	5 (<1%)	0	0
		Vlekkerige rash	4 (<1%)	0	0
		Pruritische rash	3 (<1%)	0	0
		Vesiculaire rash	3 (<1%)	0	0
		Gegeneraliseerde pruritus	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gegeneraliseerde rash	2 (<1%)	0	0
		Papulaire rash	2 (<1%)	0	0
		Plantair erytheem	1 (<1%)	0	0
		Huidulcus†	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Arthralgie	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Myalgie	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Spierspasmen	25 (2%)	0	0
	Soms	Skeletspierpijn	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Proteïnurie	135 (12%)	32 (3%)	0
	Soms	Bloeding aan de urinewegen	1 (<1%)	0	0
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Soms	Menorragie	3 (<1%)	0	0
		Vaginale bloeding	3 (<1%)	0	0
		Metrorragie	1 (<1%)	0	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Vaak	Slijmvliesontsteking	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asthenie	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Oedeem ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Borstpijn	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Soms	Koude rillingen	4 (<1%)	0	0
		Slijmvlies-aandoening	1 (<1%)	0	0

Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogd alanine-aminotransferase	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)	
		Verhoogd aspartaat-aminotransferase	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)	
	Vaak	Gewichtsafname	96 (8%)	7 (<1%)	0	
		Verhoogd bloedbilirubine	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Verhoogd bloedcreatinine	55 (5%)	3 (<1%)	0	
		Verhoogd lipase	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)	
		Afgenomen aantal witte bloedcellen ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0	
		Toegenomen thyroïd-stimulerend hormoon in het bloed	36 (3%)	0	0	
		Toegenomen amylase	35 (3%)	7 (<1%)	0	
		Toegenomen gamma-glutamyltransferase	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)	
		Verhoogde bloeddruk	15 (1%)	2 (<1%)	0	
		Verhoogd bloedureum	12 (1%)	1 (<1%)	0	
		Abnormale leverfunctietest	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)	
		Soms	Verhoogde leverenzymen	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
			Verlaagd bloedglucose	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Verlengd QT-interval op het electrocardiogram		7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Verhoogd transaminase		7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Abnormale schildklierfunctietest		3 (<1%)	0	0	
	Verhoogde diastolische bloeddruk		2 (<1%)	0	0	
	Verhoogde systolische bloeddruk		1 (<1%)	0	0	

†Deze bijwerkingen zijn postmarketing vastgesteld bij het gebruik van pazopanib (spontane ‘case reports’ en ernstige bijwerkingen uit alle klinische studies met pazopanib).

*Behandelinggerelateerde bijwerking alleen gemeld tijdens de postmarketingperiode. De frequentie kan met beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De hieronder vermelde termen zijn gecombineerd:

^a Abdominale pijn, pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik

^b Oedeem, perifeer oedeem, oogoedeem, gelokaliseerd oedeem en gezichtsoedeem

^c Dysgeusie, ageusie en hypogeusie

^d Afgenomen aantal witte bloedcellen, afgenomen aantal neutrofielen en afgenomen aantal leukocyten

^e Afgenomen eetlust en anorexie

^f Cardiale disfunctie, linker ventrikeldisfunctie, hartfalen en restrictieve cardiomyopathie

^g Veneuze trombo-embolitische gebeurtenis, diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose

Neutropenie, trombocytopenie en het palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom zijn vaker waargenomen bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst.

Tabel 3 Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld in STS-studies (n=382) of tijdens de postmarketingperiode

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie (alle gradaties)	Bijwerkingen	Alle gradaties n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Tandvleesontsteking	4 (1%)	0	0
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)	ZeervaaK	Tumorpijn	121 (32%)	32 (8%)	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen^f	ZeervaaK	Leukopenie	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocytopenie	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenie	79 (33%)	10 (4%)	0
	Soms	Trombotische microangiopathie (inclusief trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie	18 (5%)	0	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	ZeervaaK	Afgenomen eetlust	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hypoalbuminemie ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Vaak	Dehydratie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Soms	Hypomagnesiëmie	1 (<1%)	0	0
	Niet bekend	Tumorlyssyndroom*	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid	5 (1%)	1 (<1%)	0
Zenuwstelselaandoeningen	ZeervaaK	Dysgeusie	79 (21%)	0	0
		Hoofdpijn	54 (14%)	2 (<1%)	0
		Perifere sensorische neuropathie	30 (8%)	1 (<1%)	0
	Soms	Duizeligheid	15 (4%)	0	0
		Slaperigheid	3 (<1%)	0	0
		Paresthesie	1 (<1%)	0	0
		Herseninfarct	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig gezichtsvermogen	15 (4%)	0	0
Hartaandoeningen	Vaak	Hartdisfunctie ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Linkerventrikeldisfunctie	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradycardie	4 (1%)	0	0
	Soms	Myocardinfarct	1 (<1%)	0	0
Bloedvataandoeningen	ZeervaaK	Hypertensie	152 (40%)	26 (7%)	0
	Vaak	Veneuze trombo-embolie ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Opvliegers	12 (3%)	0	0
		Blozen	4 (1%)	0	0
	Soms	Hemorragie	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Zelden	Aneurysma's en arteriële dissecties	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Dysfonie	20 (5%)	0	0

		Dyspneu	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Hoesten	12 (3%)	0	0
		Pneumothorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Hik	4 (1%)	0	0
		Longbloeding	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Soms	Orofaryngeale pijn	3 (<1%)	0	0
		Bronchiale bloeding	2 (<1%)	0	0
		Rinorroe	1 (<1%)	0	0
		Haemoptysis	1 (<1%)	0	0
	Zelden	Interstitiële longziekte / pneumonitis†	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	174 (46%)	17 (4%)	0
		Nausea	167 (44%)	8 (2%)	0
		Braken	96 (25%)	7 (2%)	0
		Buikpijn ^a	55 (14%)	4 (1%)	0
		Stomatitis	41 (11%)	1 (<1%)	0
	Vaak	Abdominale distensie	16 (4%)	2 (1%)	0
		Droge mond	14 (4%)	0	0
		Dyspepsie	12 (3%)	0	0
		Mondbloeding	5 (1%)	0	0
		Flatulentie	5 (1%)	0	0
	Soms	Anale bloeding	4 (1%)	0	0
		Gastro-intestinale bloeding	2 (<1%)	0	0
		Rectale bloeding	2 (<1%)	0	0
		Enterocutane fistel	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Maagbloeding	1 (<1%)	0	0
		Melena	2 (<1%)	0	0
		Oesofagushemorragie	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonitis	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoneale hemorragie	1 (<1%)	0	0
		Bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Ileumperforatie	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Lever- en galaandoeningen	Soms	Afwijkende leverfunctie	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Niet bekend	Leverfalen*	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Haarkleurveranderingen	93 (24%)	0	0
		Hypopigmentatie van de huid	80 (21%)	0	0
		Exfoliatieve huiduitslag	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Vaak	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Huidaandoening ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Droge huid	21 (5%)	0	0
		Hyperhydrose	18 (5%)	0	0
		Nagelaandoening	13 (3%)	0	0
		Pruritus	11 (3%)	0	0
		Erytheem	4 (1%)	0	0
	Soms	Huidulcus	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Huiduitslag	1 (<1%)	0	0
		Papulaire huiduitslag	1 (<1%)	0	0
		Fotosensitiviteitsreactie	1 (<1%)	0	0

		Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	2 (<1%)	0	0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Skeletspierpijn	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Myalgie	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Spierspasmen	8 (2%)	0	0
	Soms	Artralgie	2 (<1%)	0	0
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Proteïnurie	2 (<1%)	0	0
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Vaginale bloeding	3 (<1%)	0	0
		Menorragie	1 (<1%)	0	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Vaak	Oedeem ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Borstpijn	12 (3%)	4 (1%)	0
		Rillingen	10 (3%)	0	0
	Soms	Slijmvliesontsteking ^e	1 (<1%)	0	0
		Asthenie	1 (<1%)	0	0
Onderzoeken^h	Zeer vaak	Gewichtsafname	86 (23%)	5 (1%)	0
	Vaak	Afwijkend keel-, neus- en ooronderzoek ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Verhoogd alanine-aminotransferase	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Abnormale bloedcholesterol	6 (2%)	0	0
		Verhoogd aspartaataminotransferase	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Verhoogd gammaglutamyltransferase	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Soms	Verhoogd bloedbilirubine	2 (<1%)	0	0
		Aspartaataminotransferase	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanine-aminotransferase	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Afgenomen aantal bloedplaatjes	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Verlengd QT-interval op het electrocardiogram	2 (<1%)	1 (<1%)	0

†Behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld gedurende de postmarketingperiode (spontane meldingen en ernstige bijwerkingen uit alle klinische studies met pazopanib).

*Behandelinggerelateerde bijwerking alleen gemeld tijdens de postmarketingperiode. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

De hieronder vermelde termen zijn gecombineerd:

^a Abdominale pijn, pijn in de bovenbuik en maag-darmpijn

^b Oedeem, perifeer oedeem en oogloedeem

^c In de meeste van deze gevallen betrof het palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom

^d Veneuze trombo-embolie – omvat de begrippen diepe veneuze trombose, longembolie en trombose

^e De meeste van deze gevallen beschrijven mucositis

^f Frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaardetabellen uit VEG110727 (N=240). Deze werden minder vaak door onderzoekers gemeld als bijwerkingen dan zoals geïndiceerd door laboratoriumwaardetabellen.

^g Voorvallen van hartdisfunctie – omvatten linkerventrikeldisfunctie, hartfalen en restrictieve cardiomyopathie

^h Frequentie is gebaseerd op door onderzoekers gemelde bijwerkingen. Afwijkende laboratoriumwaarden werden minder vaak door onderzoekers gemeld dan zoals geïndiceerd door laboratoriumwaardetabellen.

Neutropenie, trombocytopenie en het palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom zijn vaker waargenomen bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel gemeld voor pazopanib bij volwassenen in de goedgekeurde indicaties op basis van gegevens van 44 pediatrische patiënten van de Fase I-studie ADVL0815 en 57 pediatrische patiënten van de Fase II-studie PZP034X2203 (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische studies zijn doseringen pazopanib tot 2000 mg onderzocht. Zowel graad 3 vermoeidheid (dosisbeperkende toxiciteit) als graad 3 hypertensie zijn waargenomen bij 1 op de 3 patiënten die dagelijkse doseringen kregen van respectievelijk 2000 mg en 1000 mg.

Er is geen specifiek antidotum voor een pazopanib-overdosering en de behandeling van een overdosering moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, andere proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EX03

Werkingsmechanisme

Pazopanib is een oraal toegediende, krachtige, op meerdere doelen werkende tyrosinekinaseremmer (TKI) van “vascular endothelial growth Factor” receptoren (VEGFR)-1, -2 en -3, uit bloedplaatjes afkomstige groeifactor (PDGFR, platelet derived growth factor)- α en - β , en stamcelfactorreceptor (c-KIT), met IC₅₀-waarden van respectievelijk 10, 30, 47, 71, 84 en 74 nM. In preklinische onderzoeken remde pazopanib, dosisafhankelijk, de ligand-geïnduceerde auto-fosforylering van VEGFR-2, c-Kit en PDGFR- β receptoren in cellen. *In vivo* remde pazopanib VEGF-geïnduceerde VEGFR-2 fosforylering in muizenlongen, angiogenese in verschillende dierenmodellen en de groei van multipole humane tumorxenograften bij muizen.

Farmacogenomica

In een farmacogenetische meta-analyse van gegevens uit 31 klinische studies waarin pazopanib ofwel als monotherapie ofwel in combinatie met andere middelen werd toegediend, kwam een ALAT-waarde >5 x BLN (NCI CTC Graad 3) voor bij 19% van de HLA-B*57:01 alleldragers en bij 10% van de niet-dragers. In deze dataset waren 133/2235 (6%) van de patiënten drager van het HLA-B*57:01 allel (zie rubriek 4.4).

Klinische studies

Niercelcarcinoom (RCC)

De veiligheid en werkzaamheid van pazopanib bij niercelcarcinoom (RCC) zijn onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenterstudie. Patiënten (n=435) met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom werden gerandomiseerd en kregen eenmaal daags 800 mg pazopanib of placebo. Het primaire doel van de studie was om de beide behandelarmen

te evalueren en te vergelijken op progressievrije overleving (progression free survival, PFS). Het belangrijkste secundaire eindpunt was de totale overleving (overall survival, OS). De andere doelen waren evaluatie van de totale responsrate en de responsduur.

Van de in totaal 435 patiënten die aan deze studie deelnamen, waren 233 patiënten niet eerder behandeld en waren 202 patiënten tweedelijnspatiënten die één eerdere behandeling gebaseerd op IL-2 of INF α hadden gehad. De performancestatus (ECOG) tussen de pazopanib- en de placebogroepen was vergelijkbaar (ECOG 0: 42% vs. 41%, ECOG 1: 58% vs. 59%). De meerderheid van de patiënten had ofwel gunstige (39%) of gemiddelde (54%) MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer prognosefactoren. Alle patiënten hadden een heldercellige of een voornamelijk heldercellige histologie. Bij ongeveer de helft van de patiënten waren 3 of meer organen aangetast door hun ziekte en de meeste patiënten hadden in de longen (74%), en/of de lymfeklieren (54%) metastasen door de ziekte bij baseline.

Een vergelijkbaar gedeelte van de patiënten in elke behandelgroep was niet eerder behandeld en met cytokine voorbehandeld (respectievelijk 53% en 47% in de pazopanib-behandelgroep en respectievelijk 54% en 46% in de placebogroep). In de met cytokine voorbehandelde subgroep had de meerderheid (75%) een behandeling met interferon gehad.

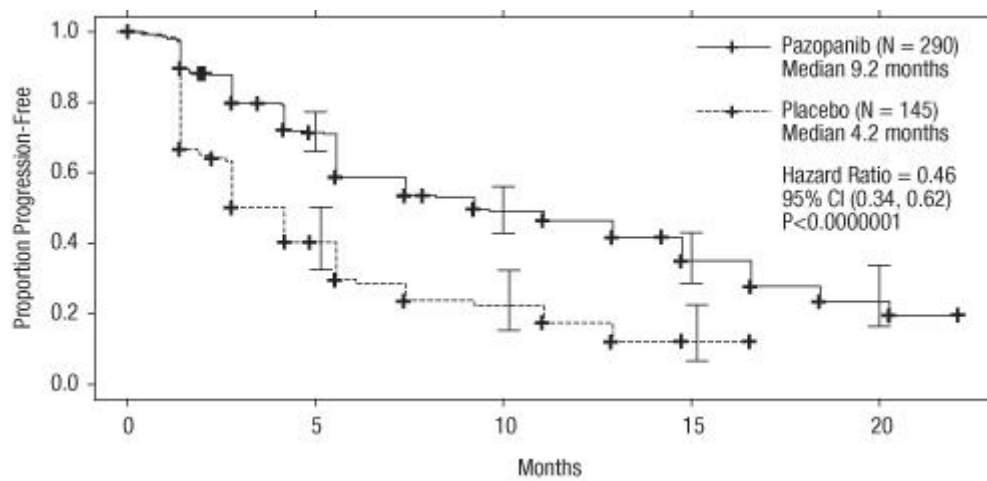
Vergelijkbare patiëntenaantallen in elke behandelgroep hadden eerder nefrectomie (respectievelijk 89% in de pazopanib- en 88% in de placebogroep) en/of radiotherapie (respectievelijk 22% in de pazopanib- en 15% in de placebogroep) ondergaan.

De primaire analyse van het primaire eindpunt PFS is gebaseerd op ziekte-evaluatie via een onafhankelijke radiologische controle van de gehele studiestudiepopulatie (zowel onbehandelde als met cytokine voorbehandelde patiënten).

Tabel 4 Totale werkzaamheidsresultaten in RCC via een onafhankelijke controle (VEG105192)

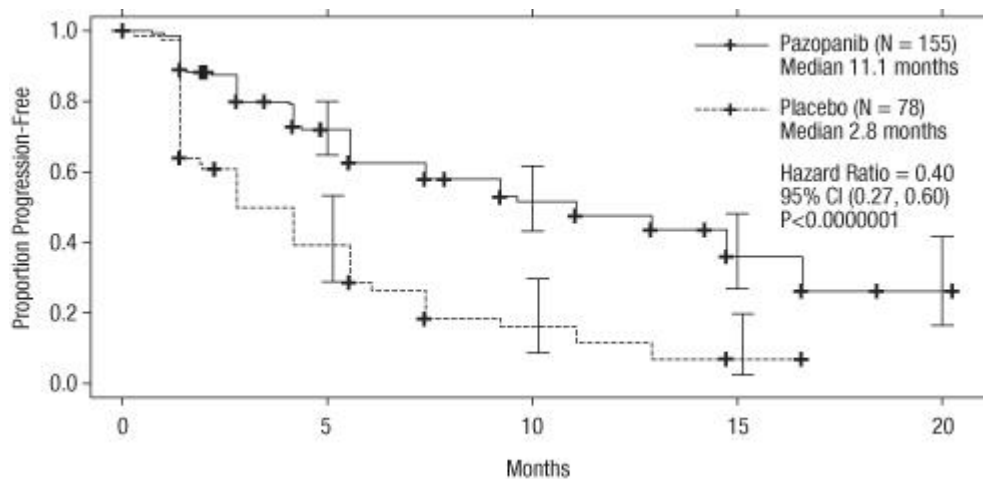
Eindpunten/Studiepopulatie	pazopanib	Placebo	HR (95% BI)	p-waarde (eenzijdig)
PFS				
Algehele* ITT	n=290	n=145		
mediaan (maanden)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
responsrate	n=290	n=145		
% (95% BI)	30 (25,1;35,6)	3 (0,5; 6,4)	—	<0,001
HR = hazard ratio; ITT = intent to treat (intentie tot behandelen); PFS = progression-free survival (progressievrije overleving) * - niet eerder behandelde en met cytokine voorbehandelde populaties				

Figuur 1 Kaplan-Meier curve voor progressievrije overleving (onafhankelijke beoordeling) voor de totale populatie (niet eerder behandelde en met cytokine voorbehandelde populaties) (VEG105192)



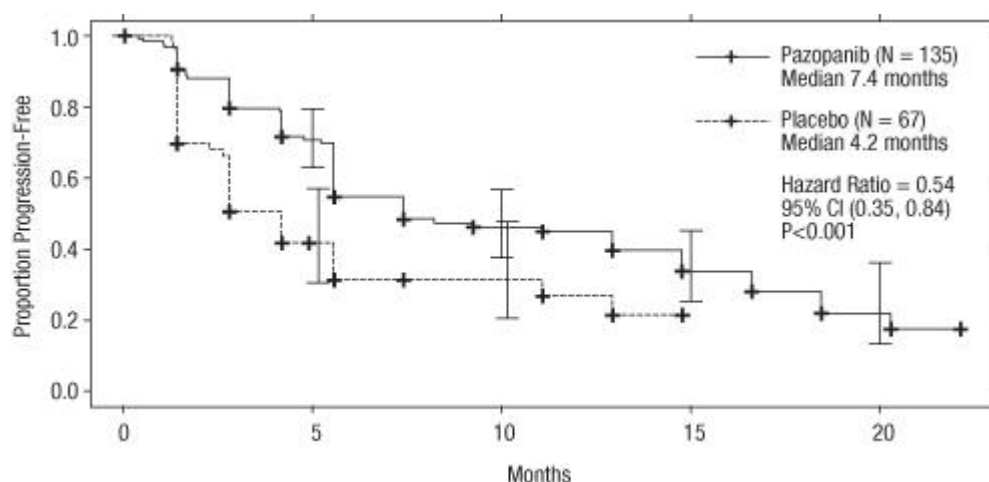
x-as: maanden, y-as: aandeel progressievrij, pazopanib (n = 290) mediaan 9,2 maanden; placebo (n = 145) mediaan 4,2 maanden; Hazard Ratio = 0,46; 95% BI (0,34; 0,62), p < 0,0000001

Figuur 2 Kaplan-Meier curve voor progressievrije overleving (onafhankelijke beoordeling) voor de niet eerder behandelde populatie (VEG105192)



x-as: maanden, y-as: aandeel progressievrij, pazopanib (n = 155) mediaan 11,1 maanden; placebo (n = 78) mediaan 2,8 maanden; Hazard Ratio = 0,40; 95% BI (0,27; 0,60), p < 0,0000001

Figuur 3 Kaplan-Meier curve voor progressievrije overleving (onafhankelijke beoordeling) voor de met cytokine voorbehandelde populatie (VEG105192)



x-as: maanden, y-as: aandeel progressievrij, pazopanib (n = 135) mediaan 7,4 maanden; placebo (n = 67) mediaan 4,2 maanden; Hazard Ratio = 0,54; 95% BI (0,35; 0,84), p <0,001

Voor patiënten die op de behandeling reageerden, bedroeg de mediane tijd tot respons 11,9 weken en bedroeg de mediane responsduur 58,7 weken volgens onafhankelijke controle (VEG105192).

De gegevens over de mediane totale overleving (OS) van de in het protocol gespecificeerde uiteindelijke overlevingsanalyse waren 22,9 maanden en 20,5 maanden [HR = 0,91 (95% BI: 0,71-1,16; p = 0,224)] bij patiënten die gerandomiseerd werden naar respectievelijk de pazopanib- en placebogroep. De OS-resultaten zijn mogelijk vertekend, omdat 54% van de patiënten in de verlengingsfase van deze studie na ziekteprogressie ook pazopanib kregen. Zesenzestig procent van de patiënten die placebo kregen werden na de studie verder behandeld in vergelijking met 30% van de patiënten die pazopanib kregen.

Er zijn geen statistische verschillen waargenomen tussen de behandelgroepen voor algehele kwaliteit van leven van de EORTC QLQ-C30 en de EuroQoL EQ-5D.

In een fase II-studie bij 225 patiënten met lokaal terugkerende of gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom bedroeg de objectieve responsrate 35% en de mediane responsduur 68 weken (onafhankelijke beoordeling). De mediane PFS bedroeg 11,9 maanden.

De veiligheid, werkzaamheid en kwaliteit van leven van pazopanib versus sunitinib zijn geëvalueerd in een gerandomiseerde, open-label, parallelle groep, fase III non-inferioriteitsstudie (VEG108844).

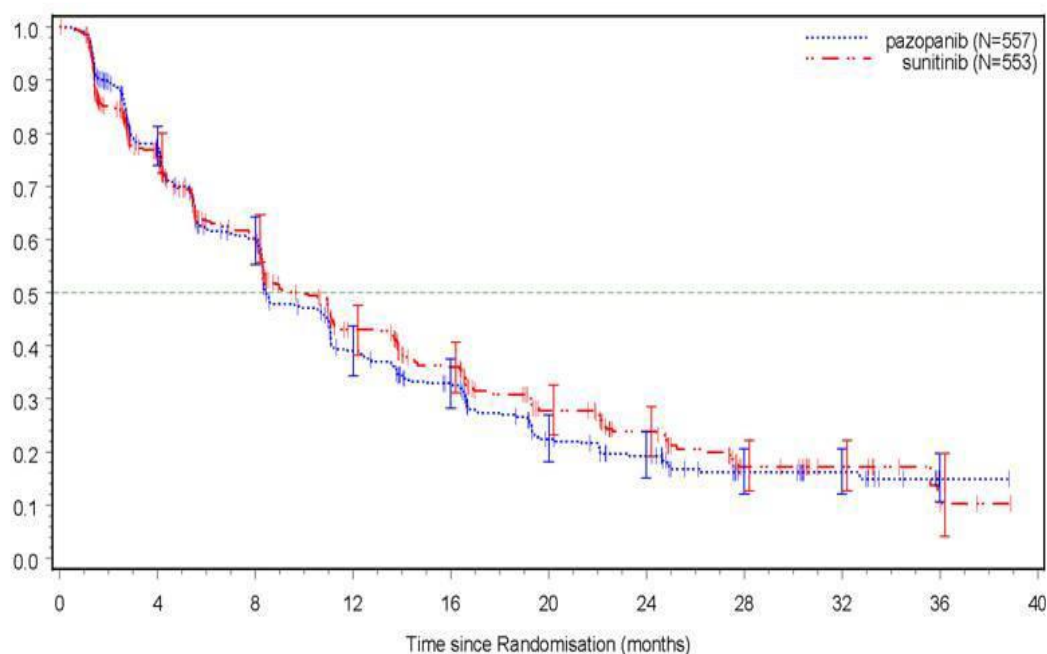
In VEG108844 werden patiënten (N=1.110) met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom, die niet eerder systemische therapie hadden gekregen, gerandomiseerd naar óf pazopanib 800 mg eenmaal daags continu óf sunitinib 50 mg eenmaal daags in 6-weekse doseringscycli, waarbij 4 weken met behandeling werden gevolgd door 2 weken zonder behandeling.

Het primaire doel van deze studie was PFS te evalueren bij patiënten behandeld met pazopanib en te vergelijken met patiënten behandeld met sunitinib. Demografische kenmerken waren vergelijkbaar tussen beide behandelingsarmen. Kenmerken van de ziekte bij initiële diagnose en bij screening werden uitgebalanceerd over beide behandelingsarmen, waarbij de meerderheid van de patiënten een heldercellige histologie en ziektestadium IV had.

VEG108844 heeft zijn primaire eindpunt, PFS, bereikt en heeft aangetoond dat pazopanib niet inferieur is aan sunitinib, aangezien de bovengrens van het 95% BI voor de hazard ratio minder was dan de in het protocol gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van 1,25. De totale werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in tabel 5.

Tabel 5 Totale werkzaamheidsresultaten (VEG108844)

Eindpunt	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95% BI)
PFS			
Totaal			
Mediaan (maanden) (95% BI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Totale Overleving			
Mediaan (maanden) (95% BI)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
HR = hazard ratio; PFS = progression-free survival (progressievrije overleving); ^a P-waarde = 0,245 (2-zijdig)			

Figuur 4 Kaplan-Meier curve voor progressievrije overleving (onafhankelijke beoordeling) voor de totale populatie (VEG108844)

Subgroepanalyses van PFS zijn uitgevoerd voor 20 demografische en voorspellende factoren.

Het 95% betrouwbaarheidsinterval voor alle subgroepen bevat een hazard ratio van 1.

In de 3 kleinste van deze 20 subgroepen was de puntschatting van de hazard ratio groter dan 1,25; d.w.z. bij patiënten zonder eerdere nefrectomie [n = 186; HR = 1,403; 95% BI (0,955; 2,061)], baseline LDH >>1,5 x BLN [n = 68; HR = 1,72; 95% BI (0,943; 3,139)] en MSKCC: laag risico [n = 119; HR = 1,472; 95% BI (0,937; 2,313)].

Wekedelensarcoom (STS)

De werkzaamheid en veiligheid van pazopanib bij wekedelensarcoom (STS) werden beoordeeld in een pivotale gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenter fase III-studie (VEG110727). In totaal werden 369 patiënten met gevorderd STS gerandomiseerd en zij kregen eenmaal daags 800 mg pazopanib of placebo. Belangrijk was dat alleen patiënten met selectieve histologische subtypes van STS in de studie werden toegelaten; daarom kan worden gesteld dat de werkzaamheid en veiligheid van pazopanib alleen zijn vastgesteld voor deze subgroepen met STS. Behandeling met pazopanib moet dan ook worden beperkt tot deze subtypes.

De volgende tumorsoorten kwamen in aanmerking voor inclusie: fibroblastaire tumoren (fibrosarcoom van het volwassen type, myxofibrosarcoom, scleroserend epithelioïd fibrosarcoom, maligne solitaire fibreuze tumoren), zogenoemde fibrohistiocyttaire tumoren (pleomorf maligne fibreus histiocytroom [MFH], reuscel-MFH, inflammatoir MFH), leiomyosarcoom, maligne glomustumoren, tumoren in de skeletspieren (pleomorf en alveolair rhabdomyosarcoom), vasculaire tumoren (epithelioïd hemangio-endothelioom, angiosarcoom), tumoren met onzekere differentiatie (synoviaal, epithelioïd, alveolair wekedelensarcoom, heldercellig, desmoplastisch klein rondcellig, extrarenaal rabdoïd, maligne mesenchymoom, PECoom, intimasarcoom), maligne perifere zenuwschachtumoren, niet-gedifferentieerde wekedelensarcomen niet anders gespecificeerd (NOS) en andere soorten sarcomen (niet vermeld als niet in aanmerking komend voor inclusie).

De volgende tumorsoorten kwamen niet in aanmerking voor inclusie: liposarcoom (alle subsoorten), alle rhabdomyosarcomen die niet alveolair of pleomorf waren, chondrosarcoom, osteosarcoom, Ewingtumoren/primitieve neuro-ectodermale tumoren (PNET), GIST, dermatofibrosarcoom protuberans, inflammatoir myofibroblastachtig sarcoom, maligne mesothelioom en gemengde mesodermale tumoren van de uterus. Van belang is dat patiënten met liposarcoom uitgesloten waren van de pivotale fase III-studie, omdat de werkzaamheid (PFS bij week 12) die werd waargenomen bij de pazopanib-groep in de voorafgaande fase II-studie (VEG20002) niet de noodzakelijke waarde haalde om verdere klinische studies te rechtvaardigen.

Andere belangrijke inclusiecriteria van de VEG110727-studie waren: histologisch bewijs van hoge of intermediaire graad maligne STS en ziekteprogressie binnen 6 maanden na behandeling voor metastatische ziekte, of opnieuw optreden binnen 12 maanden na (neo-)adjuvante behandeling.

Achtennegentig procent (98%) van de patiënten kreeg vooraf doxorubicine, 70% kreeg vooraf ifosfamide en 65% van de patiënten had voorafgaand aan deelname aan de studie minstens drie of meer chemotherapeutische agentia gekregen.

Patiënten werden gestratificeerd op basis van de factoren van WHO prestatiestatus (WHO PS) (0 of 1) bij baseline en het aantal lijnen van eerdere systemische therapie voor gevorderde ziekte (0 of 1 vs. 2+). In elke behandelgroep was er een iets hoger percentage patiënten met 2+ lijnen van eerdere systemische therapie voor gevorderde ziekte (respectievelijk 58% en 55% voor de behandelgroepen met placebo en pazopanib) vergeleken met 0 of 1 lijn van eerdere systemische therapie (respectievelijk 42% en 45% voor behandelarmen met placebo en pazopanib). De mediane duur van de follow-up van de patiënten (gedefinieerd als datum van randomisatie tot datum laatste contact of overlijden) was vergelijkbaar voor beide behandelgroepen (9,36 maanden voor placebo [spreiding 0,69 tot 23,0 maanden] en 10,04 maanden voor pazopanib [spreiding 0,2 tot 24,3 maanden]).

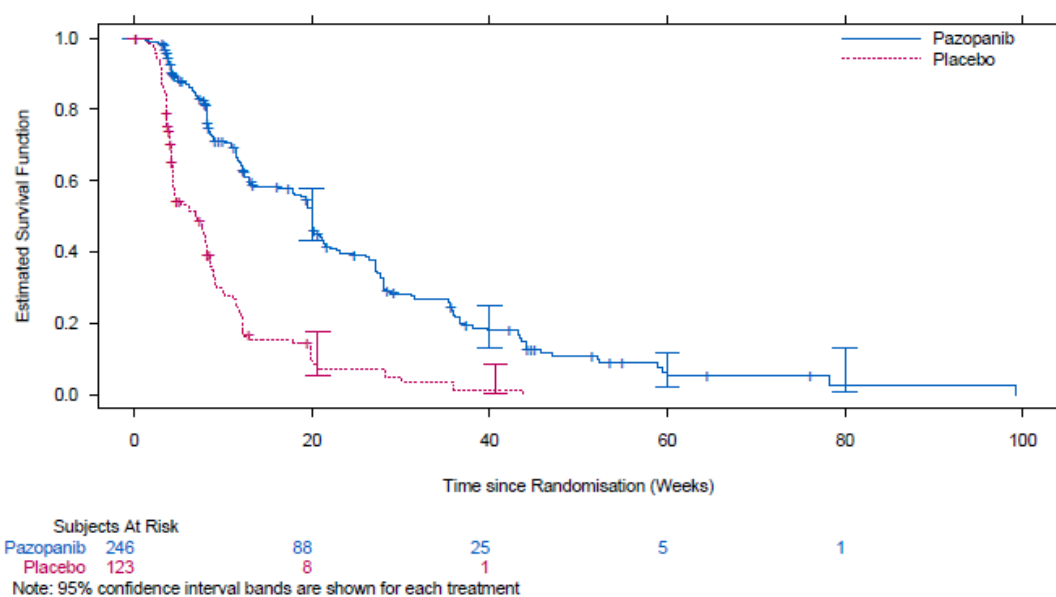
Het primaire doel van de studie was de progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door onafhankelijke radiologische beoordeling; de secundaire eindpunten omvatten totale overleving (OS), totaal responspercentage en responsduur.

Tabel 6 Totale werkzaamheidsresultaten bij STS na onafhankelijke beoordeling (VEG110727)

Eindpunten / studiepopulatie	Pazopanib	Placebo	HR (95% BI)	P-waarde (tweezijdig)
PFS				
Algehele ITT Mediaan (weken)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	<0,001
Leiomyosarcoom Mediaan (weken)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	<0,001
Subgroepen synoviaal sarcoom Mediaan (weken)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Subgroepen ‘Overige STS’ Mediaan (weken)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	<0,001
OS				
Algehele ITT Mediaan (maanden)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256
Leiomyosarcoma* Mediaan (maanden)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Subgroepen synoviaal sarcoom* Mediaan (maanden)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Subgroepen ‘Overige STS’* Mediaan (maanden)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Responspercentage (CR+PR) % (95% BI)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Responsduur Mediaan (weken) (95% BI)	38,9 (16,7; 40,0)			
HR = hazard ratio; ITT = intent to treat (intentie tot behandelen); PFS = progression-free survival (progressievrije overleving); CR = complete response; PR = partial response. OS = overall survival (Totale overleving) * Totale overleving voor de respectieve histologische subgroepen van STS (leiomyosarcoom, synoviaal sarcoom en “Overige” STS) moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege het geringe aantal patiënten en de brede betrouwbaarheidsintervallen				

Een vergelijkbare verbetering in PFS op basis van beoordelingen door onderzoekers werd waargenomen in de pazopanibgroep in vergelijking met de placebogroep (in de totale ITT-groep HR: 0,39; 95% BI, 0,30 tot 0,52; p <0,001).

Figuur 5 Kaplan-Meier-curve voor progressievrije overleving bij STS na onafhankelijke beoordeling voor de totale populatie (VEG110727)



Er werd geen significant verschil in OS waargenomen tussen de twee behandelingsarmen bij de laatste OS-analyse die werd uitgevoerd nadat 76% (280/369) van de gebeurtenissen was opgetreden (HR 0,87; 95% BI 0,67; 1,12 $p = 0,256$).

Pediatrische patiënten

Een Fase I-onderzoek (ADVL0815) met pazopanib werd uitgevoerd bij 44 pediatrische patiënten met verschillende terugkerende of refractaire solide tumoren. Het primaire doel was om de maximaal getolereerde dosering (MTD, maximally tolerated dose), het veiligheidsprofiel en de farmacokinetische eigenschappen van pazopanib bij kinderen te onderzoeken. De mediane blootstellingsduur in deze studie was 3 maanden (1-23 maanden).

Een Fase II-onderzoek (PZP034X2203) met pazopanib werd uitgevoerd bij 57 pediatrische patiënten met refractaire solide tumoren met inbegrip van rhabdomyosarcoom (N=12), niet-rhabdomyosarcoom wekedelensarcoom (N=11), Ewing sarcoom/pPNET (N=10), osteosarcoom (N=10), neuroblastoom (N=8) en hepatoblastoom (N=6). Het onderzoek was een single-agent, niet-gecontroleerde, open-labelonderzoek om de therapeutische activiteit van pazopanib te bepalen bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot <18 jaar. Pazopanib werd dagelijks toegediend als een tablet met een dosis van 450 mg/m² of als een orale suspensie met een dosis van 225 mg/m². De maximaal toegestane dagelijkse dosis was 800 mg voor de tablet en 400 mg voor de orale suspensie. De mediane blootstellingsduur was 1,8 maanden (1 dag-29 maanden).

De resultaten van deze studie lieten geen betekenisvolle antitumoractiviteit zien bij de respectievelijke pediatrische patiënten. Pazopanib wordt daarom niet aanbevolen voor de behandeling van deze tumoren bij pediatriche patiënten (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

Het Europees Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Votrient in alle subgroepen van pediatriche patiënten bij de behandeling van nier- en nierbekkencarcinoom (uitgezonderd nefroblastoom, nefroblastomatoze, helderecelsarcoom, mesoblastair nefroom, niermergcarcinoom en rabdoïde tumor van de nier) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een enkele 800 mg dosis pazopanib bij patiënten met solide tumoren werd een maximale plasmaconcentratie ($C_{\max}$) van ongeveer 19 ± 13 µg/ml bereikt na mediaan 3,5 uur (variërend van 1,0-11,9 uur) en werd een $AUC_{0-\infty}$ van ongeveer 650 ± 500 µg.u/ml bereikt. Een dagelijkse dosering resulteert in 1,23- tot 4-voudige toename van de AUC_{0-T} .

Er was geen consistente toename in de AUC of de $C_{\max}$ bij pazopanibdoseringen hoger dan 800 mg.

De systemische blootstelling aan pazopanib is verhoogd indien het in combinatie met voedsel wordt toegediend. Toediening van pazopanib met een vetrijke of vetarme maaltijd resulteerde in ongeveer een verdubbeling in AUC en $C_{\max}$. Vandaar dat pazopanib moet worden toegediend ten minste twee uur na een maaltijd of ten minste één uur voor een maaltijd (zie rubriek 4.2).

Na toediening van een fijngemaakte 400 mg tablet pazopanib was de $AUC_{(0-72)}$ verhoogd met 46% en de $C_{\max}$ met ongeveer het dubbele en was de $t_{\max}$ met ongeveer 2 uur afgenomen vergeleken met de waarde na toediening van de intacte tablet. Deze resultaten duiden erop dat de biobeschikbaarheid en de opnamesnelheid na orale inname van de pazopanib toegenomen zijn na inname van de fijngemaakte tablet vergeleken met de toediening van de intacte tablet (zie rubriek 4.2).

Distributie

De *in vivo* binding van pazopanib aan menselijke plasma-eiwitten was groter dan 99% en er trad bij een doseringsbereik van 10-100 µg/ml geen concentratie-afhankelijkheid op. *In vitro* onderzoeken suggereren dat pazopanib een substraat is voor P-gp (P-glyco-eiwit) en BCRP (breast cancer resistant protein, borstkankerresistent eiwit).

Biotransformatie

Resultaten uit *in vitro* studies tonen aan dat het pazopanib metabolisme voornamelijk wordt gemedieerd door CYP3A4, met minder belangrijke bijdragen door CYP1A2 en CYP2C8. De vier belangrijkste pazopanib metabolieten zijn verantwoordelijk voor slechts 6% van de blootstelling in plasma. Eén van deze metabolieten remt de proliferatie van door VEGF gestimuleerde menselijke navelstrengader endotheelcellen met een potentie vergelijkbaar met pazopanib, de andere zijn tien tot twintig keer minder actief. Vandaar dat de pazopanib activiteit voornamelijk afhankelijk is van de blootstelling aan niet-gemetaboliseerd pazopanib.

Eliminatie

Pazopanib wordt langzaam uitgescheiden met een gemiddelde halfwaardetijd van 30,9 uur na toediening van de aanbevolen dosis van 800 mg. Uitscheiding vindt voornamelijk plaats via de feces, terwijl <4% van de toegediende dosis renaal wordt uitgescheiden.

Bijzondere populaties

Verminderde nierfunctie

Resultaten wijzen erop dat minder dan 4% van een oraal toegediende dosis pazopanib wordt uitgescheiden via de urine als pazopanib en metabolieten. De resultaten uit een populatie farmacokinetiekmodel (gegevens van patiënten met baseline CLCR-waarden variërend van 30,8 ml/min tot 150 ml/min) toonden aan dat het niet aannemelijk is dat een verminderde nierfunctie een klinisch relevant effect heeft op de pazopanib farmacokinetiek. Vandaar dat geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een creatinineklaring boven 30 ml/min. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min, aangezien er geen ervaring is met pazopanib bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Licht

De mediane steady-state pazopanib $C_{\max}$ en $AUC_{(0-24)}$ bij patiënten met lichte afwijkingen in de leverparameters (gedefinieerd als normaal bilirubine en elke mate van ALAT-verhoging of als een verhoging van de bilirubine tot maximaal 1,5 x BLN, ongeacht de ALAT-waarde) na toediening van eenmaal daags 800 mg zijn vergelijkbaar met de mediaan bij patiënten met een normale leverfunctie (zie tabel 7). De aanbevolen dosering is eenmaal daags 800 mg pazopanib bij patiënten met lichte afwijkingen in de bepalingen van serumspiegels van leverenzymen (zie rubriek 4.2).

Matig

De maximaal getolereerde dosering (MTD, maximally tolerated dose) pazopanib bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (gedefinieerd als een verhoging van de bilirubine >1,5 tot 3 x BLN, ongeacht de ALAT-waarden) bedroeg eenmaal daags 200 mg. Na toediening van eenmaal daags 200 mg pazopanib bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie bedroegen de mediaan steady-state $C_{\max}$ - en $AUC_{(0-24)}$ - waarden respectievelijk ongeveer 44% en 39% van de overeenkomstige mediaanwaarden na toediening van eenmaal daags 800 mg bij patiënten met een normale leverfunctie (zie tabel 7). Gebaseerd op veiligheids- en verdraagbaarheidsgegevens moet de dosering pazopanib worden verminderd tot 200 mg eenmaal daags bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Ernstig

Na toediening van eenmaal daags 200 mg pazopanib bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie bedroegen de mediane steady state $C_{\max}$ - en $AUC_{(0-24)}$ -waarden ongeveer 18% en 15% van de overeenkomstige mediaanwaarden na toediening van eenmaal daags 800 mg bij patiënten met een normale leverfunctie. Gebaseerd op de verminderde blootstelling en de beperkte leverreserve wordt pazopanib niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfalen (gedefinieerd als totaal bilirubine >3 x BLN ongeacht de ALAT-waarde) (zie rubriek 4.2).

Tabel 7 Mediane steady-state farmacokinetiek van pazopanib gemeten bij patiënten met verminderde leverfunctie

Groep	Onderzochte dosering	$C_{\max}$ (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x u/ml)	Aanbevolen dosering
Normale leverfunctie	800 mg ED	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1.482)	800 mg ED
Licht verminderde leverfunctie	800 mg ED	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2.034,4)	800 mg ED
Matig verminderde leverfunctie	200 mg ED	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg ED
Ernstig verminderde leverfunctie	200 mg ED	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	niet aanbevolen
ED – eenmaal daags				

Paediatrische patiënten

Bij toediening van 225 mg/m² (als een orale suspensie) bij pediatrische patiënten, waren de farmacokinetische parameters ($C_{\max}$, $T_{\max}$ en AUC) vergelijkbaar met de eerder gemelde farmacokinetische parameters bij volwassen patiënten die werden behandeld met 800 mg pazopanib. De resultaten toonden geen duidelijk verschil aan in de klaring van pazopanib, genormaliseerd naar lichaamsoppervlakte, tussen kinderen en volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van pazopanib is onderzocht bij muizen, ratten, konijnen en apen. In studies met herhaalde toediening bij knaagdieren lijken effecten die optreden in een verscheidenheid aan weefsels (botten, tanden, nagelbed, voortplantingsorganen, hematologische weefsels, nieren en pancreas) gerelateerd aan de farmacologie van VEGFR-remming en/of verstoring van de VEGF-signaleringspaden. De meeste effecten treden op bij plasmablootstellingsniveau beneden het niveau dat was waargenomen in de kliniek. Andere effecten die zijn waargenomen zijn onder meer gewichtsverlies, diarree en/of morbiditeit, die ofwel secundair waren aan lokale maagdarmschade veroorzaakt door hoge lokale blootstelling van het slijmvlies aan het geneesmiddel (apen) ofwel farmacologische effecten (knaagdieren) waren. Proliferatieve leverschade (eosinofiele foci en adenomen) is waargenomen bij vrouwelijke muizen bij een blootstelling die 2,5 maal hoger was dan de menselijke blootstelling, gebaseerd op AUC.

In juveniele toxiciteitsstudies waarin ratten, voordat ze gespeend werden, vanaf dag 9 postpartum tot en met dag 14 postpartum het middel toegediend kregen, veroorzaakte pazopanib mortaliteiten en afwijkende orgaangroei/ontwikkeling voor nier, long, lever en hart, bij een dosis van circa 0,1 keer de klinische blootstelling op basis van de AUC bij de volwassen mens. Wanneer ratten, nadat ze gespeend waren, vanaf 21 dagen postpartum tot dag 62 postpartum het middel toegediend kregen, waren de toxicologische bevindingen vergelijkbaar met die bij volwassen ratten bij vergelijkbare blootstellingen. Menselijke pediatrische patiënten vertonen een verhoogd risico voor effecten op bot en gebit in vergelijking met volwassenen, aangezien deze veranderingen, inclusief groeiremming (verkorte ledematen), fragiele botten en hermodellering van gebitselementen aanwezig waren in juveniele ratten bij ≥ 10 mg/kg/dag (gelijk aan circa 0,1-0,2 maal de klinische blootstelling op basis van de AUC bij volwassen mensen) (zie rubriek 4.4).

Voorplantings-, vruchtbaarheids- en teratogene effecten

Er is aangetoond dat pazopanib embryotoxisch en teratogeen is als het werd toegediend aan ratten en konijnen bij blootstelling die meer dan 300 maal lager was dan de menselijke blootstelling (gebaseerd op AUC). De effecten waren onder meer verminderde vrouwelijke vruchtbaarheid, toegenomen pre- en postimplantatieverlies, vroege resorptie, embryoletaliteit, verminderd foetaal lichaamsgewicht en cardiovasculaire malformatie. Een afgenomen aantal corpora lutea, een toegenomen aantal cysten en ovariumatrofie zijn eveneens gemeld bij knaagdieren. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke ratten was er geen effect op paring of vruchtbaarheid, maar er werd wel afgenomen testiculaire en epididymaal gewicht gemeld met een afname in spermaproductieaantallen, spermamotiliteit en epididymale en testiculaire spermaconcentraties bij een blootstelling van 0,3 maal de menselijke blootstelling gebaseerd op AUC.

Genotoxiciteit

Pazopanib veroorzaakte geen genetische schade toen het werd getest in genotoxiciteitsanalyses (Ames analyse, menselijke perifere lymfocytenchromosomen afwijkingsanalyses en *in vivo* micronucleus bij ratten). Een synthetische intermediair in de productie van pazopanib, die ook in lage aantallen aanwezig is in het gerede geneesmiddel, bleek niet mutageen in de Ames analyse, maar wel genotoxisch in de muizenlymfoomanalyse en *in vivo* muizen micronucleusanalyse.

Carcinogeniteit

In twee jaar durende carcinogeniteitsstudies met pazopanib werden verhoogde aantallen leveradenomen waargenomen bij muizen en werden adenocarcinomen waargenomen in het duodenum bij ratten. Op basis van de knaagdierspecifieke pathogenese en de mechanismen voor deze bevindingen wordt niet aangenomen dat deze een verhoogd carcinogeen risico vertegenwoordigen voor patiënten die pazopanib innemen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

magnesiumstearaat
microkristallijn cellulose
povidon (K30)
natriumzetmeelglycolaat

Filmomhulling

hypromellose
rood ijzeroxide (E172)
macrogol 400
polysorbaat 80
titaandioxide (E171)

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

magnesiumstearaat
microkristallijn cellulose
povidon (K30)
natriumzetmeelglycolaat

Filmomhulling

hypromellose
macrogol 400
polysorbaat 80
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Polyethyleen flessen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige polypropyleen deksel bevatten 30 of 90 tabletten.

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

Polyethyleen flessen met hoge dichtheid (HDPE) met een kindveilige polypropyleen deksel bevatten 30 of 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

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

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

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

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 juni 2010
Datum van laatste verlenging: 08 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – 200 mg filmomhulde tabletten****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten
pazopanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg pazopanib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

votrient 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE FLES – 200 mg filmomhulde tabletten

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten
pazopanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg pazopanib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/628/001

30 filmomhulde tabletten

EU/1/10/628/002

90 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – 400 mg filmomhulde tabletten****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten
pazopanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg pazopanib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

votrient 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET VAN DE FLES – 400 mg filmomhulde tabletten****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten
pazopanib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg pazopanib (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/628/003

EU/1/10/628/004

30 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

pazopanib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Votrient en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Votrient en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Votrient is een type geneesmiddel genaamd een *proteïnekinaseremmer*. Het werkt doordat het voorkomt dat eiwitten actief worden die bijdragen aan de groei en de verspreiding van kankercellen.

Votrient wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- gevorderde of naar andere organen uitgezaaide nierkanker.
- bepaalde vormen van wekedelensarcoom, wat een vorm van kanker is die de ondersteunende weefsels van het lichaam treft. Deze vorm kan zich voordoen in spieren, bloedvaten, vetweefsel of andere weefsels die de organen steunen, omgeven en beschermen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem contact op met uw arts als u denkt dat dit voor u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een **hartaandoening** heeft.
- als u een **leveraandoening** heeft.
- als u last heeft gehad van **hartfalen of een hartaanval** heeft gehad.
- als u eerder last heeft gehad van een **klaplong**.
- als u problemen heeft met **bloedingen, bloedstolsels of een vernauwing van de bloedvaten**.
- als u **maag- of darmproblemen** heeft gehad, zoals een *perforatie* (gaatje) of *fistels* (afwijkend gevormde verbindingen tussen delen van de darm).
- als u **schildklierproblemen** heeft.

- als u **nierproblemen** heeft.
- als u een **vergroting en verzwakking van een bloedvatwand** (aneurysma) of een **scheur in een bloedvatwand** (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.

Vertel het uw arts als een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing is. Uw arts zal beslissen of Votrient geschikt is voor u. Het kan nodig zijn om **extra tests** uit te voeren om te controleren of uw nieren, hart en lever goed werken.

Hoge bloeddruk en Votrient

Votrient kan uw bloeddruk verhogen. Uw bloeddruk zal worden gecontroleerd voordat u Votrient gebruikt en tijdens het gebruik. Indien u een hoge bloeddruk heeft, zult u behandeld worden met geneesmiddelen om de bloeddruk te verlagen.

- **Vertel het uw arts** als u een hoge bloeddruk heeft.

Als u een operatie moet ondergaan

Uw arts zal ten minste 7 dagen voor de operatie stoppen met de behandeling met Votrient, omdat het van invloed kan zijn op de wondheling. Uw behandeling zal opnieuw worden gestart als de wond voldoende geheeld is.

Aandoeningen waar u op moet letten

Votrient kan sommige aandoeningen verergeren of ernstige bijwerkingen veroorzaken. U moet bedacht zijn op sommige verschijnselen tijdens het gebruik van Votrient om het risico op problemen te verkleinen. Zie **rubriek 4**.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Votrient wordt niet aanbevolen voor personen jonger dan 18 jaar. Het is nog niet bekend hoe goed het werkt bij deze leeftijdsgroep. Bovendien mag het middel uit veiligheidsoverwegingen niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Votrient nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft of voor kruidengeneesmiddelen.

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op hoe Votrient werkt of de kans op bijwerkingen vergroten. Votrient kan ook van invloed zijn op hoe sommige andere geneesmiddelen werken. Dit zijn onder meer:

- claritromycine, ketoconazol, itraconazol, rifampicine, telitromycine, voriconazol (gebruikt om **infecties te behandelen**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (gebruikt om **HIV te behandelen**).
- nefazodon (gebruikt om **depressie te behandelen**).
- simvastatine en mogelijk andere statines (die worden gebruikt voor de **behandeling van een hoog cholesterolgehalte**).
- geneesmiddelen die het **maagzuur verminderen**. Het soort geneesmiddel dat u gebruikt om uw maagzuur te verminderen (bijvoorbeeld protonpompremmers, H₂-antagonisten of antacida) kan meebepalen hoe u Votrient moet innemen. Vraag uw arts of verpleegkundige om advies.

Vertel het uw arts of apotheker als u een van deze middelen gebruikt.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Gebruik Votrient niet samen met voedsel, omdat het van invloed is op de manier waarop het geneesmiddel in uw lichaam wordt opgenomen. Neem het ten minste twee uur na een maaltijd of één uur voor een maaltijd in (zie rubriek 3).

Drink geen grapefruitsap tijdens de behandeling met Votrient, omdat dit de kans op het optreden van bijwerkingen kan vergroten.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Het gebruik van Votrient wordt niet aanbevolen als u zwanger bent. Het effect van Votrient tijdens de zwangerschap is niet bekend.

- **Vertel het uw arts als u zwanger bent** of van plan bent zwanger te worden.
- **Gebruik een betrouwbare vorm van anticonceptie** tijdens het gebruik van Votrient en ten minste 2 weken daarna, om een zwangerschap te voorkomen.
- **Als u toch zwanger wordt tijdens het gebruik**, vertel het uw arts.

Geef geen borstvoeding als u met Votrient behandeld wordt. Het is niet bekend of de bestanddelen van Votrient in de moedermelk terechtkomen. Bespreek dit met uw arts.

Mannelijke patiënten (ook diegenen die een vasectomie (sterilisatie) hebben ondergaan) die een partner hebben die zwanger is of die zwanger kan worden (ook diegenen die andere anticonceptiemethoden gebruiken) moeten, wanneer ze Votrient innemen en gedurende ten minste 2 weken na de laatste dosis, condooms gebruiken bij seksuele contacten.

De vruchtbaarheid kan worden aangetast door de behandeling met Votrient. Bespreek dit met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Votrient kan bijwerkingen geven die van invloed kunnen zijn op uw vermogen om auto te rijden of om machines te gebruiken.

- Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap als u zich duizelig voelt, moe of zwak bent, of als u weinig energie heeft.

Votrient bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u gebruiken

De gebruikelijke dosering is 800 mg eenmaal per dag. De dosis kan als 2 tabletten van 400 mg of als 4 tabletten van 200 mg ingenomen worden. De dosis van 800 mg eenmaal per dag is de maximale dosis per dag. Uw arts kan de dosering verlagen als er bij u bijwerkingen optreden.

Wanneer moet u het middel innemen?

Neem Votrient niet in met voedsel. Neem het ten minste twee uur na een maaltijd of één uur voor een maaltijd in.

U kunt het bijvoorbeeld twee uur na het ontbijt of één uur voor de lunch innemen. Neem Votrient elke dag rond dezelfde tijd in.

Slik de tabletten in hun geheel, één voor één, met water door. Breek de tabletten niet en vermaal de tabletten ook niet, omdat dit van invloed is op de manier waarop het middel door uw lichaam wordt opgenomen en omdat het de kans op bijwerkingen kan vergroten.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan **contact op met een arts of apotheker** voor advies. Laat hen, indien mogelijk, de verpakking of deze bijsluiter zien.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Neem Votrient net zo lang in als uw arts u heeft aanbevolen. Stop niet met het innemen van dit middel tenzij uw arts u dit aanraadt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke ernstige bijwerkingen

Zwelling van de hersenen (omkeerbaar posterieur leuko-encefalopathisch syndroom)

Votrient kan in zeldzame gevallen swelling van de hersenen veroorzaken, wat levensbedreigend kan zijn. Verschijnselen zijn onder meer:

- verlies van spraak
- veranderd gezichtsvermogen
- insulten (toevallen)
- verwarring
- hoge bloeddruk

Stop met het gebruik van Votrient en zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt, of als u hoofdpijn krijgt in combinatie met een van deze verschijnselen.

Hypertensieve crisis (plotselinge en ernstige verhoging van de bloeddruk)

Votrient kan in bepaalde gevallen een plotselinge en ernstige verhoging van de bloeddruk veroorzaken. Dit staat bekend als een hypertensieve crisis. Uw arts zal uw bloeddruk controleren als u Votrient inneemt. Tekenen van een hypertensieve crisis kunnen zijn:

- ernstige pijn op de borst
- ernstige hoofdpijn
- troebel zicht
- verwarring
- misselijkheid
- overgeven
- ernstige angst
- kortademigheid
- epileptische aanvallen
- flauwvallen

Stop met het innemen van Votrient en zoek onmiddellijk medische hulp als u een hypertensieve crisis krijgt.

Hartaandoeningen

Het risico op deze problemen kan groter zijn voor personen met een bestaand hartprobleem of personen die andere geneesmiddelen nemen. U zult onderzocht worden op hartproblemen als u Votrient inneemt.

Hartstoornis/hartfalen, hartaanval

Votrient kan een invloed hebben op hoe goed uw hart pompt of kan de kans op het krijgen van een hartaanval verhogen. Tekenen kunnen zijn:

- onregelmatige of snelle hartslag
- snel samentrekken van het hart
- flauwvallen
- pijn of druk op de borst
- pijn in uw armen, rug, nek of kaak
- kortademigheid
- zwellen van de benen

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Veranderingen in het hartritme (QT-verlenging)

Votrient kan het hartritme beïnvloeden, waardoor bij sommige mensen een mogelijk ernstige hartaandoening kan ontstaan, genaamd torsade de pointes. Dit kan leiden tot een zeer snelle hartslag wat een plotseling verlies van bewustzijn veroorzaakt.

Vertel het uw arts als u **vreemde veranderingen in uw hartslag** krijgt, zoals een te snelle of te langzame hartslag.

Beroerte

Votrient kan de kans op het krijgen van een beroerte verhogen. Teken van een beroerte kunnen zijn:

- gevoelloosheid of verzwakking aan een kant van uw lichaam
- moeilijk kunnen spreken
- hoofdpijn
- duizeligheid

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Bloeding

Votrient kan een ernstige bloeding veroorzaken in uw spijsverteringskanaal (zoals maag, slokdarm, rectum of darmen) of in de longen, nieren, mond, vagina en de hersenen, hoewel deze zelden voorkomt. Verschijnselen hiervan zijn onder meer:

- bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting
- bloed in de urine
- buikpijn
- bloed ophoesten of bloed braken

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Perforatie en fistels

Votrient kan een scheur (perforatie) in uw maag of in de darmwand of het ontstaan van een abnormale verbinding tussen twee delen van uw spijsverteringskanaal (een fistel) veroorzaken. Teken kunnen zijn:

- ernstige maagpijn
- misselijkheid en/of overgeven
- koorts
- ontstaan van een gaatje (perforatie) in de maag of in de darm waaruit bloed of vies ruikende etter vrijkomt

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Leverproblemen

Votrient kan leverproblemen veroorzaken die ernstig kunnen worden, zoals een slechte werking van de lever en leverfalen, wat fataal kan zijn. Uw arts zal uw leverenzymen controleren als u Votrient inneemt. Teken dat uw lever mogelijk niet goed werkt kunnen zijn:

- geel kleuren van uw huid of uw oogwit (geelzucht)
- donkere urine
- vermoeidheid
- misselijkheid
- overgeven
- verlies van eetlust
- pijn in de rechterkant van uw buikholte (abdomen)
- gemakkelijk blauwe plekken hebben

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Bloedstolsels

Diepveneuze trombose (DVT) en longembolie

Votrient kan bloedstolsels veroorzaken in uw aders, vooral in uw benen (diepveneuze trombose of DVT), die ook kunnen verplaatsen naar uw longen (longembolie). Teken kunnen zijn:

- scherpe pijn in de borst
- kortademigheid
- snelle ademhaling
- pijn in de benen
- zwelling van uw armen en handen of benen en voeten

Trombotische microangiopathie (TMA)

Votrient kan bloedstolsels veroorzaken in de kleine bloedvaten in de nieren en in de hersenen, wat gepaard gaat met een vermindering van het aantal rode bloedcellen en cellen die betrokken zijn bij de bloedstolling (trombotische microangiopathie, TMA). Teken kunnen zijn:

- gemakkelijk blauwe plekken hebben
- hoge bloeddruk
- koorts
- verwarring
- slaperigheid
- epileptische aanvallen
- minder urine

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Tumorlyssyndroom

Votrient kan een snelle afbraak van kankercellen veroorzaken met als gevolg tumorlyssyndroom, dat bij sommige mensen dodelijk kan zijn. Mogelijke verschijnselen zijn: onregelmatige hartslag, toevallen (stuipen), verwarring, spierkrampen of -spasmen of minder urine. **Zoek direct medische hulp** als u een van deze verschijnselen krijgt.

Infecties

Infecties die voorkomen terwijl u Votrient neemt, kunnen ernstig worden. Teken van infecties kunnen zijn:

- koorts
- griepachtige verschijnselen zoals hoesten, vermoeidheid en pijn in het lichaam die niet weggaat
- kortademigheid en/of piepende ademhaling
- pijn bij het plassen
- sneetjes, schrammen of wonden die rood, warm, gezwollen of pijnlijk zijn

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Longontsteking

In zeldzame gevallen kan Votrient longontsteking (interstitiële longaandoening, pneumonitis) veroorzaken. Bij sommige mensen kan dit fataal zijn. De verschijnselen kunnen ademtekort of hoesten zijn, die aanhouden. U zult worden onderzocht op longproblemen als u Votrient inneemt.

Zoek onmiddellijk medische hulp als u een van deze verschijnselen krijgt.

Schildklierproblemen

Votrient kan de hoeveelheid schildklierhormoon, die door uw lichaam wordt geproduceerd, verlagen. Dit kan leiden tot gewichtstoename en vermoeidheid. Het gehalte aan schildklierhormoon in uw bloed zal gecontroleerd worden als u Votrient inneemt.

Vertel het uw arts als u significante gewichtstoename of vermoeidheid opmerkt.

Wazig zien of afgenomen gezichtsvermogen

Votrient kan het loslaten of scheuren van het netvlies (de retina, de bekleding achter in het oog) veroorzaken. Dit kan resulteren in wazig zien of een afgenomen gezichtsvermogen.

Vertel het uw arts als u een verandering in uw gezichtsvermogen opmerkt.

Mogelijke bijwerkingen (met inbegrip van mogelijke ernstige bijwerkingen in de betreffende categorie).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen)

- hoge bloeddruk
- diarree
- misselijk zijn of overgeven
- buikpijn
- afgenomen eetlust
- gewichtsafname
- veranderde smaak of verlies van smaak
- pijn in de mond
- hoofdpijn
- tumorpijn
- gebrek aan energie, zich zwak of moe voelen
- veranderingen in de haarkleur
- ongewoon haarverlies of dunner worden van het haar
- verlies van huidpigment
- huiduitslag, met mogelijk schilferen van de huid
- roodheid en zwelling van de handpalmen of voetzolen

Neem contact op met uw arts of apotheker als u van een van deze bijwerkingen veel last krijgt.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die uit uw bloed- of urineonderzoek kunnen blijken

- toegenomen leverenzymen
- afgenomen albumine in het bloed
- eiwit in de urine
- afname in het aantal bloedplaatjes (cellen die uw bloed helpen stollen)
- afname in het aantal witte bloedcellen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

- indigestie, opgeblazen gevoel, winderigheid
- bloedneus
- droge mond of zweren in de mond
- infecties
- zich abnormaal suf voelen
- slaapproblemen
- borstpijn, kortademigheid, pijn in de benen en opgezwollen benen/voeten. Deze bijwerkingen kunnen een teken zijn van een bloedstolsel in uw lichaam (trombo-embolie). Als het stolsel loskomt, kan het in uw longen terechtkomen en dat kan levensbedreigend of zelfs fataal zijn
- het hart wordt minder effectief in het rondpompen van bloed door het lichaam (hartdisfunctie)
- langzame hartslag
- bloeding in de mond, de endeldarm of de long
- duizeligheid
- wazig zien
- opvliegers
- zwelling veroorzaakt door vocht in weefsels van gezicht, handen, enkels, voeten of oogleden
- tinteling, zwakheid of gevoelloosheid in handen, armen, benen of voeten
- huidaandoeningen, roodheid, jeuk, droge huid
- nagelafwijkingen
- een brandend, prikkend, jeukend of tintelend gevoel in de huid
- het koud hebben, met rillingen
- overmatig zweten
- uitdroging
- pijn in spieren, gewrichten, pezen of in de borst, spierspasmen
- heesheid
- te weinig lucht hebben

- hoesten
- bloed ophoesten
- de hik hebben
- een klaplong en lucht die komt vast te zitten in de ruimte tussen de long en de borst, wat vaak tot kortademigheid leidt (pneumothorax)

Neem contact op met uw arts of apotheker als u van een van deze bijwerkingen veel last krijgt.

Vaak voorkomende bijwerkingen die uit uw bloed- of urineonderzoek kunnen blijken

- verminderde schildklierfunctie
- afwijkende leverfunctie
- toegenomen hoeveelheid bilirubine (een stof die wordt aangemaakt door de lever)
- toegenomen hoeveelheid lipase (een enzym dat werkt in de spijsvertering)
- toegenomen hoeveelheid creatinine (een stof die in de spieren wordt aangemaakt)
- veranderingen in de gehalten van andere chemische stoffen/enzymen in uw bloed. Uw arts zal u informeren over de resultaten van de bloedonderzoeken

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 100** personen)

- beroerte
- tijdelijke afname in de bloedtoevoer naar de hersenen (transiënte ischemische aanval)
- onderbreking van de bloedtoevoer naar een deel van het hart of hartaanval (myocardinfarct)
- gedeeltelijke onderbreking van de bloedtoevoer naar een deel van het hart (myocardiale ischemie)
- bloedstolsels die samengaan met een afname van rode bloedcellen en van cellen die betrokken zijn bij de bloedstolling (trombotische microangiopathie, TMA). Deze stolsels kunnen schade aanrichten in organen zoals de hersenen en de nieren
- toename van het aantal rode bloedcellen
- plotselinge kortademigheid, in het bijzonder als het samen gaat met een scherpe pijn in de borst en/of snelle ademhaling (longembolie)
- een ernstige bloeding in het spijsverteringskanaal (zoals maag, slokdarm of darmen) of in de nieren, vagina en de hersenen
- hartritmestoornis (QT-verlenging)
- gat (perforatie) in de maag of darm
- de vorming van afwijkende verbindingen tussen delen van de darm (fistels)
- zware of onregelmatige menstruatie
- plotselinge ernstige verhoging van de bloeddruk (hypertensieve crisis)
- ontsteking van de pancreas (pancreatitis)
- ontsteking van de lever, of een niet goed werkende of beschadigde lever
- geelverkleuring van de huid of oogwitten (geelzucht)
- ontsteking van de bekleding van de buikholte (peritonitis)
- loopneus
- uitslag die kan jeuken of ontstoken kan zijn (platte of opgezette plekken of blaren)
- frequente stoelgang
- verhoogde gevoeligheid van de huid tegen zonlicht
- afgenomen gevoel of gevoeligheid, vooral in de huid
- huidwond die niet geneest (huidzweer)

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1000** personen)

- longontsteking (pneumonitis)
- een dunne en zwakke plek in een bloedvat en het wijder worden van het bloedvat (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie)

Niet bekend (hoe vaak dit voorkomt kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- tumorlyssyndroom als gevolg van een snelle afbraak van kankercellen
- leverfalen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is pazopanib (als hydrochloride).
Elke Votrient 200 mg filmomhulde tablet bevat 200 mg pazopanib.
Elke Votrient 400 mg filmomhulde tablet bevat 400 mg pazopanib.
- De andere stoffen in de 200 mg en 400 mg tabletten zijn: hypromellose, macrogol 400, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, polysorbaat 80, povidon (K30), natriumzetmeelglycolaat, titaandioxide (E171). De 200 mg tabletten bevatten eveneens rood ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Votrient eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten zijn capsulevormig, roze en hebben aan één kant de markering “GS JT”. De tabletten zijn verkrijgbaar in flessen van 30 of 90 tabletten.

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten zijn capsulevormig, wit en hebben aan één kant de markering “GS UHL”. De tabletten zijn verkrijgbaar in flessen van 30 of 60 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of tabletsterktes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenië

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.