

 29. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Pazopanib "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32335

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pazopanib "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Pazopanib "Stada" 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg pazopanib (som hydrochlorid)

Pazopanib "Stada" 400 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 400 mg pazopanib (som hydrochlorid)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Pazopanib "Stada" 200 mg filmovertrukne tabletter

Kapselformet, lyserød, filmovertrukket tablet med "200" præget på den ene side og en størrelse på cirka 14,3 mm×5,7 mm.

Pazopanib "Stada" 400 mg filmovertrukne tabletter

Kapselformet, hvid, filmovertrukket tablet med "400" præget på den ene side og en størrelse på cirka 18,0 mm×7,1 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Renalcellekarcinom (RCC)

Pazopanib "Stada" er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med fremskreden renalcellekarcinom (RCC) og til RCC-patienter, som tidligere har fået cytokinbehandling for fremskreden sygdom.

Bløddelssarkom (STS)

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

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

**4.2 Dosering og administration**

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

Dosering

*Voksne*

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

*Dosisjusteringer*

Dosisjusteringer (reduktion eller øgning) foretages i trin med reduktion eller øgning på 200 mg på basis af den individuelle tolerance. Dosis af pazopanib må ikke overskride 800 mg.

*Pædiatrisk population*

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

Pazopanibs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 18 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Ældre*

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

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

Doseringsanbefalinger til patienter med nedsat leverfunktion er baseret på farmakokinetiske studier af pazopanib til patienter med varierende grader af hepatisk dysfunktion (se pkt. 5.2). Alle patienter skal have taget prøver for nedsat leverfunktion før og under behandling med pazopanib (se pkt. 4.4). Der skal udvises forsigtighed ved administration af pazopanib til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, og patienterne skal monitoreres nøje for tolerabilitet. 800 mg pazopanib en gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (defineret enten som normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) eller forhøjet bilirubin-niveau (>35 % konjugeret) op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau). Dosisreduktion af pazopanib til 200 mg en gang daglig anbefales dog til patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som forhøjet bilirubin-niveau >1,5-3,0 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveauet) (se pkt. 5.2).

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

Se pkt. 4.4 for monitorering af leverfunktion og dosisjustering hos patienter med lægemiddelinduceret hepatotoksicitet.

Administration

Pazopanib "Stada" er til oral anvendelse. Det må ikke indtages med føde og skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid (se pkt. 5.2). De filmovertrukne tabletter skal tages hele med vand og må ikke deles eller knuses (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Effekter på leveren

Der er indberettet tilfælde af leversvigt (herunder letale) ved brug af pazopanib. Pazopanib skal administreres med forsigtighed og under nøje monitorering til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. 800 mg pazopanib en gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet ALAT eller forhøjet bilirubin op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau).

Dosisreduktion af pazopanib til 200 mg en gang daglig anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion (forhøjet bilirubin >1,5 til 3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2 og 5.2). Pazopanib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (totalbilirubin >3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveauet) (se pkt. 4.2 og 5.2). Eksponeringen ved en dosis på 200 mg er markant reduceret, men stærkt variabel hos disse patienter med værdier, der anses for at være utilstrækkelige til at opnå en relevant klinisk effekt.

En stigning i serumniveauet af aminotransferaser (ALAT, aspartataminotransferase [ASAT]) og bilirubin er observeret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). I de fleste tilfælde blev der rapporteret om isolerede stigninger i niveauet af ALAT og ASAT uden samtidige stigninger i niveauet af basisk fosfatase eller bilirubin. Patienter over 60 år kan have en større risiko for let (>3 gange den øvre normalgrænse) til alvorlig (>8 gange den øvre normalgrænse) stigning i ALAT. Patienter, der bærer HLA-B\*57:01-allellen har også en øget risiko for pazopanib-associeret forhøjet ALAT. Leverfunktionen skal monitoreres hos alle forsøgspersoner, der får pazopanib, uanset genotype og alder (se pkt. 5.1).

Levertallene skal undersøges, inden behandling med pazopanib påbegyndes, ved uge 3, 5, 7 og 9. Derefter ved måned 3 og 4 med yderligere undersøgelser, når det er klinisk indiceret. Efter måned 4 fortsættes med periodiske undersøgelser.

Se tabel 1 for retningslinjer for dosisreduktion hos patienter med total-bilirubin ≤1,5 gange den øvre normalgrænse og ASAT og ALAT ≤2 gange den øvre normalgrænse ved baseline:

**Tabel 1 Dosisjusteringer ved lægemiddelinduceret nedsat leverfunktion**

|  |  |
| --- | --- |
| Resultater for leverundersøgelse  | Dosisjustering |
| Forhøjede aminotransferaser mellem 3 og 8 gange den øvre normalgrænse | Fortsæt med pazopanib. Kontroller leverfunktionen ugentligt, indtil aminotransferase-niveauet vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet. |
| Forhøjede aminotransferaser >8 gange den øvre normalgrænse | Afbryd pazopanib, indtil aminotransferaserne vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet. Hvis fordelene ved at genoptage pazopanib-behandling overstiger risikoen for hepatotoksicitet, kan pazopanib genoptages med en reduceret dosis på 400 mg dagligt samtidig med, at der foretages en serumleverundersøgelse ugentligt i 8 uger. Efter genstart skal pazopanib seponeres permanent, hvis aminotransferaserne øges til >3 gange den øvre normalgrænse. |
| Forhøjede aminotransferaser >3 gange den øvre normalgrænse samtidig med forhøjet bilirubin >2 gange den øvre normalgrænse | Seponer pazopanib permanent. Patienterne skal monitoreres, indtil de vender tilbage til grad 1 eller udgangsniveauet. Pazopanib hæmmer UGT1A1. Let, indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi kan forekomme hos patienter med Gilberts syndrom. Patienter med kendt eller formodet Gilberts syndrom med kun en let indirekte hyperbilirubinæmi og forhøjet ALAT >3 gange den øvre normalgrænse skal behandles efter anbefalingerne for isoleret forhøjet ALAT. |

Samtidig brug af pazopanib og simvastatin øger risikoen for stigning i ALAT-niveauet (se pkt. 4.5) og

bør derfor ske med forsigtighed og under tæt monitorering af patienten.

Hypertension

Der er observeret tilfælde af hypertension i kliniske studier med pazopanib, herunder nydiagnosticerede, symptomatiske tilfælde af forhøjet blodtryk (hypertensiv krise). Blodtrykket skal være velkontrolleret, inden behandling med pazopanib indledes. Patienterne skal undersøges for hypertension i starten af behandlingen (højst en uge efter initiering af pazopanib) og regelmæssigt herefter for at sikre blodtrykskontrol. Forhøjet blodtryk (systolisk blodtryk ≥150 mmHg eller diastolisk blodtryk ≥100 mmHg) forekommer tidligt i behandlingsforløbet (ca. 40 % af tilfældene opstod inden dag 9 og ca. 90 % af tilfældene i løbet af de første 18 uger). Blodtrykket skal monitoreres og reguleres omgående ved en kombination af anti-hypertensiv behandling og dosistilpasning af pazopanib (pausering og genopstart med en reduceret dosis baseret på klinisk vurdering) (se pkt. 4.2 og 4.8). Pazopanib skal seponeres, hvis der er tegn på hypertensiv krise, eller hvis der er svær og vedvarende hypertension til trods for antihypertensiv behandling og reduktion af pazopanibdosis.

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

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

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

ILD, som kan være dødelig, er blevet rapporteret i forbindelse med pazopanib (se pkt. 4.8). Patienter bør undersøges for lungesymptomer, som kan indikere ILD/pneumonitis, og pazopanib bør seponeres hos patienter, som udvikler ILD eller pneumonitis.

Kardiel dysfunktion/hjerteinsufficiens

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

Hændelser med kardiel dysfunktion, såsom kongestiv hjerteinsufficiens og nedsat LVEF, er set i kliniske studier med pazopanib (se pkt 4.8). I et randomiseret studie, som sammenlignede pazopanib og sunitinib hos RCC-patienter (VEG108844), blev patienternes LVEF målt ved baseline og i forbindelse med opfølgning. Myokardiel dysfunktion forekom hos 13 % (47/362) af patienterne i pazopanib-armen sammenlignet med 11 % (42/369) af patienterne i sunitinib-armen. Kongestiv hjerteinsufficiens blev set hos 0,5 % af patienterne i begge behandlingsarme. Kongestiv hjerteinsufficiens blev rapporteret hos 3 ud af de 240 forsøgspersoner (1 %) i STS fase III-studiet VEG110727. Nedsat LVEF sås hos 11 % (11/140) og 3 % (1/39) i henholdsvis pazopanib-armen og placebo-armen hos de forsøgspersoner, der fik målt LVEF post baseline og ved opfølgning.

*Risikofaktorer*

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

*Resultat*

Fire af de 15 forsøgspersoner kom sig helt (inden for 5 % af udgangsniveauet), og 5 havde delvis bedring (inden for normalområdet, men >5 % under udgangsniveauet). En forsøgsperson kom sig ikke, og opfølgningsdata for de sidste 5 forsøgspersoner var ikke tilgængelige.

*Håndtering*

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

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

Forlængelse af QT-intervallet og torsades de pointes

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

Arterielle trombotiske hændelser

Myokardieinfarkt, myokardieiskæmi, iskæmisk apopleksi og transitorisk iskæmisk attak er observeret i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Der er set hændelser med dødelig udgang. Pazopanib skal anvendes med forsigtighed til patienter med øget risiko for trombotiske hændelser eller med trombotiske hændelser i anamnesen. Pazopanib er ikke undersøgt hos patienter, som har haft en trombotisk hændelse inden for de sidste 6 måneder. Ved at vurdere den enkelte patiens fordele mod risici, skal det besluttes om patienten skal behandles med pazopanib.

Venøse tromboemboliske hændelser

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

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

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

Blødningshændelser

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

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med pazopanib bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurismer.

Gastrointestinale (GI) perforationer og fistler

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

Sårheling

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

Hypotyroidisme

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

Proteinuri

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

Tumorlysesyndrom (TLS)

Forekomsten af TLS, inklusive fatal TLS, har været associeret med brugen af pazopanib (se pkt. 4.8). Patienter med hurtig tumorprogression, en høj tumorbyrde, nedsat nyrefunktion eller dehydrering har øget risiko for TLS. Forebyggende tiltag, såsom behandling af høje urinsyreniveauer og intravenous hydrering, skal overvejes før behandling med pazopanib påbegyndes. Patienter med risiko skal monitoreres nøje og behandles som klinisk indiceret.

Pneumothorax

Der er observeret tilfælde af pneumothorax i kliniske studier med fremskreden bløddelssarkom (se pkt. 4.8). Patienter, som behandles med pazopanib, skal følges nøje for tegn og symptomer på pneumothorax.

Pædiatrisk population

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

Infektioner

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

Kombination med anden systemisk anti-cancer-terapi

Kliniske studier med pazopanib i kombination med en række andre behandlinger mod cancer (herunder fx. pemetrexed, lapatinib eller pembrolizumab) blev afsluttet tidligere end planlagt pga. betænkelighed ved øget toksicitet og/eller mortalitet. En sikker og effektiv dosis ved kombinationsbehandling er ikke fastlagt for disse regimer.

Graviditet

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

Interaktioner

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

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

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

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

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers effekt på pazopanib

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

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmere

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

Samtidig administration af pazopanib (400 mg en gang daglig) og den kraftige CYP3A4- og P-gp-hæmmer ketoconazol (400 mg en gang daglig) i 5 på hinanden følgende dage resulterede i en stigning på 66 % og 45 % i middelværdierne af henholdsvis AUC(0-24) og Cmax for pazopanib i forhold til administration af pazopanib alene (400 mg en gang daglig i 7 dage). Sammenligning af de farmakokinetiske parametre af pazopanib Cmax (interval for middelværdier 27,5 til 58,1 µg/ml) og AUC(0-24) (interval for middelværdier 48,7 til 1040 µg∙time/ml) efter administration af pazopanib 800 mg alene og efter administration af pazopanib 400 mg plus ketoconazol 400 mg (middelværdi for Cmax 59,2 µg/ml og middelværdi for AUC(0-24)1300 µg∙time/ml) indikerer, at ved tilstedeværelse af en kraftig CYP3A4- og P-gp-hæmmer vil reduktion af pazopanibdosis til 400 mg en gang daglig hos størstedelen af patienterne resultere i en systemisk eksponering svarende til den, der er observeret efter administration af 800 mg pazopanib en gang daglig alene. Den systemiske eksponering af pazopanib kan dog hos nogle patienter være større end den, der er blevet observeret efter administration af 800 mg pazopanib alene.

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

Administration af 1500 mg lapatinib (et substrat for og en svag hæmmer af CYP3A4- og P-gp samt en potent hæmmer af BCRP) sammen med 800 mg pazopanib resulterede i en ca. 50 % til 60 % stigning i middelværdien af henholdsvis AUC(0-24) og Cmax af pazopanib sammenlignet med administration af 800 mg pazopanib alene. Lapatinibs hæmning af P-gp og/eller BCRP bidrog sandsynligvis til den øgede pazopanib-eksponering.

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

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

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

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-induktorer

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

Pazopanibs effekt på andre lægemidler

*In vitro*-forsøg med humane levermikrosomer viste, at pazopanib hæmmede CYP-enzymerne 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1. En potentiel induktion af humant CYP3A4 blev vist *in vitro* i en human PXR-analyse. I kliniske farmakologistudier, hvor der blev administreret 800 mg pazopanib en gang daglig, er det vist, at pazopanib ikke har en klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat) eller omeprazol (CYP2C19-substrat) hos patienter med cancer. Pazopanib resulterede i en ca. 30 % stigning i middelværdien af henholdsvis AUC og Cmax af midazolam (CYP3A4-substrat). Endvidere sås stigninger på 33 % til 64 % i forholdet mellem koncentrationen af dextromethorphan og dextrorphan i urinen efter oral administration af dextromethorphan (CYP2D6-substrat). Samtidig administration af 800 mg pazopanib en gang daglig og 80 mg/m2 paclitaxel (CYP3A4- og CYP2C8-substrat) en gang ugentligt resulterede i en gennemsnitlig stigning på 26 % og 31 % i henholdsvis AUC og Cmax af paclitaxel.

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

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

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

Effekt ved samtidig brug af pazopanib og simvastatin

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

Fødevarers indvirkning på pazopanib

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

Lægemidler, der øger gastrisk pH

Samtidig administration af pazopanib og esomeprazol nedsætter biotilgængeligheden af pazopanib med ca. 40 % (AUC og Cmax), og samtidig administration af pazopanib med medicin, der øger gastrisk pH, skal undgås. Hvis det er nødvendigt at anvende en protonpumpehæmmer (PPI), anbefales det, at pazopanib tages uden føde en gang daglig om aftenen samtidig med PPI´en. Hvis samtidig administration af en H2-receptorantagonist er nødvendig, skal pazopanib tages uden føde mindst 2 timer før eller mindst 10 timer efter dosis af H2-receptorantagonist. Pazopanib skal administereres mindst 1 time før eller 2 timer efter administration af korttidsvirkende antacidum. Anbefalinger for samtidig administration af PPI´er og H2-receptorantagonister er baseret på fysiologiske overvejelser.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet/kontraception hos mænd og kvinder

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

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

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 2 uger efter den sidste dosis af pazopanib og at undgå at blive gravide under behandlingen med pazopanib.

Mandlige patienter (inklusive mænd, der har fået foretaget vasektomi) skal anvende kondom under samleje så længe de tager pazopanib samt i mindst 2 uger efter sidste dosis af pazopanib for at undgå potentiel lægemiddeleksponering af en gravid partner og kvindlige partnere med reproduktivt potentiale.

Amning

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

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

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

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

Alle typer af bivirkninger, som er rapporteret hos RCC- og STS-forsøgspersoner eller i perioden efter markedsføring, er anført nedenfor efter systemorganklasse, hyppighed og sværhedsgrad i henhold til MedDRA. Der er benyttet følgende hyppighed i henhold til MedDRA-konventionen: Meget almindelig (≥1/10) ; almindelig (≥1/100 til <1/10) ; ; ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Liste over bivirkninger i tabelform

**Tabel 2 Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i RCC-studier (n = 1149) eller i perioden efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorgan-klasse | Hyppighed(alle grader) | Bivirkning | Alle gradern (%) | Grad 3n (%) | Grad 4n (%) |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Infektioner (med eller uden neutropeni)† | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Ikke almindelig | Gingivitis  | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Peritonitis | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Ikke almindelig | Tumor smerte | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Trombocytopeni | 80 (7%) | 10 (<1%) | 5 (<1%) |
| Neutropeni | 79 (7%) | 20 (2%) | 4 (<1%) |
| Leukopeni | 63 (5%) | 5 (<1%) | 0 |
| Ikke almindelig | Polycytæmi | 6 (0.03%) | 1 | 0 |
| Sjælden | Trombotisk mikroangiopati (inkl. trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom)† | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Det endokrine system | Almindelig | Hypothroidisme | 83 (7%) | 1 (<1%) | 0 |
| Metabolisme og ernæring | Meget almindelig | Nedsat appetite | 317 (28%) | 14 (1%) | 0 |
| Almindelig | Hypofosfatæmi | 21 (2%) | 7 (<1%) | 0 |
| Dehydrering | 16 (1%) | 5 (<1%) | 0 |
| Ikke almindelig | Hypomagnesiæmi | 10 (<1%) | 0 | 0 |
| Ikke kendt | Tumorlysesyndrom\* | Ikke kendt  | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Søvnløshed | 30 (3%) | 0 | 0 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Dysgeusic | 254 (22%) | 1 (<1%) | 0 |
| Hovedpine | 122 (11%) | 11 (<1%) | 0 |
| Almindelig | Svimmelhed | 55 (5%) | 3 (<1%) | 1 (<1%) |
| Letargi | 30 (3%) | 3 (<1%) | 0 |
| Paræstesi | 20 (2%) | 2 (<1%) | 0 |
| Perifer sensorisk neuropati | 17 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Hypæstesi | 8 (<1%) | 0 | 0 |
| Transitorisk iskæmisk attak | 7 (<1%) | 4 (<1%) | 0 |
| Somnolence | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Apopleksi | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| Iskæmisk apopleksi | 2 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Sjælden | Posterior reversibel encefalopati/reversibel posterior leukoencefalopatisyndrom† | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Øjne  | Almindelig | Sløret syn | 19 (2%) | 1 (<1%) | 0 |
| Ikke almindelig | Nethindeløsning† | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Rift i nethinden† | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Misfarvning af øjenvipper | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| Hjerte | Ikke almindelig | Bradykradi | 6 (<1%)  | 0 | 0 |
| Myokardieinfarkt | 5 (<1%) | 1 (<1%) | 4 (<1%) |
| Kardiel dysfunktionf | 4 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Myokardieliskæmi | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypertension | 473 (41%) | 115 (10%) | (<1%) |
| Almindelig  | Hedeture | 16 (1%) | 0 | 0 |
| Venøse tromboemboliske bivirkningerg | 13 (1%) | 6 (<1%) | 7 (<1%) |
| Rødmen | 12 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Hypertensiv krise | 6 (<1%) | 0 | 2 (<1%) |
| Blødning | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Sjælden | Aneurismer og arterielle dissektioner†  | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Almindelig  | Epistaxis | 50 (4%) | 1 (<1%) | 0 |
| Dysfoni | 48 (4%) | 0 | 0 |
| Dyspnø | 42 (4%) | 8 (<1%) | 1 (<1%) |
| Hæmoptyse | 15 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Ikke almindelig | Næseflåd | 8 (<1%) | 0 | 0 |
| Lungeblødning | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Pneumothorax | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Sjælden  | Interstitiel lungesygdom/pneumonitis† | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré | 614 (53%) | 65 (6%) | 2 (<1%) |
| Kvalme | 386 (34%) | 14 (1%) | 0 |
| Opkastning | 225 (20%) | 18 (2%) | 1 (<1%) |
| Abdominalsmertera | 139 (12%) | 15 (1%) | 0 |
| Almindelig | Stomatitis | 96 (8%) | 4 (<1%) | 0 |
| Dyspepsi | 83 (7%) | 2 (<1%) | 0 |
| Flatulens | 43 (4%) | 0 | 0 |
| Udspilet abdomen | 36 (3%) | 2 (<1%) | 0 |
| Sår i munden | 28 (2%) | 3 (<1%) | 0 |
| Tør mund | 27 (2%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Pankreatitis | 8 (<1%) | 4 (<1%) | 0 |
| Rektal blødning | 8 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| Blodig afføring | 6 (<1%) | 0 | 0 |
| Gastrointestinal blødning | 4 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| Melæna | 4 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Hyppig afføring | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Anal blødning | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Tyktarmsperforation | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Blødning i munden | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Blødning i den øvre del af mavetarmkanalen  | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Enterokutane fistler | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Hæmatemese | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Blødning fra hæmorider | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Perforation af ileum | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Øsofagal blødning | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Retroperitoneal blødning | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Lever og galdeveje | Almindelig | Hyperbilirubinæmi | 38 (3%) | 2 (<1%) | 1 (<1%) |
| Abnorm leverfunktion | 29 (3%) | 13 (1%) | 2 (<1%) |
| Hepatoksicitet | 18 (2%) | 11(<1%) | 2 (<1%) |
| Ikke almindelig | Gulsot | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Lægemiddelinduceret skade på leveren | 2 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| Leversvigt† | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Ændring i hårfarve | 404 (35%) | 1 (<1%) | 0 |
| Palmoplantar erytrodysæestesi (PPE) (hånd-fod-syndrom) | 206 (18%) | 39 (3%) | 0 |
| Alopeci | 130 (11%) | 0 | 0 |
| Udslæt | 129 (11%) | 7 (<1%) | 0 |
| Almindelig | Hypopigmentering af huden | 52 (5%) | 0 | 0 |
| Tør hud | 50 (4%) | 0 | 0 |
| Pruritus | 29 (3%) | 0 | 0 |
| Erytem | 25 (2%) | 0 | 0 |
| Depigmentering af huden | 20 (2%) | 0 | 0 |
| Hyperhidrose | 17 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Sygdom i neglene | 11 (<1%) | 0 | 0 |
| Hudeksfoliation | 10 (<1%) | 0 | 0 |
| Lysfølsomhedsreaktion | 7 (<1%) | 0 | 0 |
| Erytematøst udslæt | 6 (<1%) | 0 | 0 |
| Hudlidelse | 5 (<1%) | 0 | 0 |
| Makuløst udslæt | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| Kløende udslæt | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Vesikulært udslæt  | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Generaliseret pruritus  | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Generaliseret udslæt | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Papuløst udslæt | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Plantart erytem | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Hudulceration† | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Knogler, lede, muskler og bindebvæv | Almindelig | Artralgi | 48 (4%) | 8 (<1%) | 0 |
| Myalgi | 35 (3%) | 2 (<1%) | 0 |
| Muskelspasmer | 25 (2%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Muskuloskeletal smerter | 9 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Proteinuri | 135 (12%) | 32 (3%) | 0 |
| Ikke almindelig | Blødning i urinvejene  | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig | Menorragi | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Vaginal blødning | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Metrorragi | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet  | Meget almindelig | Træthed | 415 (36%) | 65 (6%) | 1 (<1%) |
| Almindelig | Slimhindeinflammation  | 86 (7%) | 5 (<1%) | 0 |
| Asteni | 82 (7%) | 20 (2%) | 1 (<1%) |
| Ødemb | 72 (6%) | 1 (<1%) | 0 |
| Smerter i brystet | 18 (2%) | 2 (<1%) | 0 |
| Ikke almindelig  | Kulderystelser | 4 (<1%) | 0 | 0 |
| Slimhindepåvirkning | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Undersøgelser | Meget almindelig | Forhøjet ALAT-niveau | 246 (21%) | 84 (7%) | 14 (1%) |
| Forhøjet ASAT-niveau  | 211 (18%) | 51 (4%) | 10 (<1%) |
| Almindelig | Vægttab | 96 (8%) | 7 (<1%) | 0 |
| Forhøjet bilirubin-niveau i blodet | 61 (5%) | 6 (<1%) | 1 (<1%) |
| Forhøjet kreatinen-niveau i blodet | 55 (5%) | 3 (<1%) | 0 |
| Forhøjet lipase-niveau | 51 (4%) | 21 (2%) | 7 (<1%) |
| Fald i antallet af hvide blodlegemerd | 51 (4%) | 3 (<1%) | 0 |
| Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet | 36 (3%) | 0 | 0 |
| Forhøjet amylaseniveau i blodet | 35 (3%) | 7 (<1%) | 0 |
| Forhøjet gammaglutamyltransferase-niveau | 31 (3%) | 9 (<1%) | 4 (<1%) |
| Forhøjet blodtryk | 15 (1%) | 2 (<1%) | 0 |
| Forhøjet urin-stof-niveau i blodet | 12 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Abnorme resultater af leverfunktionsprøve | 12 (1%) | 6 (<1%) | 1 (<1%) |
| Ikke almindelig | Forhøjet leverenzym-niveau | 11 (<1%) | 4 (<1%) | 3 (<1%) |
| Fald i glucose-niveau i blodet | 7 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| EKG QT-forlængelse | 7 (<1%) | 2 (<1%) | 0 |
| Forhøjet aminotransferase-niveau | 7 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Abnorme resultater af thyroideafunktionsprøve | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Forhøjet diastolisk blodtryk | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Forhøjet systolisk blodtryk | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| †Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i perioden efter markedsføring (spontane case-rapporter og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib) \* Behandlingsrelaterede bivirkninger indberettet udelukkende efter markedsføring. Hyppighed kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data. Følgende begreber er blevet kombineret: a Abdominalsmerter og smerter i den øvre og nedre del af abdomenb Ødem, perifert ødem, øjenødem, lokaliseret ødem og ansigtsødemc Dysgeusi, ageusi og hypogeusid Fald i antallet af hvide blodlegemer, fald i neutrofil- og leukocyttallete Nedsat appetit og anoreksif Kardiel dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopatig Venøs tromboembolisk bivirkning, dyb venetrombose, lungeemboli og trombose |

Neutropeni, trombocytopeni og palmoplantar erytrodysæstesi blev set oftere hos patienter af østasiatisk oprindelse.

**Tabel 3 Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret i STS-studier (n = 382) eller efter markedsføring**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| System-organklasse | Hyppighed (alle grader) | Bivirkning | Alle gradern (%) | Grad 3n (%) | Grad 4n (%) |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Almindelig | Gingivitis | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Meget almindelig | Tumorsmerte | 121 (32%) | 32 (8%) | 0 |
| Blod og lymfesystemf | Meget almindelig | Leukopeni | 106 (44%) | 3 (1%) | 0 |
| Trombocytopeni | 86 (36%) | 7 (3%) | 2 (<1%) |
| Neutropeni | 79 (33%) | 10 (4%) | 0 |
| Ikke almindelig | Trombotisk mikroangiopati (inkl. trombotisk trombo-cytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom) | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Det endokrine system | Almindelig  | Hypotyroidisme | 18 (5%) | 0 | 0 |
| Metabolisme og ernæring  | Meget almindelig | Nedsat appetit | 108 (28%) | 12 (3%) | 0 |
| Hypoalbuminæmif | 81 (34%) | 2 (<1%) | 0 |
| Almindelig | Dehydrering | 4 (1%) | 2 (1%) | 0 |
| Ikke almindelig | Hypomagnesiæmi | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Ikke kendt | Tumorlysesyndrom\* | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser | Almindelig | Søvnmangel | 5 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Dysgeusic | 79 (21%) | 0 | 0 |
| Hovedpine | 54 (14%) | 2 (<1%) | 0 |
| Almindelig | Perifer sensorisk neuropati | 30 (8%) | 1 (<1%) | 0 |
| Svimmelhed  | 15 (4%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Somnolens | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Parestesi | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Cerebralt infarkt | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Øjne | Almindelig | Sløret syn  | 15 (4%) | 0 | 0 |
| Hjerte | Almindelig | Kardiel dysfunktiong | 21 (5%) | 3 (<1%) | 1 (<1%) |
| Venstre ventrikel dysfunktion | 13 (3%) | 3 (<1%) | 0 |
| Bradykardi | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Myokardieinfarkt | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Vaskulære sygdomme | Meget almindelig | Hypertension | 152 (40%) | 26 (7%) | 0 |
| Almindelig | Venøs tromboembolisk bivirkningd | 13 (3%) | 4 (1%) | 5 (1%) |
| Hedeture | 12 (3%) | 0 | 0 |
| Rødmen | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Blødning | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Sjælden | Aneurismer og arterielle dissektioner | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Epistaxis | 22 (6%) | 0 | 0 |
| Dysfoni | 20 (5%) | 0 | 0 |
| Dyspnø | 14 (4%) | 3 (<1%) | 0 |
| Hoste | 12 (3%) | 0 | 0 |
| Pneumothorax | 7 (2%) | 2 (<1%) | 1 (<1%) |
| Hikke | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Pulmonal blødning | 4 (1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Ikke almindelig | Orofaryngeal smerte | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Bronkial blødning | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Næseflåd | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Hæmoptyse | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Sjælden | Interstitiel lungesygdom/pneumonitis† | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Mave-tarm-kanalen | Meget almindelig | Diarré | 174 (46%) | 17 (4%) | 0 |
| Kvalme | 167 (44%) | 8 (2%) | 0 |
| Opkastning  | 96 (25%) | 7 (2%) | 0 |
| Abdominalsmertera | 55 (14%) | 4 (1%) | 0 |
| Stomatitis | 41 (11%) | 1 (<1%) | 0 |
| Almindelig | Udspilet abdomen | 16 (4%) | 2 (1%) | 0 |
| Mundtørhed | 14 (4%) | 0 | 0 |
| Dyspepsi | 12 (3%) | 0 | 0 |
| Blødning i munden | 5 (1%) | 0 | 0 |
| Flatulens | 5 (1%) | 0 | 0 |
| Anal haemorrhage | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Gastrointestinal blødning  | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Rektal blødning  | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Enterokutane fistler | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Gastrisk blødning | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Melæna | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Øsofageal blødning | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Peritonitis | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Retroperitoneal blødning | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Blødning i den øvre del af mave-tarmkanalen | 1 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Perforation af ileum | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Abnorm leverfunktion | 2 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Ikke kendt | Leversvigt\* | Ikke kendt | Ikke kendt | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Ændring i hårfarve | 93 (24%) | 0 | 0 |
| Hypopigmentering af huden | 80 (21%) | 0 | 0 |
| Eksfoliativt udslæt | 52 (14%) | 2 (<1%) | 0 |
| Almindelig  | Alopeci | 30 (8%) | 0 | 0 |
| Hudlidelsec | 26 (7%) | 4 (1%) | 0 |
| Tør hud | 21 (5%) | 0 | 0 |
| Hyperhidrose | 18 (5%) | 0 | 0 |
| Sygdom i neglene | 13 (3%) | 0 | 0 |
| Pruritus | 11 (3%) | 0 | 0 |
| Erytem | 4 (1%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Hudulceration  | 3 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| Udslæt | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Papuløst udslæt | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Lysfølsomheds-reaktion | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom (hånd-fod-syndrom) | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Almindelig | Muskukloskeletale smerter | 35 (9%) | 2 (<1%) | 0 |
| Myalgi | 28 (7%) | 2 (<1%) | 0 |
| Muskelspasmer | 8 (2%) | 0 | 0 |
| Ikke almindelig | Artralgi | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Nyrer og urinveje  | Ikke almindelig | Proteinuri | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| Det reproduktive system og mammae | Ikke almindelig | Vaginalblødning | 3 (<1%) | 0 | 0 |
| Menoragi | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Meget almindelig | Træthed | 178 (47%) | 34 (9%) | 1 (<1%) |
| Almindelig | Ødemb | 18 (5%) | 1 (<1%) | 0 |
| Smerter i brystet | 12 (3%) | 4 (1%) | 0 |
| Kulderystelser | 10 (3%) | 0 | 0 |
| Ikke amindelig | Slimhindeinflammatione | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Asteni | 1 (<1%) | 0 | 0 |
| Undersøgelserh | Meget almindelig | Vægttab | 86 (23%) | 5 (1%) | 0 |
| Almindelig | Unormalt udseende ved undersøgelse af øre, næse og halse | 29 (8%) | 4 (1%) | 0 |
| Forhøjet ALAT | 8 (2%) | 4 (1%) | 2 (<1%) |
| Unormalt blodkolesterol | 6 (2%) | 0 | 0 |
| Forhøjet ASAT | 5 (1%) | 2 (<1%) | 2 (<1%) |
| Forhøjet gamma- glutamyltransferase | 4 (1%) | 0 | 3 (<1%) |
| Ikke almindelig | Forhøjet bilirubin i blodet | 2 (<1%) | 0 | 0 |
| ASAT | 2 (<1%) | 0 | 2 (<1%) |
| ALAT | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| Nedsat trombocyttal | 1 (<1%) | 0 | 1 (<1%) |
| EKG QT-forlængelse | 2 (<1%) | 1 (<1%) | 0 |
| † Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret efter markedsføring (spontane case-rapporter og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib). \* Behandlingsrelaterede bivirkninger indberettet udelukkende efter markedsføring. Hyppighed kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data.Følgende begreber er blevet kombineret:a Abdominalsmerter, smerter i den øvre del af abdomen og gastrointestinale smerterb Ødem, perifert ødem og øjenlågsødem c Størstedelen af disse tilfælde var palmoplantar erytrodysæstesi-syndromd Venøs tromboembolisk bivirkning – inkluderer dyb venetrombose, lungeemboli og trombose-termer e Størstedelen af disse tilfælde beskriver mucositisf Hyppigheden er baseret på laboratorietabel-værdier VEG110727 (n = 240). Disse blev sjældnere rapporteret som bivirkninger af investigatorerne, end laboratorietabel-værdierne giver udtryk for.g Kardiel dysfunktion – inkluderer venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopatih Hyppigheden er baseret på bivirkninger indberettet af investigatorer. Investigatorerne indberettede sjældnere unormale laboratorieværdier som en bivirkning, end laboratorieværdi-tabellerne giver udtryk for. |

Neutropeni, trombocytopeni og palmoplantar erytrodysæstesi blev set oftere hos patienter af østasiatisk oprindelse.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen ved behandling af pædiatriske patienter, baseret på data vedrørende 44 pædiatriske patienter fra fase I-studiet ADVL0815 og 57 pædiatriske patienter fra fase II-studiet PZP034X2203, var tilsvarende den, der blev rapporteret for pazopanib-behandling hos voksne i de godkendte indikationer (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Pazopanib er blevet undersøgt i doser på op til 2000 mg i kliniske studier. Grad 3 træthed (dosisbegrænsende toksicitet) og grad 3 hypertension blev hver for sig set hos 1 ud af 3 patienter, som fik henholdsvis 2000 mg og 1000 mg dagligt.

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

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, andre proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX03.

Virkningsmekanisme

Pazopanib er en potent multi-target tyrosinkinasehæmmer (TKI), der administreres oralt. Pazopanib hæmmer følgende receptorer: VEGF-receptorer (VEGFR) -1, -2 og -3, trombocytafledte vækstfaktor-receptorer (PDGFR) -α og -β, og stamcellefaktor-receptorer (c-Kit) med IC50-værdier på henholdsvis 10, 30, 47, 71, 84 og 74 nM. I prækliniske forsøg hæmmede pazopanib på dosisafhængig vis den ligandinducerede autofosforylering af receptorerne VEGFR-2, c-Kit og PDGFR-β i celler. *In vivo* hæmmede pazopanib VEGF-induceret fosforylering af VEGFR-2 i muselunger, angiogenese i forskellige dyremodeller og vækst af flere humane tumor xenografter hos mus.

Farmakogenomik

I en farmakogenetisk meta-analyse af data fra 31 kliniske studier med pazopanib administreret enten som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler forekom ALAT > 5 gange øvre normalgrænse (NCI CTC grad 3) hos 19 % af bærerne af HLA-B\*57:01-allellen og hos 10 % af ikke-bærere. I dette datasæt bar 133/2235 (6 %) af patienterne HLA-B\*57:01-allellen (se pkt. 4.4).

*Kliniske studier*

Renalcellekarcinom (RCC)

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

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

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

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

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

**Tabel 4 Samlede effektresultater fra RCC bedømt ved uafhængig vurdering (VEG105192)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkter/studiepopulation** | **Pazopanib** | **Placebo** | **HR (95% konfidensinterval)** | **P-værdi****(en-sidet)** |
| **PFS**Samlet\* ITT Median (måneder) | n = 2909,2 | n = 1454,2 | 0,46 (0,34; 0,62) | <0,0000001 |
| **Responsrate** % (95 % konfidensinterval) | n = 29030 (25,1- 35,6) | n = 1453 (0,5-6,4) | – | <0,001 |
| HR = hazard ratio, ITT = intent to treat, PFS = progressionsfri overlevelse. \* - behandlingsnaiv og cytokin-behandlet population. |

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



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

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



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

**Figur 3 Kaplan-Meier-kurve som illustrerer den progressionsfrie overlevelse bedømt ved en uafhængig vurdering af den cytokin-behandlede patientpopulation (VEG105192)**



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

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

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

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

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

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

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

Det primære mål med dette studie var at evaluere og sammenligne PFS hos patienter behandlet med pazopanib i forhold til patienter behandlet med sunitinib. Demografiske karakteristika var ens for begge behandlingsarme. Sygdomskarakteristika ved initial diagnose og ved screening blev balanceret mellem de to behandlingsarme med størstedelen af patienterne havende en clear-celle-histologi og stadie IV sygdom.

VEG108844 opnåede det primære endepunkt med hensyn til PFS og demonstrerede at pazopanib var non-inferior i forhold til sunitinib, idet det øvre bånd af 95 % konfidensintervallet for hazard ratio var mindre end den protokol specificerede non-inferioritets margen på 1,25. Samlede effektresultater er vist i tabel 5.

**Tabel 5 Samlede effektresultater (VEG108844)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkt** | **Pazopanib****n = 557** | **Sunitinib****n = 553** | **HR** **(95% konfidensinterval)** |
| **PFS**Samlet Median (måneder) (95% konfidensinterval) | 8,4(8,3-10,9) | 9,5(8,3-11,0) | 1,047(0,898-1,220) |
| **Samlet overlevelse** Median (måneder) (95% konfidensinterval) | 28,3(26,0-35,5) | 29,1(25,4-33,1) | 0,915a(0,786-1,065) |
| HR = hazard ratio; PFS = progressionsfri overlevelse; a P-værdi = 0,245 (2-sidet). |

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



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

Bløddelssarkom (STS)

Pazopanibs sikkerhed og virkning ved STS blev undersøgt i et pivotalt fase III randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret multicenterstudie (VEG 110727). I alt blev 369 patienter med fremskreden STS randomiseret til at få pazopanib 800 mg en gang daglig eller placebo. Det er vigtigt at pointere, at kun patienter med udvalgte histologiske undertyper af STS fik lov til at deltage i studiet. Derfor kan pazopanibs virkning og sikkerhed kun betragtes fastsat for disse undertyper af STS, og behandling med pazopanib bør begrænses til sådanne STS-undertyper.

*Følgende tumortyper var inkluderet*

Fibroblastisk (modent fibrosarkom, myksofibrosarkom, skleroserende epiteloid fibrosarkom, maligne solitære fibrøse tumorer), såkaldt fibrohistiocytiske (pleomorfisk malignt fibrøst histiocytom [MFH], gigantcelle MFH, inflammatorisk MFH), leiomyosarkom, maligne glomus-tumorer, tværstribet muskulatur (pleomorf og alveolært rabdomyosarkom), vaskulær (epiteloid hæmangioendoteliom, angiosarkom), uvis differentiering (synovial, epiteloid, alveolært bløddels, clear cell, desmoplastisk small round cell, ekstra-renal rabdoid, malignt mesenkymom, PECom, intimal sarkom), maligne perifere nerveskede-tumorer, udifferentieret bløddelssarkom ikke specificeret andetsteds (NOS) og andre sarkomtyper (ikke angivet som uegnede).

*Følgende tumortyper var ikke inkluderet*

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

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

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

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

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

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

**Tabel 6 Samlede effektresultater for STS bedømt ved uafhængig vurdering (VEG110727)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Endepunkter/studiepopulation** | **Pazopanib** | **Placebo** | **HR (95% konfidensinterval)** | **P-værdi****(to-sidet)** |
| **PFS**Overordnet ITT Median (uger)Leiomyosarkom Median (uger)Undertyper af synovialsarkom  Median (uger)"Andre" undertyper af STS Median (uger) | n = 24620,0n = 10920,1n = 2517,9n = 11220,1 | n = 1237,0n = 498,1n = 134,1n = 614,3 | 0,35 (0,26-0,48)0,37 (0,23-0,60)0,43 (0,19-0,98)0,39 (0,25-0,60) | <0,001<0,0010,005<0,001 |
| **OS**Overordnet ITT Median (måneder)Leiomyosarkom\* Median (måneder)Undertyper af synovialsarkom\* Median (måneder)"Andre" undertyper af STS\* Median (måneder) | n = 24612,6n = 10916,7n = 258,7n = 11210,3 | n = 12310,7n = 4914,1n = 1321,6n = 619,5 | 0,87 (0,67-1,12)0,84 (0,56-1,26)1,62 (0,79-3,33)0,84 (0,59-1,21) | 0,2560,3630,1150,325 |
| **Responsrate (CR+PR)** % (95% konfidensinterval)Responsvarigheden  Median (uger) (95%  konfidensinterval) | 4 (2,3-7,9)38,9 (16,7- 40,0) | 0 (0,0-3,0) |  |  |
| HR = hazard ratio; ITT = intent to treat; PFS = progressionsfri overlevelse; CR = komplet respons; PR = delvist respons ; OS = samlet overlevelse\* Samlet overlevelse ved de respektive histologiske STS-undertyper (leiomyosarkom, synovialsarkom og “andre" STS) skal tolkes med forsigtighed på grund af det lille antal forsøgspersoner og det store konfidensinterval. |

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

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



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

Pædiatrisk population

Der er udført et fase I-studie (ADVL0815) med pazopanib hos 44 pædiatriske patienter med tilbagevendende eller refraktære solide tumorer. Det primære formål var at undersøge den maksimalt tolererede dosis (MTD), sikkerhedsprofilen og de farmakokinetiske egenskaber af pazopanib hos børn. Median varighed af eksponering i dette studie var 3 måneder (1-23 måneder).

Der blev udført et fase II-studie (PZP034X2203) med pazopanib hos 57 pædiatriske patienter med refraktære solide tumorer, herunder rabdomyosarkom (n=12), ikke-rabdomyosarkom bløddelssarkom (n=11), Ewing sarkom/pPNET (n=10), osteosarkom (n=10), neuroblastom (n=8) og hepatoblastom (n=6). Studiet var med enkeltstofbehandling, ikke-kontrolleret og open label og undersøgte den terapeutiske aktivitet af pazopanib hos børn og unge i alderen 1 til <18 år. Pazopanib blev administreret dagligt som tabletter i en dosis på 450 mg/m2 /dosis eller som oral suspension 225 mg/m2/dosis. Den maksimalt tilladte daglige dosis var 800 mg for tabletter og 400 mg for oral suspension. Median varighed af eksponering var 1,8 måneder (1 dag – 29 måneder).

Resultaterne af studiet viste ikke nogen betydende anti-tumor-aktivitet i den respektive pædiatriske population. Pazopanib anbefales derfor ikke til behandling af disse tumorer i den pædiatriske patientpopulation (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder pazopanib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af nyre- og nyrebækkenkarcinom (eksklusive nefroblastom, nefroblastomatose, clear cell sarkom, mesoblastisk nefrom, medullært nyrekarcinom og rabdoid nyretumor) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af en enkelt dosis af pazopanib på 800 mg til patienter med solide tumorer blev der opnået en maksimal plasmakoncentration (Cmax) på ca. 19 ± 13 µg/ml efter en mediantid på 3,5 timer (i intervallet 1,0-11,9 timer) og en AUC0-∞-værdi på ca. 650 ± 500 µg time/ml. Daglig dosering resulterer i en øgning af AUC0-T på 1,23 til 4 gange.

Der var ingen konsistent øgning af AUC eller Cmax ved administration af doser på over 800 mg pazopanib.

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

*Let*

Median steady-state pazopanib Cmax og AUC(0-24) hos patienter med let afvigende leverparametre (defineret som enten normalt bilirubin-niveau og alle grader af forhøjet ALAT eller forhøjet bilirubin-niveau op til 1,5 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) efter administration af 800 mg pazopanib en gang daglig, svarede til medianen hos patienter med normal leverfunktion (se tabel 7). 800 mg pazopanib en gang daglig er den anbefalede dosis til patienter med let afvigende leverfunktionsprøver målt i serum (se pkt. 4.2).

*Moderat*

Den maksimalt tolererede pazopanibdosis hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (defineret som forhøjet bilirubin >1,5-3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) var 200 mg en gang daglig. Medianværdier for steady-state Cmax og AUC(0-24) efter administration af 200 mg pazopanib en gang daglig til patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 44 % og 39 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg en gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 7).

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

*Svær*

Medianværdier for steady-state Cmax og AUC(0-24) efter administration af 200 mg pazopanib en gang daglig til patienter med svært nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 18 % og 15 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg en gang daglig til patienter med normal leverfunktion.

Baseret på den reducerede eksponering og begrænsede leverkapacitet anbefales pazopanib ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (defineret som total-bilirubin >3 gange den øvre normalgrænse uanset ALAT-niveau) (se pkt. 4.2).

**Tabel 7 Median steady-state farmakokinetik for pazopanib målt hos patienter med nedsat leverfunktion**

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

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske parametre (Cmax, tmax og AUC) ved administration af 225 mg/m2 pazopanib (som oral suspension) til pædiatriske patienter var sammenlignelige med dem, der tidligere blev rapporteret hos voksne patienter behandlet med 800 mg pazopanib. Resultaterne indikerer ingen betydelig forskel mellem børn og voksne i clearance af pazopanib, når der er normaliseret i forhold til legemsoverflade.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

I juvenile toksicitetsstudier, hvor rotter i præ-afvænningsfasen fik pazopanib fra dag 9 til dag 14 efter fødslen, sås dødsfald og unormal organvækst/modning af nyrer, lunger, lever og hjerte ved en dosis på ca. 0,1 gang den kliniske eksponering, baseret på AUC hos voksne mennesker. Når rotter i post-afvænningsfasen fik pazopanib fra dag 21 til dag 62 efter fødslen, sås de samme toksikologiske fund som ved sammenlignelige eksponeringer hos voksne rotter. Pædiatriske patienter har øget risiko for påvirkning af knogler og tænder i forhold til voksne, da disse forandringer, inklusive væksthæmning (kortere ekstremiteter), skrøbelige knogler og ændring af tænderne, sås hos ungrotter ved ≥10 mg/kg/dag (svarende til ca. 0,1-0,2 gange den kliniske eksponering baseret på AUC hos voksne mennesker) (se pkt. 4.4).

Påvirkning af reproduktionsevnen og fertiliteten samt teratogene effekter

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

Genotoksicitet

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

Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier med pazopanib af 2 års varighed viste et øget antal leveradenomer hos mus og duodenale adenokarcinomer hos rotter. Baseret på den gnaverspecifikke patogenese og mekanisme for disse fund anses de ikke for at repræsentere en øget karcinogen risiko hos patienter, der tager pazopanib.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

200 mg

*Tabletkerne*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon K30 (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

*Tabletovertræk*

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Rød jernoxid (E172)

Polysorbat 80 (E433)

400 mg

*Tabletkerne*

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon K30 (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

*Tabletovertræk*

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400 (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

200 mg

*Hvid HDPE-beholder med hvidt, børnesikret låg af polypropylen*

30, 90 og sampakning med 90 (3 pakninger á 30) filmovertrukne tabletter.

*Gennemsigtigt/transparent Aluminium PVC/PE/PVDC-blister*

30, 60, sampakning med 60 (2 pakninger á 30), 90 og sampakning med 90 (3 pakninger á 30) filmovertrukne tabletter.

*Gennemsigtigt/transparent Aluminium PVC/PE/PVDC perforeret enkeltdosisblister*

30×1, 60×1, sampakning med 60×1 (2 pakninger á 30×1), 90×1 og sampakning med 90×1 (3 pakninger á 30×1) filmovertrukne tabletter.

400 mg

*Hvid HDPE-beholder med hvidt, børnesikret låg af polypropylen*

30 og 60 filmovertrukne tabletter.

*Gennemsigtigt/transparent Aluminium PVC/PE/PVDC-blister*

30, 60, sampakning med 60 (2 pakninger á 30), 90 og sampakning med 90 (3 pakninger á 30) filmovertrukne tabletter.

*Gennemsigtigt/transparent Aluminium PVC/PE/PVDC perforeret enkeltdosisblister*

30×1, 60×1, sampakning med 60×1 (2 pakninger á 30×1), 90×1 og sampakning med 90×1 (3 pakninger á 30×1) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

200 mg: 65513

400 mg: 65514

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. maj 2024