

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter
Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg pazopanib (som hydrochlorid).

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg pazopanib (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter

Kapselformet, lyserød, filmovertrukken tablet med GS JT præget på den ene side.

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

Kapselformet, hvid, filmovertrukken tablet med GS UHL præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Renalcellekarcinom (RCC)

Votrient 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)

Votrient 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 Votrient 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 én 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/minut. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med en kreatininclearance på under 30 ml/minut, 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 én 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 én 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 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 én 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 én 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 (total-bilirubin >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-allelen 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 $\leq 1,5$ gange den øvre normalgrænse og ASAT og ALAT ≤ 2 gange den øvre normalgrænse ved *baseline*:

Tabel 1 Dosisjusteringer ved lægemiddelinduceret nedsat leverfunktion

Resultater fra 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 ny-diagnosticerede, 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 (højest én 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 lungesygtomer, som kan indikere ILD/pneumonitis, og pazopanib bør seponeres hos patienter, som udvikler ILD eller pneumonitis.

Kardiel dysfunktion/hjerteinsufficiens

Pazopanib's fordele og risici skal overvejes inden behandling af patienter, der tidligere har haft kardiel dysfunktion. Pazopanib's 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 antracyclin. Tidligere antracyclin-behandling 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). Én forsøgsperson kom sig ikke, og opfølgingsdata 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 attack 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 patients 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 letal 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.

Hypothyroidisme

Hypothyroidisme 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 hypothyroidisme have standardbehandling i henhold til almindelig medicinsk praksis. Tegn og symptomer på thyroideadysfunktion skal nøje observeres hos patienter i behandling med pazopanib, og patienterne skal have standardbehandling i henhold til almindelig medicinsk praksis efter behov. Der skal foretages regelmæssig monitorering af thyroideafunktionen.

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 intravenøs hydrering, skal overvejes før behandling med Votrient 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. filmovertrukken 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 metabolisme 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 metabolismen af pazopanib.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hæmmere

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

Samtidig administration af pazopanib (400 mg én gang daglig) og den kraftige CYP3A4- og P-gp-hæmmer ketoconazol (400 mg én gang daglig) i 5 på hinanden følgende dage resulterede i en stigning på 66 % og 45 % i middelværdierne af henholdsvis $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} for pazopanib i forhold til administration af pazopanib alene (400 mg én gang daglig i 7 dage). Sammenligning af de farmakokinetiske parametre af pazopanib C_{max} (interval for middelværdier 27,5 til 58,1 $\mu\text{g/ml}$) og $AUC_{(0-24)}$ (interval for middelværdier 48,7 til 1040 $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$) efter administration af pazopanib 800 mg alene og efter administration af pazopanib 400 mg plus ketoconazol 400 mg (middelværdi for C_{max} 59,2 $\mu\text{g/ml}$ og middelværdi for $AUC_{(0-24)}$ 1300 $\mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$) indikerer, at ved tilstedeværelse af en kraftig CYP3A4- og P-gp-hæmmer vil reduktion af pazopanibdosis til 400 mg én gang daglig hos størstedelen af patienterne resultere i en systemisk eksponering svarende til den, der er observeret efter administration af 800 mg pazopanib én 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 C_{max} 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-enzymene 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 én 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 C_{max} 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 én gang daglig og 80 mg/m² paclitaxel (CYP3A4- og CYP2C8-substrat) én gang ugentligt resulterede i en gennemsnitlig stigning på 26 % og 31 % i henholdsvis AUC og C_{max} af paclitaxel.

På basis af *in vitro* IC₅₀-værdier og *in vivo* C_{max} -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 én 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 C_{max} . 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 C_{max}), 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 én gang daglig om aftenen samtidig med PPI'en. Hvis samtidig administration af en H_2 -receptorantagonist er nødvendig, skal pazopanib tages uden føde mindst 2 timer før eller mindst 10 timer efter dosis af H_2 -receptorantagonist. Pazopanib skal administreres mindst 1 time før eller 2 timer efter administration af korttidsvirkende antacidum. Anbefalinger for samtidig administration af PPI'er og H_2 -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 vasktomi) 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 kvindelige 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

Votrient 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 attack, iskæmisk apopleksi, myokardieiskæmi, myokardieinfarkt og cerebralt infarkt, kardiell 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 ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældnen ($< 1/10.000$); 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 grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
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 mikro-angiopati (inkl. trombotisk trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom) †	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme	83 (7 %)	1 (<1 %)	0
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit ^e	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	Dysgeusi ^c	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 attack	7 (<1 %)	4 (<1 %)	0
		Somnolens	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 leukoencefalopati-syndrom †	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt	
Øjne	Almindelig	Slørret 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	Bradykardi	6 (<1 %)	0	0
		Myokardieinfarkt	5 (<1 %)	1 (<1 %)	4 (<1 %)
		Kardiel dysfunktion ^f	4 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Myokardieliskæmi	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension	473 (41 %)	115 (10 %)	1 (<1 %)
	Almindelig	Hedeture	16 (1 %)	0	0
		Venøse tromboemboliske bivirkninger ^g	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 %)
		Abdominalsmerter ^a	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 mave-tarmkanalen	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 %)
		Hepatotoksicitet	18 (2 %)	11 (<1 %)	2 (<1 %)
	Ikke almindelig	Gulsot	3 (<1 %)	1 (<1 %)	0
		Lægemedelinduceret 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 erytrodyseæstesi (PPE) (hånd-fodsyndrom)	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopeeci	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, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi	48 (4 %)	8 (<1 %)	0
		Myalgi	35 (3 %)	2 (<1 %)	0
		Muskelspasmer	25 (2 %)	0	0
	Ikke almindelig	Muskuloskeletale 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 administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (<1 %)
	Almindelig	Slimhindeinflammation	86 (7 %)	5 (<1 %)	0
		Asteni	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (<1 %)
		Ødem ^b	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 kreatinin-niveau i blodet	55 (5 %)	3 (<1 %)	0	
		Forhøjet lipase-niveau	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (<1 %)	
		Fald i antallet af hvide blodlegemer ^d	51 (4 %)	3 (<1 %)	0	
		Forhøjet niveau af thyroideastimulerende hormon i blodet	36 (3 %)	0	0	
		Forhøjet amylase-niveau i blodet	35 (3 %)	7 (<1 %)	0	
		Forhøjet gamma-glutamyltransferase-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 %)
	QT-forlængelse		7 (<1 %)	2 (<1 %)	0	
	Forhøjet aminotransferase-niveau		7 (<1 %)	1 (<1 %)	0	
	Abnorme resultater af thyroidea-funktionsprøve		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 Abdominal smerter og smerter i den øvre og nedre del af abdomen

^b Ødem, perifert ødem, øjenødem, lokaliseret ødem og ansigtsødem

^c Dysgeusi, ageusi og hypogeusi

^d Fald i antallet af hvide blodlegemer, fald i neutrofil- og leukocytaltallet

^e Nedsat appetit og anoreksi

^f Kardiell dysfunktion, venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopati

^g Venøs tromboembolisk bivirkning, dyb venetrombose, lungeemboli og trombose

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

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

Systemorganklasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Gingivitis	4 (1 %)	0	0
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig	Tumorsmerte	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Blod og lymfesystem^f	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 trombocytopenisk purpura og hæmolytisk uræmisk syndrom)	1 (<1 %)	1 (<1 %)	0
Det endokrine system	Almindelig	Hypothyroidisme	18 (5 %)	0	0
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminæmi ^f	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	Dysgeusi	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	Døsighed	3 (<1 %)	0	0
		Paræstesi	1 (<1 %)	0	0
	Cerebralt infarkt	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)	
Øjne	Almindelig	Sløret syn	15 (4 %)	0	0
Hjerte	Almindelig	Kardiel dysfunktion ^g	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 bivirkning ^d	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-tarmkanalen	Meget almindelig	Diarré	174 (46 %)	17 (4 %)
Kvalme			167 (44 %)	8 (2 %)	0
Opkastning			96 (25 %)	7 (2 %)	0
Abdominalsmarter ^a			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 blødning	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	Leverstvig*	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	Alopeeci	30 (8 %)	0	0
		Hudlidelse ^c	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
		Lysfølsomhedsreaktion	1 (<1 %)	0	0
Palmoplantar erytrodysestesisyndrom (hånd-fod-syndrom)		2 (<1 %)	0	0	
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Muskuloskeletale 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 administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (<1 %)
	Almindelig	Ødem ^b	18 (5 %)	1 (<1 %)	0
		Smerter i brystet	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Kulderystelser	10 (3 %)	0	0
	Ikke almindelig	Slimhindeinflammation ^e	1 (<1 %)	0	0
Asteni		1 (<1 %)	0	0	

Undersøgelser^h	Meget almindelig	Vægttab	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Almindelig	Unormalt udseende ved undersøgelse af øre, næse og hals ^e	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 gammaglutamyl-transferase	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 trombocytal	1 (<1 %)	0	1 (<1 %)
QT-forlængelse		2 (<1 %)	1 (<1 %)	0	
<p>† Behandlingsrelaterede bivirkninger rapporteret efter markedsføring (spontane case-rapporter og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib).</p> <p>* Behandlingsrelaterede bivirkninger indberettet udelukkende efter markedsføring. Hyppighed kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data.</p> <p>Følgende begreber er blevet kombineret:</p> <p>^a Abdominal smerter, smerter i den øvre del af abdomen og gastrointestinale smerter</p> <p>^b Ødem, perifert ødem og øjenlågsødem</p> <p>^c Størstedelen af disse tilfælde var palmoplantar erytrodysestesi-syndrom</p> <p>^d Venøs tromboembolisk bivirkning – inkluderer dyb venetrombose, lungeemboli og trombose-termer</p> <p>^e Størstedelen af disse tilfælde beskriver mucositis</p> <p>^f Hyppigheden er baseret på laboratorietabel-værdier VEG110727 (n = 240). Disse blev sjældnere rapporteret som bivirkninger af investigatoren, end laboratorietabel-værdierne giver udtryk for.</p> <p>^g Kardiell dysfunktion – inkluderer venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens og restriktiv kardiomyopati</p> <p>^h Hyppigheden er baseret på bivirkninger indberettet af investigatoren. Investigatoren indberettede sjældnere unormale laboratorieværdier som en bivirkning, end laboratorieværdi-tabellerne giver udtryk for.</p>					

Neutropeni, trombocytopeni og palmoplantar erytrodysestesi 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 **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

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.

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 IC_{50} -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

Renalcellekarinom (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 én 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 INF α -baseret behandling). Patienternes *performance status* (ECOG) var ens i pazopanib-gruppen og i placebo-gruppen (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.

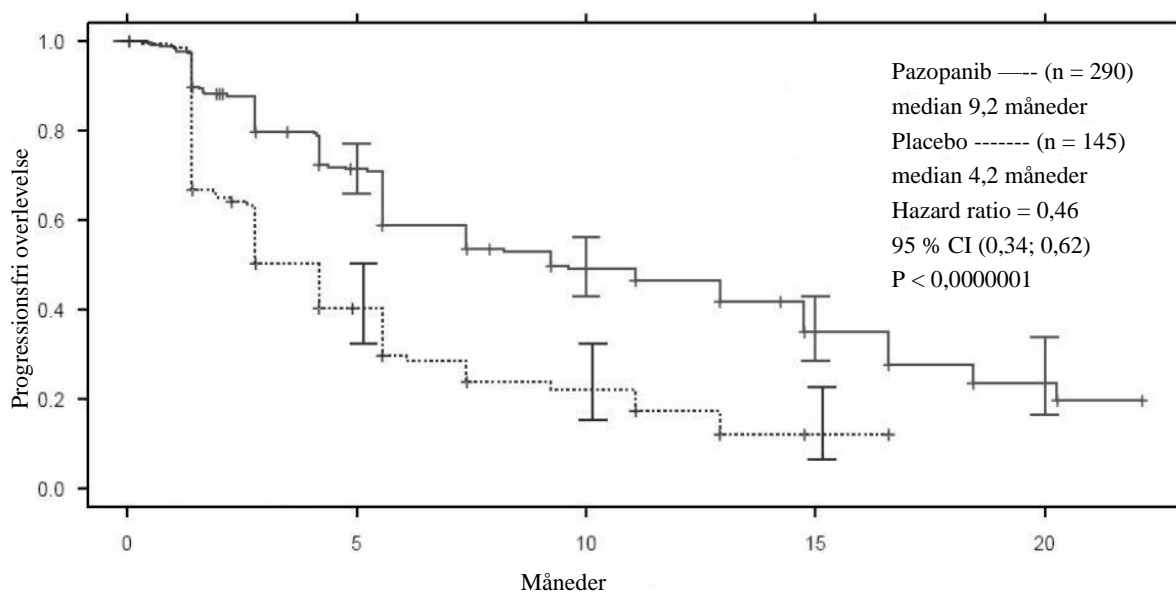
Lige mange patienter i hver behandlingsarm havde tidligere gennemgået nefrektomi (hhv. 89 % og 88 % i pazopanib- og placebo-armen) og/eller strålebehandling (hhv. 22 % og 15 % i pazopanib- og placebo-armen).

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)

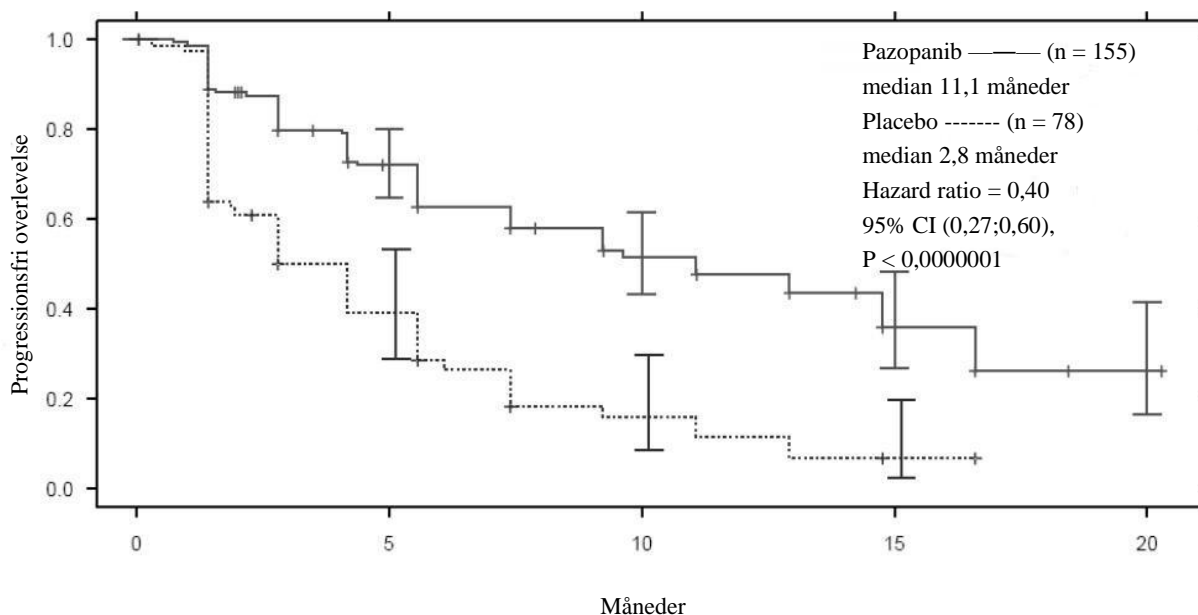
Endepunkter/studiepopulation	Pazopanib	Placebo	HR (95 % konfidensinterval)	P-værdi (én-sidet)
PFS				
Samlet* ITT	n = 290	n = 145		
Median (måneder)	9,2	4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
Responsrate % (95 % konfidensinterval)	n = 290 30 (25,1-35,6)	n = 145 3 (0,5-6,4)	–	<0,001
HR = hazard ratio, ITT = 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)



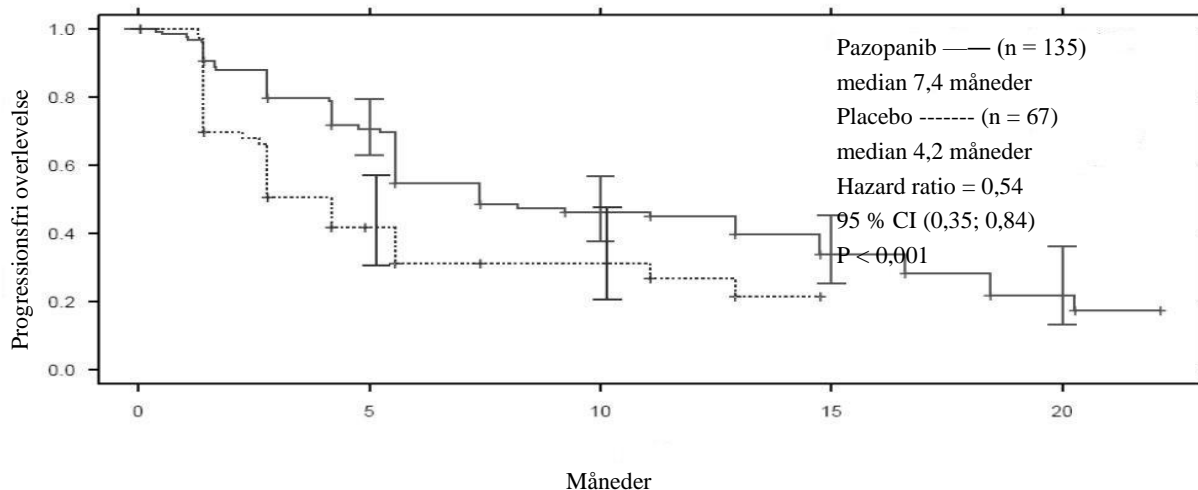
X-akse: Måneder, Y-akse: Progressionsfri overlevelse, Pazopanib — (n = 290), median 9,2 måneder; Placebo (n = 145), median 4,2 måneder; Hazard ratio = 0,46; 95 % konfidensinterval (0,34-0,62), P < 0,0000001

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 én gang daglig kontinuert eller sunitinib 50 mg én gang daglig i en 6-ugers cyklus med 4 uger med behandling efterfulgt af 2 uger uden behandling.

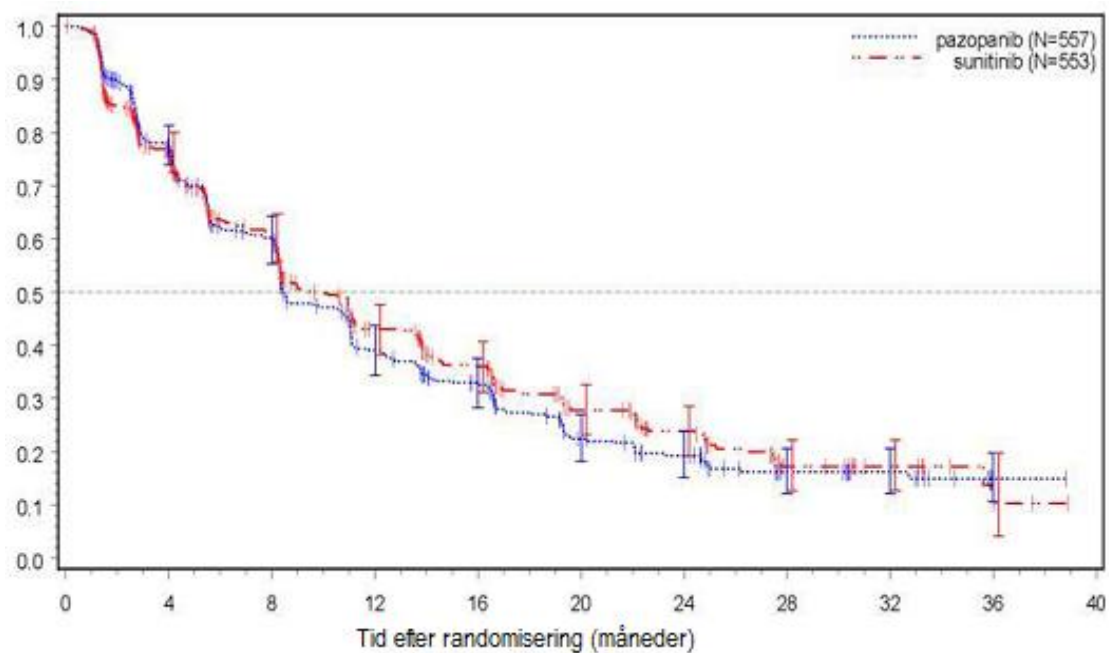
Det primære mål med dette studie var at evaluere og sammenligne PFS hos patienter behandlet med pazopanib i forhold til patienter behandlet med sunitinib. Demografiske karakteristika var ens for begge behandlingsarme. Sygdomskarakteristika ved initial diagnose og ved screening blev balanceret mellem 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)	0,915 ^a (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 punkttestimat 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 én 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 epiteloïd 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 rbdomyosarkom), vaskulær (epiteloïd hæmangioendoteliom, angiosarkom), uvis differentiering (synovial, epiteloïd, 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 rbdomyosarkomer, 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]).

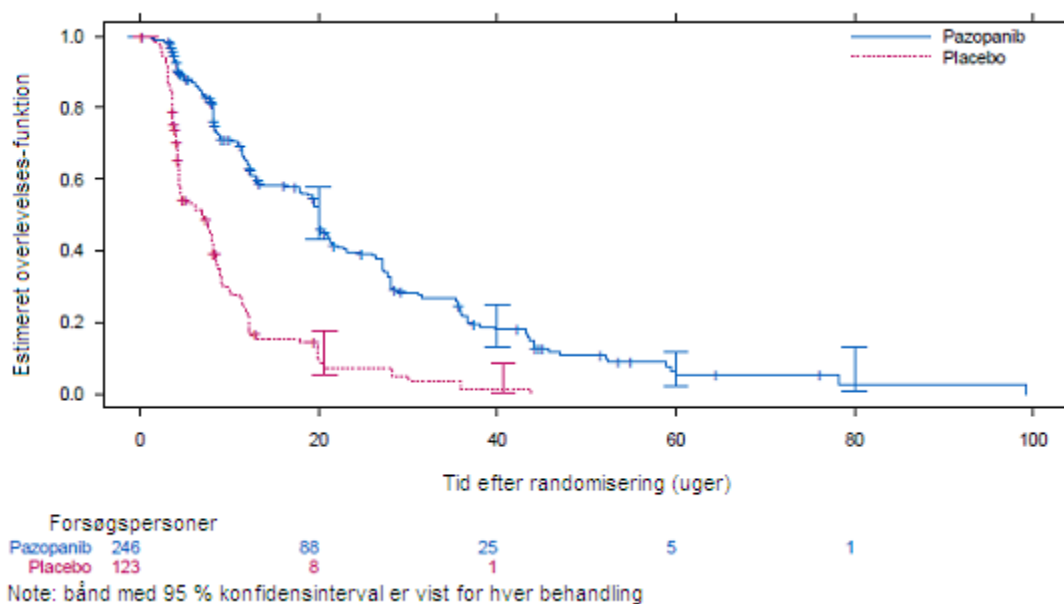
Studiets primære mål var progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på uafhængig radiologisk vurdering; de sekundære endepunkter omfattede samlet overlevelse (OS), samlet responsrate og responsvarighed.

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)	n = 246 20,0	n = 123 7,0	0,35 (0,26-0,48)	<0,001
Leiomyosarkom Median (uger)	n = 109 20,1	n = 49 8,1	0,37 (0,23-0,60)	<0,001
Undertyper af synovialsarkom Median (uger)	n = 25 17,9	n = 13 4,1	0,43 (0,19-0,98)	0,005
‘Andre’ undertyper af STS Median (uger)	n = 112 20,1	n = 61 4,3	0,39 (0,25-0,60)	<0,001
OS				
Overordnet ITT Median (måneder)	n = 246 12,6	n = 123 10,7	0,87 (0,67-1,12)	0,256
Leiomyosarkom* Median (måneder)	n = 109 16,7	n = 49 14,1	0,84 (0,56-1,26)	0,363
Undertyper af synovialsarkom* Median (måneder)	n = 25 8,7	n = 13 21,6	1,62 (0,79-3,33)	0,115
“Andre” undertyper af STS* Median (måneder)	n = 112 10,3	n = 61 9,5	0,84 (0,59-1,21)	0,325
Responstrate (CR+PR) % (95 % konfidensinterval)	4 (2,3-7,9)	0 (0,0-3,0)		
Responssvarigheden Median (uger) (95 % konfidensinterval)	38,9 (16,7-40,0)			
<p>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.</p>				

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 rhabdomyosarkom (N=12), ikke-rhabdomyosarkom 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 Votrient 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 (C_{\max}) på ca. $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ efter en mediantid på 3,5 timer (i intervallet 1,0-11,9 timer) og en $AUC_{0-\infty}$ -værdi på ca. $650 \pm 500 \mu\text{g time/ml}$. Daglig dosering resulterer i en øgning af AUC_{0-T} på 1,23 til 4 gange.

Der var ingen konsistent øgning af AUC eller C_{\max} 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 C_{\max} . 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 C_{\max} og nedsatte t_{\max} 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 $\mu\text{g/ml}$. *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. Én 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 nyrener.

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/minut til 150 ml/minut 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/minut. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse til patienter med en kreatininclearance på under 30 ml/minut, da der ikke er erfaring med anvendelse af pazopanib hos denne patientpopulation (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Let

Median *steady-state* pazopanib C_{\max} 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 én gang daglig, svarede til medianen hos patienter med normal leverfunktion (se tabel 7). 800 mg pazopanib én 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 én gang daglig. Medianværdier for *steady-state* C_{\max} og $AUC_{(0-24)}$ efter administration af 200 mg pazopanib én gang daglig til patienter med moderat nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 44 % og 39 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg én gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 7).

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

Svært

Medianværdier for *steady-state* C_{\max} og $AUC_{(0-24)}$ efter administration af 200 mg pazopanib én gang daglig til patienter med svært nedsat leverfunktion var henholdsvis ca. 18 % og 15 % af de tilsvarende medianværdier efter administration af 800 mg én gang daglig til patienter med normal leverfunktion (se tabel 3). 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	C_{\max} (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 – én gang daglig

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske parametre (C_{\max} , T_{\max} 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

Pazopanib's 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 ungrøtter 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, spermotilitet 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 Hjælpemidler

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K30)
Natriumstivelsesglycolat

Tabletövertræk

Hypromellose
Rød jernoxid (E 172)
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon (K30)
Natriumstivelsesglycolat

Tabletövertræk

Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen, som indeholder enten 30 eller 90 tabletter.

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen, som indeholder enten 30 eller 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter

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

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. juni 2010
Dato for seneste fornyelse: 8. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 200 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter
pazopanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg pazopanib (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

votrient 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER – 200 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter
pazopanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg pazopanib (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/628/001

EU/1/10/628/002

30 filmovertrukne tabletter

90 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – 400 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter
pazopanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg pazopanib (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

votrient 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET PÅ BEHOLDER – 400 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter
pazopanib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 400 mg pazopanib (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukken tablet

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

30 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Votrient 200 mg fillovertrukne tabletter Votrient 400 mg fillovertrukne tabletter

pazopanib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Votrient
3. Sådan skal du tage Votrient
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Votrient tilhører en gruppe af medicin, der kaldes *proteinkinasehæmmere*. Det virker ved at forhindre aktiviteten af proteiner, der er involveret i kræftcellers udvikling og evne til at sprede sig.

Votrient anvendes til voksne til behandling af:

- Fremskreden nyrekræft eller nyrekræft, der har spredt sig til andre organer.
- Visse former for bløddelssarkom, som er en kræfttype, der opstår i kroppens muskler, blodårer, fedtvæv eller andre væv, som findes rundt om og beskytter organerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Votrient

Tag ikke Votrient:

- **hvis du er allergisk** over for pazopanib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Votrient (angivet i punkt 6).

Tal med lægen, hvis du mener, at dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen før du tager Votrient:

- hvis du har en **hjertesygdom**.
- hvis du har en **leversygdom**.
- hvis du har haft **hjertesvigt eller et hjertetilfælde**.
- hvis du har haft en **punkteret lunge**.
- hvis du har haft problemer med **blødning, blodpropper eller forsnævring af pulsårerne**.
- hvis du har haft **mave- eller tarmproblemer**, f.eks. en *perforation* (et hul) eller *fistler* (dannelse af unormale passager mellem dele af tarmen).
- hvis du har problemer med **skjoldbruskkirtlen**.
- hvis du har problemer med din **nyrefunktion**.
- hvis du har eller har haft et **aneurisme** (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) eller en rift i en blodårevæg.

Fortæl det til lægen, hvis ovenstående gælder for dig. Lægen vil afgøre, om Votrient er egnet til dig. Det kan være nødvendigt at foretage nogle **ekstra undersøgelser** for at kontrollere, om dine nyrer, dit hjerte og din lever fungerer, som de skal.

Højt blodtryk og Votrient

Votrient kan øge dit blodtryk. Dit blodtryk vil blive målt, før du får Votrient, og mens du er i behandling. Hvis du har forhøjet blodtryk, vil du blive behandlet med blodtrykssænkende medicin.

- **Fortæl det til lægen**, hvis du har forhøjet blodtryk.

Hvis du skal opereres

Lægen vil stoppe din behandling med Votrient mindst 7 dage før din operation, da Votrient kan påvirke sårhelingen. Behandlingen genoptages, når såret er helet tilstrækkeligt.

Tilstande, som du skal holde øje med

Votrient kan forværre nogle tilstande eller give alvorlige bivirkninger. Du skal holde øje med bestemte symptomer, mens du er i behandling med Votrient, for at nedsætte risikoen. Se **punkt 4**.

Børn og unge

Votrient anbefales ikke til personer under 18 år. Det vides ikke på nuværende tidspunkt, hvor godt det virker hos denne aldersgruppe. Votrient må ikke anvendes til børn under 2 år på grund af betænkeligheder omkring sikkerheden.

Brug af anden medicin sammen med Votrient

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Nogle typer af medicin kan påvirke Votrients virkning eller øge sandsynligheden for, at du får bivirkninger. Votrient kan også påvirke anden medicins virkning. Disse omfatter:

- clarithromycin, ketoconazol, itraconazol, rifampicin, telithromycin, voriconazol (bruges til **behandling af infektioner**).
- atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir (bruges til **behandling af hiv**).
- nefazodon (bruges til **behandling af depression**).
- simvastatin og muligvis også andre statiner (bruges til **behandling af forhøjet kolesteroltal**).
- medicin, som **nedsætter mængden af mavesyre**. Hvordan du skal tage Votrient afhænger af, hvilken medicin du tager for at nedsætte mængden af mavesyre (f.eks. protonpumpehæmmer, H₂-antagonist eller syreneutraliserende midler). Kontakt lægen eller sundhedspersonalet for rådgivning.

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis du tager et eller flere af disse lægemidler.

Brug af Votrient sammen med mad og drikke

Du må ikke tage Votrient sammen med mad, da det påvirker optagelsen af Votrient. Votrient skal tages mindst 1 time før et måltid eller 2 timer efter et måltid (se punkt 3).

Du må ikke drikke grapefrugtjuice, mens du er i behandling med Votrient, da det kan øge risikoen for at få bivirkninger.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Votrient bør ikke anvendes, hvis du er gravid. Votrients virkning under graviditet kendes ikke.

- **Fortæl det til lægen, hvis du er gravid** eller planlægger at blive gravid.
- **Brug sikker prævention** for at undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Votrient og i mindst 2 uger efter behandlingen.
- **Hvis du bliver gravid under behandlingen** med Votrient, skal du fortælle det til lægen.

Du må ikke amme, mens du tager Votrient. Det vides ikke, om indholdsstofferne i Votrient går over i modermælken. Tal med lægen om dette.

Mandlige patienter (inkl. mænd, der er blevet steriliseret (vasektomi)), som har partnere, som enten er gravide eller kan blive gravide (inkl. kvinder, der anvender andre præventionsmetoder) skal bruge kondom under samleje, så længe de tager Votrient samt i mindst 2 uger efter sidste dosis.

Frugtbarheden kan påvirkes ved behandling med Votrient. Tal med lægen om dette.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Votrient kan give bivirkninger, der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

- Lad være med at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel, træt eller svag, eller hvis dit energiniveau er lavt.

Votrient indeholder natrium

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

3. Sådan skal du tage Votrient

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget Votrient skal tages

Den sædvanlige dosis er 800 mg, som tages én gang om dagen. Dosis kan tages som 2 tabletter på 400 mg eller som 4 tabletter på 200 mg. Dosis på 800 mg én gang daglig er den maksimale dosis pr. dag. Lægen kan nedsætte din dosis, hvis du får bivirkninger.

Hvornår skal Votrient tages

Du må ikke tage Votrient sammen med mad. Votrient skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Du kan for eksempel tage Votrient 2 timer efter morgenmaden eller 1 time før frokosten. Tag Votrient på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Tabletterne skal synkes hele med vand, én ad gangen. Tabletterne må ikke deles eller knuses, da dette påvirker optagelsen af Votrient og kan øge risikoen for bivirkninger.

Hvis du har taget for meget Votrient

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har taget for mange tabletter. Tag pakningen eller denne indlægsseddel med, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Votrient

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag blot den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke stoppe med at tage Votrient uden at tale med lægen først

Tag Votrient i den periode, lægen har foreskrevet. Du må kun stoppe behandlingen efter aftale med lægen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger**Hævelse af hjernen** (reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom)

Votrient kan, i sjældne tilfælde, give hævelse af hjernen, hvilket kan være livstruende. Symptomerne kan være:

- tab af taleevne
- synsændringer
- krampeanfald
- forvirring
- højt blodtryk

Stop med at tage Votrient og søg straks læge, hvis du oplever nogle af disse symptomer, eller hvis du får hovedpine i forbindelse med nogle af symptomerne.

Hypertensiv krise (pludselig og alvorlig blodtryksstigning)

Votrient kan til tider forårsage en pludselig og alvorlig blodtryksstigning. Dette er kendt som en hypertensiv krise. Din læge vil overvåge dit blodtryk, mens du tager Votrient. Tegn og symptomer på en hypertensiv krise kan omfatte:

- alvorlige brystmerter
- alvorlig hovedpine
- sløret syn
- forvirring
- kvalme
- opkastning
- alvorlig angst
- stakåndethed
- krampeanfald
- besvimelse

Stop med at tage Votrient og søg straks lægehjælp, hvis du udvikler hypertensiv krise.

Hjertepåvirkning

Risikoen for disse problemer kan være højere for personer, som allerede har hjerteproblemer eller som tager andre lægemidler. Du vil blive undersøgt for hjerteproblemer, mens du er i behandling med Votrient.

Nedsat hjertefunktion/hjertesvigt, hjerteanfald

Votrient kan påvirke hvor godt dit hjerte pumper eller kan øge sandsynligheden for at få et hjerteanfald. Tegn og symptomer omfatter:

- uregelmæssige eller hurtige hjerteslag
- hurtig hjerteflakken
- besvimelse
- smerter i eller trykken for brystet
- smerter i dine arme, ryg, hals eller kæbe
- stakåndethed
- hævelse i benet

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af disse symptomer.

Ændringer i hjerterytmen (QT forlængelse)

Votrient kan påvirke hjerterytmen, hvilket hos nogle personer kan udvikle sig til en potentiel alvorlig hjertetilstand, der er kendt som torsades de pointes. Dette kan resultere i en meget hurtig hjerterytme (puls) og medføre pludseligt bevidsthedstab.

Fortæl det til lægen, hvis du bemærker **usædvanlige ændringer i dine hjerteslag**, f.eks. at hjertet slår for hurtigt eller for langsomt.

Slagtilfælde

Votrient kan øge din sandsynlighed for at få et slagtilfælde. Tegn og symptomer på slagtilfælde kan omfatte:

- følelsesløshed eller svaghed i den ene side af din krop
- problemer med at tale
- hovedpine
- svimmelhed

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af disse symptomer.

Blødning

Votrient kan medføre alvorlig blødning i fordøjelsessystemet (f.eks. maven, spiserøret, endetarmen eller tarmen) eller i lungerne, nyrerne, munden, vagina og hjernen, selvom dette ikke er almindeligt. Symptomerne omfatter:

- blod i afføringen eller sort afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- ophostning eller opkastning af blod

Søg straks lægehjælp, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Perforering og fistler

Votrient kan forårsage en rift (perforering) i maven eller tarmvæggen eller udvikling af en unormal forbindelse mellem to dele af fordøjelseskanalen (en fistel). Tegn og symptomer kan omfatte:

- alvorlige mavesmerter
- kvalme og/eller opkastning
- feber
- udvikling af et hul (perforering) i mave, tyndtarm eller tyktarm, hvorfra blodigt eller uklart, lugtende pus frigives

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af disse symptomer.

Leverproblemer

Votrient kan forårsage problemer med din lever, som kan udvikle sig til alvorlige tilstande, som fx nedsat leverfunktion og leversvigt, som kan være dødelig. Din læge vil kontrollere dine leverenzymmer, mens du tager Fotrient. Tegn på, at din lever muligvis ikke fungerer korrekt, kan omfatte:

- gulfarvning af din hud eller af det hvide i dine øjne (gulsot)
- mørk urin
- træthed
- kvalme
- opkastning
- appetitløshed
- smerter i højre side af dit maveområde (abdomen)
- tendens til blå mærker

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af disse symptomer.

Blodpropper

Dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli

Votrient kan forårsage blodpropper i dine blodårer, især i dine ben (dyb venetrombose eller DVT), som også kan bevæge sig til dine lunger (lungeemboli). Tegn og symptomer kan omfatte:

- stærke brystmerter
- stakåndethed
- hurtig vejrtrækning
- smerter i benene
- hævelse af dine arme og hænder eller ben og fødder

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Votrient kan forårsage blodpropper i de små blodkar i nyrerne og hjernen, ledsaget af et fald i røde blodlegemer og celler involveret i koagulering (trombotisk mikroangiopati, TMA). Tegn og symptomer kan omfatte:

- tendens til blå mærker
- højt blodtryk
- feber
- forvirring
- døsighed
- krampeanfald
- nedsat produktion af urin

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af disse symptomer.

Tumorlysesyndrom

Votrient kan forårsage hurtig nedbrydning af kræftceller, som fører til tumorlysesyndrom, der kan være dødeligt for nogle personer. Symptomer kan inkludere uregelmæssig hjerterytme, krampeanfald, forvirring, muskelkramper eller spasmer eller nedsat urinproduktion. **Søg straks lægehjælp**, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Infektioner

Infektioner, der opstår under behandling med Votrient, kan muligvis blive alvorlige. Symptomer på infektioner kan omfatte:

- feber
- influenza-lignende symptomer som fx hoste, træthed og kropssmerter, der ikke går væk
- stakåndethed og/eller hvæsende vejrtrækning
- smerter, når du tisser
- rifter, hudafskrabninger eller sår der er røde, varme, hævede eller smertefulde

Søg straks lægehjælp, hvis du får nogen af disse symptomer.

Betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne

Votrient kan, i sjældne tilfælde, give inflammation i lungerne (interstitiel lungesygdom, betændelseslignende reaktion), som hos nogle patienter kan være dødelig. Symptomerne inkluderer åndenød eller hoste, der ikke går væk. Du vil blive undersøgt for lungeproblemer, mens du tager Votrient.

Søg straks lægehjælp, hvis du får sådanne symptomer.

Problemer med skjoldbruskkirtlen

Votrient kan nedsætte mængden af det hormon, der produceres i skjoldbruskkirtlen i kroppen. Det kan medføre vægtøgning og træthed. Du vil blive undersøgt for mængden af skjoldbruskkirtelhormon i blodet, mens du er i behandling med Votrient.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever markant vægtøgning eller træthed.

Uskarpt eller forringet syn

Votrient kan forårsage løsning af eller rift i huden bagerst i øjet (nethindeløsning eller rift i nethinden). Dette kan give sløret eller forringet syn.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever ændringer ved dit syn.

Bivirkninger (herunder alvorlige bivirkninger under den relevante frekvenskategori)

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- højt blodtryk
- diarré
- kvalme eller opkastning
- mavesmerter
- appetitløshed
- vægttab
- smagsforstyrrelser eller ingen smagssans
- ømhed i munden
- hovedpine
- tumorsmerte
- manglende energi, følelse af svaghed eller træthed
- ændringer i hårfarve
- usædvanligt hårtab eller tyndere hår
- lyse pletter på huden (mindre pigment)
- udslæt, som muligvis medfører afskalning af huden
- rødme og hævelse af håndfladerne og fodsålerne

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en eller flere af disse bivirkninger bliver generende.

Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blod- eller urinprøver:

- forhøjede leverenzymmer
- nedsat albumin i blodet
- protein i urinen
- nedsat antal blodplader (celler, der hjælper blodet til at størkne)
- nedsat antal hvide blodlegemer

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- fordøjelsesbesvær, oppustethed, luft i maven
- næseblod
- mundtørhed eller sår i munden
- infektioner
- unormal døsigthed
- søvnproblemer
- bryst smerter, åndenød, smerter i benene og hævede ben/fødder. Dette kan være symptomer på en blodprop (trombe). Hvis blodproppen river sig løs, kan den føres med blodet til lungerne, og dette kan være livstruende og endda dødeligt.
- hjertet er mindre effektivt til at pumpe blod rundt i kroppen (kardiel dysfunktion)
- langsomme hjerteslag
- blødning i munden, fra endetarmen eller i lungerne
- svimmelhed
- uklart syn
- hedeure
- hævelse på grund af væskeophobning i ansigt, hænder, ankler, fødder eller øjenlåg
- prikken, svaghed eller følelseløshed i hænder, arme, ben eller fødder
- hudlidelse, rødme, kløe, tør hud
- neglelidelser
- brændende, prikkende, kløende eller snurrende følelse i huden
- kuldefølelse med kulderystelser
- udtalt svedtendens
- væskemangel (dehydrering)
- muskel-, led- eller senesmerter eller smerter i brystet, muskelkramper
- hæshed
- åndenød
- hoste
- ophostning af blod
- hikke
- punkteret lunge, hvor luften bliver fanget mellem lungen og brystet, hvilket ofte forårsager åndenød (pneumothorax)

Fortæl det til lægen eller på apoteket, hvis en eller flere af disse bivirkninger bliver generende.

Almindelige bivirkninger, der kan ses i dine blod- eller urinprøver:

- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen
- unormal leverfunktion
- forhøjet bilirubin-niveau (et stof, der dannes af leveren)
- forhøjet lipase-niveau (et fordøjelsesenzym)
- forhøjet kreatinin-niveau (et stof, der dannes i musklerne)
- ændringer i niveauet af andre stoffer/enzymer i blodet. Lægen vil informere dig om resultaterne af dine blodprøver

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer):

- slagtilfælde
- midlertidigt fald i blodtilførslen til hjernen (forbigående iskæmisk anfald)
- afbrydelse af blodtilførslen til en del af hjertet eller blodprop i hjertet (myokardieinfarkt)
- delvis afbrydelse af blodtilførslen til en del af hjertet (myokardieiskæmi)
- blodpropper, ledsaget af nedsat antal røde blodlegemer og celler involveret i blodets evne til at størkne (trombotisk mikroangiopati, TMA). Blodpropper kan skade organer, såsom hjernen eller nyrerne.
- forhøjet antal røde blodlegemer
- pludselig åndenød, især når den er ledsaget af en skarp smerte i brystet og/eller hurtig vejtrækning (lungeemboli)
- alvorlig blødning i fordøjelsessystemet (f.eks. maven, spiserøret eller tarmen) eller i nyrerne, vagina og hjernen
- forstyrrelse af hjerterytmen (QT-forlængelse)
- hul (perforation) i maven eller tarmen
- dannelse af unormale passager mellem dele af tarmen (fistler)
- voldsom eller uregelmæssig menstruation
- pludselig markant øgning af blodtrykket (hypertensiv krise)
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- leverbetændelse, dårlig funktion af leveren eller leverskade
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- bughindebetændelse (peritonitis)
- løbende næse
- udslæt, der kan være kløende eller betændt (flade eller hævede områder eller blærer)
- hyppig afføring
- øget følsomhed af huden over for sollys
- nedsat følelse eller følsomhed, specielt i huden
- sår på huden, der ikke heler (hudulceration)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer):

- betændelseslignende reaktion (inflammation) i lungerne
- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (aneurismer og arterielle dissektioner)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- tumorlysesyndrom som følge af hurtig nedbrydning af kræftceller
- leversvigt

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Denne medicin kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Votrient indeholder:

- Aktivt stof: pazopanib (som hydrochlorid).
Hver Votrient 200 mg filmovertrukken tablet indeholder 200 mg pazopanib.
Hver Votrient 400 mg filmovertrukken tablet indeholder 400 mg pazopanib.
- Øvrige indholdsstoffer i tabletterne på 200 mg og 400 mg er: hypromellose, macrogol 400, magnesiumstearat, mikrokrystallinsk cellulose, polysorbat 80, povidon (K30), natriumstivelsesglycolat, titandioxid (E171). Votrient 200 mg tabletter indeholder endvidere rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Votrient 200 mg filmovertrukne tabletter er kapselformede og lyserøde med "GS JT" trykt på den ene side. De fås i beholdere med 30 eller 90 tabletter.

Votrient 400 mg filmovertrukne tabletter er kapselformede og hvide med "GS UHL" trykt på den ene side. De fås i beholdere med 30 eller 60 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser eller tabletstyrker er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.