

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdrasjerte tabletter
Pazopanib Glenmark 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pazopanibhydroklorid tilsvarende 200 mg pazopanib.

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder pazopanibhydroklorid tilsvarende 400 mg pazopanib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdrasjerte tabletter

Kapselformet, rosa, filmdrasjert tablett med 200 gravert på den ene siden, med omtrentlig dimensjon 14 mm x 6 mm.

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdrasjerte tabletter

Kapselformet, rosa, filmdrasjert tablett med 400 gravert på den ene siden, med omtrentlig dimensjon 18 mm x 7 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nyrecellekarsinom (RCC)

Pazopanib Glenmark er indisert til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne og til pasienter som tidligere har fått cytokinbehandling for avansert sykdom.

Bløtvevssarkom (STS)

Pazopanib Glenmark er indisert til behandling av voksne pasienter med spesifikke undergrupper av avansert bløtvevssarkom (STS) som tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom eller som har hatt sykdomsprogresjon innenfor de siste 12 måneder etter (neo)adjuvant behandling.

Effekt og sikkerhet er kun vist ved enkelte histologiske tumorundergrupper av STS (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Pazopanib Glenmark bør bare initieres av lege med erfaring fra administrering av kreftlegemidler.

Dosering

Voksne

Den anbefalte dosen av pazopanib for behandling av RCC og STS er 800 mg én gang daglig.

Dosejustering

Dosejusteringer (reduksjon eller økning) skal gjøres stegvis med 200 mg reduksjoner eller økninger basert på individuell tolerabilitet for å kunne håndtere bivirkninger. Dosen av pazopanib skal ikke overskride 800 mg.

Pediatrisk populasjon

Pazopanib bør ikke brukes av barn under 2 år av hensyn til sikkerhet for organvekst og -modning (se pkt. 4.4 og 5.3).

Sikkerhet og effekt av pazopanib hos barn i alderen 2 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre

Det er begrenset med data på bruk av pazopanib til pasienter som er 65 år og eldre. I kliniske studier av pazopanib mot RCC ble det ikke observert klinisk signifikante forskjeller i sikkerhet mellom pasienter over og under 65 år. Kliniske erfaringer har ikke vist forskjeller i respons mellom disse aldersgruppene, men det kan ikke utelukkes høyere sensitivitet hos enkelte eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon har sannsynligvis ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til pazopanib på grunn av den lave renale utskillelsen av pazopanib og dens metabolitter (se pkt. 5.2). Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med kreatinin clearance over 30 ml/min. Forsiktighet må utvises ved administrering til pasienter med kreatinin clearance under 30 ml/min da det ikke foreligger erfaring med pazopanib fra denne pasientgruppen.

Nedsatt leverfunksjon

Doseringsanbefalingene for pasienter med nedsatt leverfunksjon er basert på farmakokinetiske studier av pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Alle pasienter skal gjennomgå leverfunksjonstester for å avklare om det foreligger nedsatt leverfunksjon før oppstart og under behandling med pazopanib (se pkt. 4.4). Administrering av pazopanib til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon må gjøres med forsiktighet og tett oppfølging av tolerabilitet. 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalte dosen til pasienter med lette avvik i serum levertester (definert enten som normal bilirubin og enhver grad av økt alaninaminotransferase (ALAT), eller som en økning i bilirubin (> 35 % direkte) opp til 1,5 ganger øvre normalgrense (ULN) uavhengig av ALAT-verdi). Reduksjon av dosen til 200 mg én gang daglig er anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (definert som økning i bilirubin > 1,5 til 3 ganger ULN uavhengig av ALAT-verdi) (se pkt. 5.2).

Pazopanib er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (definert som totalbilirubin > 3 x ULN uavhengig av ALAT-verdien).

Se pkt. 4.4 for levermonitorering og dosejustering hos pasienter med legemiddelindusert levertoksisitet.

Administrasjonsmåte

Pazopanib Glenmark er til oral bruk. Det skal tas utenom måltider, minst en time før eller to timer etter mat (se pkt. 5.2). De filmdrasjerte tablettene skal tas hele med vann og skal ikke deles eller knuses (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Levereffekter

Tilfeller av leversvikt (inkludert fatale tilfeller) er rapportert ved bruk av pazopanib. Administrering av pazopanib til pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon skal gjøres med forsiktighet og under tett oppfølging. 800 mg pazopanib én gang daglig er den anbefalte dosen til pasienter med lette avvik i serum levertester (enten normal bilirubin og enhver grad av økt ALAT, eller økning av bilirubin opp til 1,5 x ULN uavhengig av ALAT-verdi). For pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon anbefales det at dosen av pazopanib reduseres til 200 mg én gang daglig (økning av bilirubin > 1,5 til 3 x ULN uavhengig av ALAT-verdi) (se pkt. 4.2 og 5.2). Pazopanib er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (totalbilirubin > 3 x ULN uavhengig av ALAT-nivået) (se pkt. 4.2 og 5.2). Eksponering ved en dose på 200 mg er markant redusert, men varierer sterkt hos disse pasientene, med verdier som anses som utilstrekkelige til å gi klinisk relevant effekt.

I kliniske studier med pazopanib ble det observert økninger i serum transaminaser (ALAT, aspartat aminotransferase [ASAT]) og bilirubin (se pkt. 4.8). I de fleste tilfellene ble det rapportert om isolerte økninger av ALAT og ASAT uten samtidig økning av alkalisk fosfatase eller bilirubin. Pasienter over 60 år kan ha større risiko for lett (> 3 x ULN) til alvorlig (> 8 x ULN) økning av ALAT. Pasienter som bærer HLA-B*57:01-allelet har også en økt risiko for pazopanibassosiert ALAT-økning. Leverfunksjonen bør monitoreres hos alle pasienter som mottar pazopanib, uavhengig av genotype eller alder (se pkt. 5.1).

Leverserumtester bør gjøres før oppstart av behandling med pazopanib, ved uke 3, 5, 7 og 9 og deretter ved måned 3 og 4, med tilleggtester som klinisk indisert. Regelmessig testing bør fortsette etter måned 4.

Se tabell 1 for veiledning om dosejustering hos pasienter med baselineverdi av totalbilirubin $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ og ASAT og ALAT $\leq 2 \times \text{ULN}$:

Tabell 1 Dosejustering for legemiddelindusert levertoksisitet

Leververdier	Dosejustering
Transaminase-økning mellom 3 og 8 x ULN	Fortsett med pazopanib med ukentlig monitorering av leverfunksjon til transaminaseverdien returnerer til grad 1 eller baseline.
Transaminase-økning > 8 x ULN	Avbryt pazopanib til transaminaseverdien returnerer til grad 1 eller baseline. Dersom den potensielle nytten av å fortsette pazopanibbehandling er vurdert til å oppveie for risikoen for levertoksisitet, kan pazopanib gjenopptas med en redusert dose på 400 mg daglig og leverfunksjonstester tas ukentlig i 8 uker. Pazopanib skal permanent seponeres ved en økning i transaminaseverdien på > 3 x ULN etter pazopanib er gjenopptatt.
Transaminase-økning > 3 x ULN samtidig med bilirubin-økning > 2 x ULN	Pazopanib skal seponeres permanent. Pasienter skal monitoreres til de igjen befinner seg i grad 1 eller ved baseline. Pazopanib er en UGT1A1-hemmer. Lett, indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinanemi kan forekomme hos pasienter med Gilbert's syndrom. Pasienter som kun har lett indirekte hyperbilirubinanemi, kjent eller mistenkt Gilbert's syndrom, og økt ALAT > 3 x ULN skal behandles i henhold til anbefalingene gitt for isolert ALAT-økning.

Samtidig bruk av pazopanib og simvastatin øker risikoen for stigning av ALAT (se pkt. 4.5). Samtidig inntak må gjøres med forsiktighet og overvåkes nøye.

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert nylig diagnostiserte symptomatiske episoder av forhøyet blodtrykk (hypertensive kriser) har oppstått i kliniske studier med pazopanib. Blodtrykk bør være godt kontrollert før oppstart av behandling med pazopanib. Pasienter bør monitoreres for hypertensjon tidlig etter behandlingsstart (ikke senere enn én uke etter oppstart av pazopanib) og deretter hyppig for å sikre blodtrykkskontroll. Forhøyet blodtrykk (systolisk blodtrykk ≥ 150 mm Hg eller diastolisk blodtrykk ≥ 100 mm Hg) oppstod tidlig i behandlingsforløpet med pazopanib (ca. 40 % før dag 9 og ca. 90 % av tilfellene oppstod i løpet av de første 18 ukene). Blodtrykket bør monitoreres og behandles raskt ved hjelp av en kombinasjon av antihypertensiv behandling og dosejustering av pazopanib (avbrudd og re-initiering ved redusert dose basert på klinisk vurdering) (se pkt. 4.2 og 4.8). Pazopanib skal seponeres dersom der er tegn på hypertensiv krise eller dersom hypertensjonen er alvorlig og vedvarer til tross for blodtrykksbehandling og dosereduksjon av pazopanib.

Posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) / Reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS)

PRES/RPLS er rapportert i forbindelse med pazopanib. Symptomer på PRES/RPLS kan være hodepine, hypertensjon, krampeanfall, letargi, forvirring, blindhet samt andre visuelle og nevrologiske forstyrrelser, og kan være dødelig. Pasienter som utvikler PRES/RPLS skal seponere behandling med pazopanib permanent.

Interstitiell lungesykdom (ILD) / Pneumonitt

ILD kan være dødelig og er blitt rapportert i forbindelse med pazopanib (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for lungesyntomer som indikerer ILD/pneumonitt, og pasienter som utvikler ILD eller pneumonitt skal avslutte behandlingen med pazopanib.

Hjertedysfunksjon/hjertesvikt

Risiko og fordeler av pazopanib bør vurderes før behandling startes opp hos pasienter som har kjent hjertedysfunksjon. Sikkerhet og farmakokinetikk av pazopanib hos pasienter med moderat til alvorlig hjertesvikt eller pasienter med venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF) under normalnivå, er ikke undersøkt.

I kliniske studier med pazopanib har det forekommet hendelser med hjertedysfunksjon som f.eks. kongestiv hjertesvikt og redusert LVEF (se pkt. 4.8). I en randomisert studie som sammenlignet pazopanib og sunitinib i RCC (VEG108844), hadde forsøkspersonene måling av LVEF ved baseline og senere oppfølginger. Myokard-dysfunksjon forekom hos 13 % (47/362) av pasientene i pazopanibarmen sammenlignet med 11 % (42/369) av pasientene i sunitinibarmen. Kongestiv hjertesvikt ble observert hos 0,5 % av pasientene i hver behandlingsarm. Kongestiv hjertesvikt ble rapportert hos 3 av 240 forsøkspersoner (1 %) i fase III-studien VEG110727. Redusert LVEF hos forsøkspersoner som hadde gjennomgått post-baseline og oppfølging av LVEF målinger ble oppdaget hos 11 % (15/140) i pazopanibarmen sammenlignet med 3 % (1/39) i placeboarmen.

Risikofaktorer

Tretten av de 15 forsøkspersonene i pazopanibarmen i fase-III studien STS hadde samtidig hypertensjon som kan ha forverret hjertedysfunksjonen hos pasienter i risikozonen ved å øke "afterload". 99 % av pasientene (243/246) inkludert i fase III-studien STS fikk antracyklin. Dette inkluderer også de 15 forsøkspersonene. Tidligere antracyklin-behandling kan være en risikofaktor for hjertedysfunksjon.

Utfall

Fire av de 15 forsøkspersonene opplevde fullstendig rekonvalesens (innenfor 5 % av baselineverdi) og 5 opplevde delvis rekonvalesens (innenfor normalområdet, men > 5 % under baseline). En forsøksperson opplevde ikke rekonvalesens og oppfølgingsdata var ikke tilgjengelig for de andre 5 forsøkspersonene.

Håndtering

Hvis klinisk indisert, bør avbrudd av pazopanib og/eller dosereduksjon kombineres med behandling av hypertensjon (hvis relevant – se avsnittet vedørende hypertensjon over) hos pasienter med signifikant redusert LVEF.

Pasienter bør monitoreres nøye for kliniske tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt. Baseline og periodisk evaluering av LVEF anbefales hos pasienter med risiko for hjertedysfunksjon.

QT-forlengelse og torsades de pointes

I kliniske studier med pazopanib har det forekommet QT-forlengelse og torsades de pointes (se pkt. 4.8). Pazopanib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med historie med forlengelse av QT-intervallet, hos pasienter som tar antiarytmika eller andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet og hos pasienter med pre-eksisterende hjertesykdom. Ved bruk av pazopanib er det anbefalt baseline og periodisk monitorering av EKG, samt vedlikehold av elektrolytter (f.eks. kalsium, magnesium og natrium) innenfor normalområdet.

Aterotrombotiske hendelser

I kliniske studier med pazopanib er det observert hjerteinfarkt, myokardial iskemi, iskemisk hjerneslag og transitorisk iskemisk anfall (se pkt. 4.8). Fatale tilfeller har vært observert. Pazopanib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har økt risiko for trombotiske hendelser eller som tidligere har hatt trombotiske hendelser. Pazopanib har ikke blitt studert hos pasienter som har hatt en slik hendelse de siste 6 måneder. En beslutning om behandling må være basert på vurdering av den individuelle pasientens nytte/risiko.

Venøse tromboemboliske hendelser

I kliniske studier med pazopanib er det observert venøse tromboemboliske hendelser inkludert venøs trombose og fatal lungeemboli. Selv om disse hendelsene er observert både i RCC- og STS-studier, var forekomsten høyere i STS-populasjonen (5 %) sammenlignet med RCC-populasjonen (2 %).

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA er rapportert i kliniske studier med pazopanib som monoterapi, i kombinasjon med bevacizumab og i kombinasjon med topotekan (se pkt. 4.8). Pasienter som utvikler TMA skal seponere behandling med pazopanib permanent. Reversering av effektene av TMA er observert etter seponering av behandling. Pazopanib er ikke godkjent til bruk sammen med andre legemidler.

Hemoragiske hendelser

Hemoragiske hendelser er rapportert i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Fatale hemoragiske tilfeller har forekommet. Pazopanib har ikke blitt studert hos pasienter som har hatt hemoptyse, hjerneblødning, eller klinisk signifikant gastrointestinal blødning i løpet av de siste 6 månedene. Pazopanib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med signifikant risiko for blødning.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med pazopanib må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurismer i sykehistorien.

Gastrointestinale (GI) perforasjoner og fistler

I kliniske studier med pazopanib har det forekommet hendelser med gastrointestinal perforasjon eller fistler (se pkt. 4.8). Fatale perforasjonstilfeller har forekommet. Pazopanib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for GI-perforasjoner eller -fistler.

Sårtilheling

Det er ikke gjennomført studier som undersøker effekten av pazopanib på sårtilheling. Siden vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF)-hemmere kan redusere sårtilheling, bør behandling med pazopanib seponeres minst 7 dager før kirurgi. Beslutning om å gjenoppta behandling med pazopanib skal baseres på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling. Pazopanib skal seponeres hos pasienter med sårruptur.

Hypotyreoidisme

Hypotyreoidisme er rapportert i kliniske studier med pazopanib (se pkt. 4.8). Laboratoriemålinger av tyreoidfunksjon ved baseline er anbefalt og pasienter med hypotyreoidisme skal behandles i henhold til standard medisinsk praksis før oppstart av pazopanib. Alle pasienter bør følges nøye for tegn og symptomer på tyreoiddysfunksjon under behandling med pazopanib. Laboratoriemonitorering av tyreoidfunksjon bør utføres jevnlig og behandles i henhold til standard medisinsk praksis.

Proteinuri

Proteinuri er rapportert fra kliniske studier med pazopanib. Baseline og periodiske urinalyser er anbefalt under behandling og pasienter bør monitoreres for forverret proteinuri. Pazopanib skal seponeres dersom pasienten utvikler nefrotisk syndrom.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Forekomsten av TLS, inkludert fatalt TLS, er blitt forbundet med bruk av pazopanib (se pkt. 4.8). Pasienter med økt risiko for TLS inkluderer de med hurtigvoksende tumorer, høy tumorbyrde, nedsatt nyrefunksjon eller dehydrering. Forebyggende tiltak, slik som behandling av forhøyet urinsyrenivå og intravenøs hydrering, bør vurderes før oppstart av pazopanib. Pasienter med økt risiko skal overvåkes nøye og behandles som klinisk indisert.

Pneumothorax

I kliniske studier med pazopanib ved avansert bløtvevssarkom er det observert tilfeller av pneumothorax (se pkt. 4.8). Pasienter som får behandling med pazopanib bør observeres nøye for tegn og symptomer på pneumothorax.

Pediatrisk populasjon

Siden virkningsmekanismen til pazopanib kan ha en alvorlig effekt på organvekst og -modning ved tidlig postnatal utvikling hos gnagere (se pkt. 5.3), bør ikke pazopanib gis til pediatriske pasienter under 2 år.

Infeksjoner

Tilfeller av alvorlige infeksjoner (med eller uten nøytropeni) er blitt rapportert. Noen tilfeller har vært fatale.

Kombinasjon med andre systemiske kreftbehandlinger

Kliniske studier av pazopanib kombinert med en rekke andre kreftbehandlinger (inkludert f.eks. pemetreksed, lapatinib eller pembrolizumab) ble tidlig avsluttet grunnet bekymring for økt toksisitet

og/eller dødelighet, og en sikker og effektiv kombinasjonsdose har ikke blitt etablert for disse behandlingsregimene.

Graviditet

Prekliniske dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dersom pazopanib brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun bruker pazopanib, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret. Kvinner i fertil alder skal rådes til å unngå å bli gravide mens de bruker pazopanib (se pkt. 4.6).

Interaksjoner

Samtidig administrering av sterke hemmere av CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) eller BCRP (brystkreftresistensprotein) bør unngås på grunn av risiko for økt eksponering av pazopanib (se pkt. 4.5). Det bør vurderes å velge alternative legemidler med ingen eller minimalt potensiale til å hemme CYP3A4, P-gp, eller BCRP.

Samtidig behandling med CYP3A4-induktorer skal unngås på grunn av risiko for redusert eksponering av pazopanib (se pkt. 4.5).

Det er observert tilfeller av hyperglykemi ved samtidig behandling med ketokonazol.

Samtidig administrering av substrater for uridindifosfat glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) (f.eks. irinotekan) må gjøres med forsiktighet siden pazopanib hemmer UGT1A1 (se pkt. 4.5).

Grapefruktjuice skal unngås under behandling med pazopanib (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på pazopanib

In vitro studier antyder at den oksidative metabolismen av pazopanib i humane levermikrosomer hovedsakelig er mediert av CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP1A2 og CYP2C8. Hemmere og induktorer av CYP3A4 kan derfor endre metabolismen av pazopanib.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-hemmere

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

Samtidig administrering av pazopanib (400 mg én gang daglig) med den sterke CYP3A4- og P-gp hemmeren ketokonazol (400 mg én gang daglig) i 5 påfølgende dager, resulterte i 66 % økning i gjennomsnittlig pazopanib $AUC_{(0-24)}$ og 45 % økning i pazopanib C_{max} , sammenlignet med pazopanib administrert alene (400 mg én gang daglig i 7 dager). Farmakokinetiske parametere for pazopanib er sammenlignet etter administrering av 800 mg pazopanib alene (område for gjennomsnittlig C_{max} 27,5-58,1 mikrogram/ml og område for gjennomsnittlig $AUC_{(0-24)}$ 48,7-1040 mikrogram*t/ml) og etter administrering av 400 mg pazopanib pluss 400 mg ketokonazol (gjennomsnittlig C_{max} 59,2 mikrogram/ml og gjennomsnittlig $AUC_{(0-24)}$ 1300 mikrogram*t/ml). Dette indikerer at ved samtidig administrering av en sterk CYP3A4- og P-gp-hemmer, vil en dosereduksjon av pazopanib til 400 mg én gang daglig, resultere i en eksponering som tilsvarer 800 mg pazopanib én gang daglig gitt alene for majoriteten av pasientene. Noen pasienter vil imidlertid få en større eksponering for pazopanib enn det som ble observert etter administrering av 800 mg pazopanib alene.

Samtidig administrering av pazopanib sammen med andre potente hemmere av CYP3A4-familien (f.eks. itraconazol, klaritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) kan øke konsentrasjonen av pazopanib. Grapefruktjuice inneholder en hemmer av CYP3A4, og kan også øke plasmakonsentrasjonen av pazopanib.

Administrering av 1500 mg lapatinib (et substrat for og en svak hemmer av CYP3A4 og Pgp, og en potent hemmer av BCRP) sammen med 800 mg pazopanib resulterte i omtrent 50-60 % økning i gjennomsnittlig $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} for pazopanib sammenlignet med 800 mg pazopanib alene. Det er sannsynlig at lapatinibs hemming av P-gp og/eller BCRP førte til økt eksponering for pazopanib.

Samtidig administrering av pazopanib med en hemmer av CYP3A4, P-gp og BCRP, som lapatinib, vil resultere i en økning i plasmakonsentrasjon av pazopanib. Samtidig administrering av potente P-gp eller BCRP-hemmere kan også endre eksponeringen og distribusjonen av pazopanib, inkludert distribusjonen inn i sentralnervesystemet (CNS).

Samtidig administrering av pazopanib med en sterk CYP3A4-hemmer bør unngås (se pkt. 4.4). Dersom det ikke finnes et annet medisinsk akseptabelt alternativ til en sterk CYP3A4-hemmer, bør pazopanib-dosen reduseres til 400 mg daglig ved samtidig administrering. I slike tilfeller bør pasienten observeres nøye for eventuelle bivirkninger og ytterligere dosereduksjon kan vurderes dersom mulige legemiddelrelaterte bivirkninger observeres.

Kombinasjon med potente P-gp- eller BCRP-hemmere bør unngås. Eventuelt anbefales det å bruke et alternativt legemiddel med ingen eller minimalt potensiale til å hemme P-gp eller BCRP.

CYP3A4-, P-gp- og BCRP-induktorer

CYP3A4-induktorer som rifampicin kan redusere plasmakonsentrasjonen av pazopanib. Samtidig administrering av pazopanib sammen med potente P-gp- eller BCRP-induktorer kan endre eksponeringen og distribusjonen av pazopanib, inkludert distribusjon inn til CNS. Det anbefales valg av alternativt legemiddel med ingen eller minimalt potensiale for enzym- eller transportørinduksjon.

Effekt av pazopanib på andre legemidler

In vitro studier med humane levermikrosomer viste at pazopanib hemmet CYP-enzymene 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1. Potensiell induksjon av human CYP3A4 ble vist i et *in vitro* humant PXR assay. Kliniske farmakologistudier hvor det ble brukt 800 mg pazopanib én gang daglig har vist at pazopanib har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til koffein (CYP1A2-testsubstrat), warfarin (CYP 2C9-testsubstrat), eller omeprazol (CYP2C19-testsubstrat) hos kreftpasienter. Pazopanib resulterte i en økning på omtrent 30 % i gjennomsnittlig AUC og C_{max} for midazolam (CYP3A4-testsubstrat) og en økning på 33-64 % i forholdet mellom dektrometorfan og dekstrofan i urin etter oral administrering av dektrometorfan (CYP2D6 testsubstrat). Samtidig administrering av 800 mg pazopanib én gang daglig sammen med paklitaksel 80 mg/m² (CYP3A4- og CYP2C8-substrat) en gang ukentlig resulterte i en gjennomsnittlig økning i AUC på 26 % og økning i C_{max} på 31 % for paklitaksel.

Basert på *in vitro* IC_{50} og *in vivo* plasma C_{max} verdier, kan pazopanibs metabolitter (GSK1268992 og GSK1268997) bidra til netto hemmende effekt av pazopanib overfor BCRP. Videre kan det ikke utelukkes at pazopanib hemmer BCRP og P-gp i gastrointestinaltraktus. Det må utvises forsiktighet når pazopanib gis sammen med andre orale BCRP- og P-gp-substrater.

Pazopanib hemmet human organisk aniontransporterende polypeptid (OATP1B1) *in vitro*. Det kan ikke utelukkes at pazopanib vil påvirke farmakokinetikken til substrater av OATP1B1 (f.eks. statiner, se "Effekt av samtidig bruk av pazopanib og simvastatin" nedenfor).

Pazopanib hemmer uridindifosfat glukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) enzymet *in vitro*. Den aktive metabolitten til irinotekan (SN-38) er et substrat både for OATP1B1 og UGT1A1. Administrering av 400 mg pazopanib én gang daglig sammen med cetuximab 250 mg/m² og irinotekan 150 mg/m² ga ca. 20 % økning i systemisk eksponering for SN-38. Pazopanib kan i større

grad påvirke SN-38 fordelingen hos personer med UGT1A1*28 polymorfisme sammenlignet med personer med villtype allelet. UGT1A1-genotypen kan imidlertid ikke alltid forutsi effekten av pazopanib på SN-38 fordelingen. Det må utvises forsiktighet når pazopanib gis sammen med substrater av UGT1A1.

Effekt av samtidig bruk av pazopanib og simvastatin

Samtidig bruk av pazopanib og simvastatin øker forekomsten av forhøyet ALAT. Resultater fra metaanalyser ved å bruke data fra flere kliniske studier med pazopanib viste at ALAT > 3 x ULN ble rapportert hos 126 av 895 pasienter som ikke brukte statiner (14 %). Til sammenligning hadde 11 av 41 (27 %) pasienter som brukte pazopanib og simvastatin ALAT > 3 x ULN (p = 0,038). Dersom en pasient som får både pazopanib og simvastatin får økning av ALAT, må simvastatin seponeres og retningslinjer for dosering av pazopanib følges (se pkt. 4.4). Samtidig inntak av pazopanib og andre statiner bør gjøres med forsiktighet da det ikke finnes tilstrekkelige data for å vurdere påvirkning av ALAT nivå. Det kan ikke utelukkes at pazopanib vil påvirke farmakokinetikken til andre statiner (f.eks. atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Effekt av mat på pazopanib

Administrering av pazopanib med fettrikt eller fettfattig måltid resulterer i omtrent fordobling av AUC og C_{max}. Pazopanib skal derfor administreres minst 1 time før eller 2 timer etter mat.

Legemidler som øker gastrisk pH

Samtidig administrering av pazopanib og esomeprazol reduserer biotilgjengeligheten til pazopanib med ca. 40 % (AUC og C_{max}), og bruk av pazopanib sammen med legemidler som øker gastrisk pH bør unngås. Dersom samtidig bruk av en protonpumpehemmer (PPI) er medisinsk nødvendig, anbefales det at pazopanib-dosen tas én gang daglig uten mat om kvelden sammen med PPI. Dersom samtidig administrering av en H₂-reseptorantagonist er medisinsk nødvendig, bør pazopanib tas uten mat minst 2 timer før eller minst 10 timer etter en dose med en H₂-reseptorantagonist. Pazopanib skal administreres minst 1 time før eller 2 timer etter administrering av korttidsvirkende antacida. Anbefalingene for samtidig administrering av PPIs og H₂-reseptorantagonister er basert på fysiologiske vurderinger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet / Prevensjon hos menn og kvinner

Det finnes ingen adekvat data på bruk av pazopanib hos gravide. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ikke kjent.

Pazopanib skal ikke brukes under graviditet med mindre den kliniske tilstanden til kvinnen krever behandling med pazopanib. Dersom pazopanib brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun bruker pazopanib, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter den siste dosen med pazopanib, og unngå å bli gravide mens de mottar behandling med pazopanib.

Mannlige pasienter (inkludert de som har fått utført vasektomi) skal bruke kondom ved samleie under behandling med pazopanib, og i minst 2 uker etter den siste dosen av pazopanib. Dette for å unngå potensiell legemiddeleksponering for gravide partnere og kvinnelige partnere i fertil alder.

Amming

Sikker bruk av pazopanib ved amming har ikke blitt fastslått. Det er ukjent om pazopanib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er ingen data fra dyr på utskillelse av

pazopanib i melk fra dyr. En risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling med pazopanib.

Fertilitet

Dyrestudier indikerer at mannlig og kvinnelig fertilitet kan påvirkes av behandling med pazopanib (se pkt. 5.3)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pazopanib Glenmark har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. En avgjørende effekt på slike aktiviteter kan ikke forutsees ut ifra farmakologien til pazopanib. Den kliniske statusen til pasienten og bivirkningsprofilen til pazopanib bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å utføre oppgaver som krever bedømmelse, motoriske eller kognitive evner. Pasienter skal unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever svimmelhet, tretthet eller svakhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sammenslåtte data fra den pivotale RCC-studien (VEG105192, n = 290), utvidelsesstudien (VEG107769, n = 71), den støttende fase II-studien (VEG102616, n = 225) og den randomiserte, åpne, parallelgruppe, non-inferiority fase III-studien (VEG108844, n = 557) ble undersøkt for sikkerhet og tolerabilitet av pazopanib (totalt n = 1149) hos pasienter med RCC (se pkt. 5.1).

Sammenslåtte data fra den pivotale STS-studien (VEG110727, n = 369) og den støttende fase II-studien (VEG20002, n = 142) ble undersøkt for sikkerhet og tolerabilitet av pazopanib (total sikkerhetspopulasjon n = 382) hos pasienter med STS (se pkt. 5.1).

De viktigste alvorlige bivirkningene identifisert i RCC- eller STS-studiene var transitorisk iskemisk anfall, iskemisk hjerneslag, myokardiskemi, hjerte- og hjerneinfarkt, hjertesvikt, gastrointestinal perforering og fistler, QT-forlengelse, torsades de pointes og pulmonal blødning, gastrointestinal blødning og hjerneblødning. Alle disse bivirkningene ble rapportert hos < 1 % av de behandlede pasientene. Andre viktige, alvorlige bivirkninger identifisert i STS-studiene inkluderte venøse tromboemboliske hendelser, venstre ventrikkel dysfunksjon og pneumothorax.

Fatale hendelser som ble vurdert mulig relatert til pazopanib inkluderte gastrointestinal blødning, pulmonal blødning/hemoptyse, unormal leverfunksjon, intestinal perforasjon og iskemisk hjerneslag.

De vanligste bivirkningene (opplevd av minst 10 % av pasientene) uavhengig av alvorlighetsgrad i RCC- og STS-studiene inkluderte: diaré, endring i hårfarge, hypopigmentering av huden, eksfoliativt utslett, hypertensjon, kvalme, hodepine, fatigue, anoreksi, oppkast, dysgeusi, stomatitt, vektreduksjon, smerter, økning i alaninaminotransferase og økning i aspartat-aminotransferase.

Behandlingsrelaterte bivirkninger, inkludert alle alvorlighetsgrader, som ble rapportert hos RCC- og STS-pasienter eller etter markedsføring, er listet under etter MedDRA organklassesystem, frekvens og grad av alvorlighet. Følgende konvensjon er brukt for klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Kategoriene er fastsatt basert på absolutte frekvenser fra data fra kliniske studier. Data på sikkerhet og tolerabilitet fremkommet etter markedsføring fra kliniske studier av pazopanib, samt spontanrapporter er også evaluert. Innenfor hvert organklassesystem er bivirkninger med samme frekvens presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Tabell 2 Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i RCC-studier (n = 1149) eller i perioden etter markedsføring

Organklasse-system	Frekvens (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Infeksjoner (med eller uten nøytropeni)†	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
	Mindre vanlige	Gingivalinfeksjon	1 (< 1 %)	0	0
		Infeksiøs peritonitt	1 (< 1 %)	0	0
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Tumorsmerter	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Trombocytopeni	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Nøytropeni	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopeni	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Mindre vanlige	Polycytemi	6 (0,03 %)	1	0
	Sjeldne	Trombotisk mikroangiopati (inkludert trombotisk trombocytopeni purpura og hemolytisk uremisk syndrom) †	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Endokrine sykdommer	Vanlige	Hypotyreoidisme	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Stoffskifte- og ernærings-betingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt ^e	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Vanlige	Hypofosfatemi	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehydrering	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Mindre vanlige	Hypomagnesemi	10 (< 1 %)	0	0
	Ikke kjent	Tumorlysesyndrom*	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomni	30 (3 %)	0	0
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dysgeusi ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Hodepine	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Vanlige	Svimmelhet	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargi	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestesi	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Perifer sensorisk nevropati	17 (1 %)	0	0
		Hypoestesi	8 (< 1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Transitorisk iskemisk anfall	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Somnolens	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

		Cerebrovaskulær hendelse	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Iskemisk hjerneslag	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Sjeldne	Posterior reversibel encefalopati / Reversibel posterior leukoencefalopati syndrom †	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Mindre vanlige	Netthinneløsning†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Rift i netthinnen†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Misfarging av øyevipper	4 (< 1 %)	0	0
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Bradykardi	6 (< 1 %)	0	0
		Hjerteinfarkt	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Hjertedysfunksjon†	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Myokardiskemi	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon	473 (41 %)	115 (10 %)	(< 1 %)
	Vanlige	Varmedfølelse	16 (1 %)	0	0
		Venøs tromboembolisk hendelse ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Rødme	12 (1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Hypertensiv krise	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Blødning	1 (< 1 %)	0	0
	Sjeldne	Aneurismer og arteriedisseksjoner †	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Epistakse	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysfoni	48 (4 %)	0	0
		Dyspné	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hemoptyse	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Mindre vanlige	Rhinoré	8 (< 1 %)	0	0
		Pulmonal blødning	2 (< 1 %)	0	0
		Pneumothorax	1 (< 1 %)	0	0
	Sjeldne	Interstitiell lungesykdom / pneumonitt †	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Kvalme	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Oppkast	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Abdominale smerter ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0
	Vanlige	Stomatitt	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsi	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Flatulens	43 (4 %)	0	0
		Abdominal distensjon	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Sår i munnen	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Munntørrhet	27 (2 %)	0	0
	Mindre vanlige	Pankreatitt	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Rektal blødning	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Hematochezi	6 (< 1 %)	0	0
		Gastrointestinal blødning	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Melena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Økt tarmaktivitet	3 (< 1 %)	0	0
		Anal blødning	2 (< 1 %)	0	0

		Tykkarmsperforasjon	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Blødning i munnen	2 (< 1 %)	0	0
		Øvre gastrointestinal blødning	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Enterokutan fistel	1 (< 1 %)	0	0
		Hematemese	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoroidal blødning	1 (< 1 %)	0	0
		Ileumsperforasjon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Blødning i øsofagus	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneal blødning	1 (< 1 %)	0	0
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hyperbilirubinemi	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Unormal leverfunksjon	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Hepatotoksisitet	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Mindre vanlige	Gulsott	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Legemiddelindusert leverskade	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Leversvikt †	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Endring i hårfarge	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Palmar-plantar Erytrodysestesi syndrom	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Alopesi	130 (11 %)	0	0
		Utslett	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Vanlige	Hypopigmentering av huden	52 (5 %)	0	0
		Tørr hud	50 (4 %)	0	0
		Pruritus	29 (3 %)	0	0
		Erytem	25 (2 %)	0	0
		Depigmentering av hud	20 (2 %)	0	0
		Hyperhidrose	17 (1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Neglforstyrrelser	11 (< 1 %)	0	0
		Eksfoliasjon av hud	10 (< 1 %)	0	0
		Fotosensitivitets-reaksjon	7 (< 1 %)	0	0
		Erytematøst utslett	6 (< 1 %)	0	0
		Hudforstyrrelser	5 (< 1 %)	0	0
		Makulært utslett	4 (< 1 %)	0	0
		Kløende utslett	3 (< 1 %)	0	0
		Vesikuløst utslett	3 (< 1 %)	0	0
		Generalisert pruritus	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Generalisert utslett	2 (< 1 %)	0	0
		Papulært utslett	2 (< 1 %)	0	0
		Plantar erytem	1 (< 1 %)	0	0
		Sår i huden †	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
		Myalgi	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Muskelspasmer	25 (2 %)	0	0
	Mindre vanlige	Muskel-skjelett smerter	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Proteinuri	135 (12 %)	32 (3 %)	0
	Mindre	Blødning i urinveiene	1 (< 1 %)	0	0

	vanlige				
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Menoragi	3 (< 1 %)	0	0
		Vaginal blødning	3 (< 1 %)	0	0
		Metroragi	1 (< 1 %)	0	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)
	Vanlige	Mucosainflammasjon	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0
		Asteni	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)
		Ødem ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0
		Brystsmerter	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Mindre vanlige	Frysninger	4 (< 1 %)	0	0
		Slimhinneforstyrrelser	1 (< 1 %)	0	0
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt alanin aminotransferase	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)
		Økt aspartate aminotransferase	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)
	Vanlige	Vektreduksjon	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0
		Økt bilirubin i blod	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Økt kreatinin i blod	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0
		Økt lipase	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Redusert konsentrasjon av hvite blodceller ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Økt tyreoidestimulerende hormon i blod	36 (3 %)	0	0
		Økt amylase	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Økt gammaglutamyltransferase	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Økt blodtrykk	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Økt urea i blod	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Unormal leverfunksjonstest	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Mindre vanlige	Økte leverenzymer	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Redusert glukose I blod	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		QT-forlengelse vist på EKG	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Økt transaminase	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Unormal tyreoidfunksjonstest	3 (< 1 %)	0	0
		Økt diastolisk blodtrykk	2 (< 1 %)	0	0
		Økt systolisk blodtrykk	1 (< 1 %)	0	0

† Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert etter markedsføring (spontanrapporter og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib).

*Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert kun etter markedsføring. Frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Følgende uttrykk er slått sammen:

^a Abdominale smerter, smerter i øvre abdomen, smerter i nedre abdomen

^b Ødem, perifert ødem, øye-ødem, lokalisert ødem og ansiktsødem

^c Dysgeusi, ageusi og hypogeusi

^d Redusert antall hvite blodceller, redusert antall nøytrofiler, redusert antall leukocytter

^e Redusert appetitt og anoreksi

^f Hjertedysfunksjon, venstre ventrikel dysfunksjon, hjertesvikt og restriktiv kardiomyopati

^g Venøs tromboembolisk hendelse, dyp venetrombose, lungeemboli og trombose

Nøytropeni, trombocytopeni og palmar-plantar erytrodysese syndrom ble observert oftere hos pasienter med østasiatisk opprinnelse.

Tabell 3 Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert i STS-studier (n = 382) eller etter markedsføring

Organklasser	Frekvens (alle grader)	Bivirkning	Alle grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Gingival infeksjon	4 (1 %)	0	0
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Svært vanlige	Tumorsmerter	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Sykdommer i blod og lymfatiske organer^f	Svært vanlige	Leukopeni	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombocytopeni	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Nøytropeni	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Mindre vanlige	Trombotisk mikroangiopati (inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura og hemolytisk uremisk syndrom)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Endokrine sykdommer	Vanlige	Hypotyreoidisme	18 (5 %)	0	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt ^e	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminemi ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Vanlige	Dehydrering	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Mindre vanlige	Hypomagnesemi	1 (< 1 %)	0	0
	Ikke kjent	Tumorlysesyndrom*	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomni	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Dysgeusi ^c	79 (21 %)	0	0
		Hodepine	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
		Perifer sensorisk nevropati	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
	Mindre vanlige	Svimmelhet	15 (4 %)	0	0
		Somnolens	3 (< 1 %)	0	0
		Parestesi	1 (< 1 %)	0	0
		Cerebralt infarkt	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn	15 (4 %)	0	0
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertedysfunksjon ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Venstre ventrikel dysfunksjon	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradykardi	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt	1 (< 1 %)	0	0
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Vanlige	Venøse tromboemboliske hendelser ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)

		Varmedfølelse	12 (3 %)	0	0
		Rødme	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Blødning	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Sjeldne	Aneurismer og arteriedisseksjoner	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Epistakse	22 (6 %)	0	0
		Dysfoni	20 (5 %)	0	0
		Dyspné	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
	Mindre vanlige	Orofaryngeal smerte	3 (< 1 %)	0	0
		Bronkial blødning	2 (< 1 %)	0	0
		Rhinoré	1 (< 1 %)	0	0
		Hemoptyse	1 (< 1 %)	0	0
	Sjeldne	Interstitiell lungesykdom / pneumonitt [†]	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	174 (46 %)	17 (4 %)	0
		Kvalme	167 (44 %)	8 (2 %)	0
		Oppkast	96 (25 %)	7 (2 %)	0
		Abdominale smerter ^a	55 (14 %)	4 (1 %)	0
		Stomatitt	41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
	Vanlige	Abdominal distensjon	16 (4 %)	2 (< 1 %)	0
		Munntørhet	14 (4 %)	2 (1 %)	0
		Dyspepsi	12 (3 %)	0	0
		Blødning i munnen	5 (1 %)	0	0
		Flatulens	5 (1 %)	0	0
		Anal blødning	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning	2 (< 1 %)	0	0
		Rektal blødning	2 (< 1 %)	0	0
		Enterokutan fistel	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Blødning i magen	1 (< 1 %)	0	0
		Melena	2 (< 1 %)	0	0
		Blødning i øsofagus	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Peritonitt	1 (< 1 %)	0	0
		Retroperitoneal blødning	1 (< 1 %)	0	0
		Øvre gastrointestinal blødning	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ileumsperforasjon	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Unormal leverfunksjon	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Ikke kjent	Leversvikt*	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Hud- og underhuds-sykdommer	Svært vanlige	Endring i hårfarge	93 (24 %)	0	0
		Hypopigmentering av huden	80 (21 %)	0	0
		Eksfoliativt utslett	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Vanlige	Alopesi	30 (8 %)	0	0
		Hudlidelse ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Tørr hud	21 (5 %)	0	0
		Hyperhidrose	18 (5 %)	0	0

		Neglesykdom	13 (3 %)	0	0
		Pruritus	11 (3 %)	0	0
		Erytem	4 (1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Sår i huden	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Utslett	1 (< 1 %)	0	0
		Papulært utslett	1 (< 1 %)	0	0
		Fotosensitivitets-reaksjon	1 (< 1 %)	0	0
		Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	2 (< 1 %)	0	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskel-og skjelettsmerter	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Myalgi	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Muskelspasmer	8 (2 %)	0	0
	Mindre vanlige	Artralgi	2 (< 1 %)	0	0
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Proteinuri	2 (< 1 %)	0	0
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Vaginal blødning	3 (< 1 %)	0	0
		Menoragi	1 (< 1 %)	0	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Svært vanlige	Fatigue	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Vanlige	Ødem ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Brystmerter	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Frysninger	10 (3 %)	0	0
	Mindre vanlige	Inflammasjon i mucosa ^e	1 (< 1 %)	0	0
		Asteni	1 (< 1 %)	0	0
Undersøkelser ^h	Svært vanlige	Vektreduksjon	86 (23%)	5 (1 %)	0
	Vanlige	Unormale øre-, neseog halsundersøkelser ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0
		Økt alanin aminotransferase	8 (2%)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Unormal blodkolesterol	6 (2 %)	0	0
		Økt aspartat aminotransferase	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Økt gammaglutamyltransferrase	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
		Økt bilirubin i blod	2 (< 1 %)	0	0
	Mindre vanlige	Aspartataminotransferase	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alaninaminotransferase	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Redusert antall blodplater	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		QT-forlengelse vist på EKG	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

† Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert etter markedsføring (spontanrapporter og alvorlige bivirkninger fra alle kliniske studier med pazopanib).

*Behandlingsrelaterte bivirkninger rapportert kun etter markedsføring. Frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data.

Følgende uttrykk er slått sammen:

^a Abdominale smerter, smerter i øvre abdomen og gastrointestinale smerter

^b Ødem, perifert ødem, ødem i øyelokk

c Størstedelen av disse tilfellene var palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
d Venøse tromboemboliske hendelser - inkluderer dyp venetrombose, lungeemboli og trombose-termer
e Størstedelen av disse tilfellene omfatter mukositt
f Frekvens er basert på laboratorieverdi-tabeller fra VEG110727 (N = 240). Disse ble rapportert mindre hyppig av utprøverne enn hva som fremkommer av laboratorieverdi-tabellene.
g Hjerterdysfunksjonshendelser - inkluderer venstre ventrikel dysfunksjon, hjertesvikt og restriktiv kardiomyopati
h Frekvens er basert på bivirkninger rapportert fra utprøvere. Unormale laboratorieverdier ble rapportert mindre hyppig av utprøverne enn hva som fremkommer av laboratorieverdi-tabellene.

Nøytropeni, trombocytopeni og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom ble observert oftere hos pasienter med østasiatisk opprinnelse.

Pediatrisk populasjon

Basert på data fra 44 pediatriske pasienter fra fase I-studien ADVL0815 og 57 pediatriske pasienter fra fase II-studien PZP034X2203 var sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter liknende den som er rapportert ved bruk av pazopanib hos voksne i de godkjente indikasjonene (se pkt. 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Doser av pazopanib opp til 2000 mg har blitt evaluert i kliniske studier. Fatigue av grad 3 (dosebegrensende toksisitet) og hypertensjon av grad 3 ble observert hver for seg hos 1 av 3 pasienter med doser på henholdsvis 2000 mg og 1000 mg daglig.

Det finnes intet spesifikt antidot for overdose med pazopanib. Overdoser behandles med støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, andre proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX03

Virkningsmekanisme

Pazopanib er en oralt administrert potent multi-target tyrosinkinasehemmer (TKI) av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptor (VEGFR)-1, -2, og -3, blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR)- α og - β , og stamcellefaktor-reseptor (c-KIT), med IC₅₀ verdier på henholdsvis 10, 30, 47, 71, 84 og 74 nM. I prekliniske forsøk hemmet pazopanib doseavhengig ligandindusert autofosforylering av VEGFR-2, c-KIT og PDGFR- β reseptorer i celler. I *in vivo* forsøk hemmet pazopanib VEGF-indusert VEGFR-2 fosforylering i muselunger, angiogenese i forskjellige dyremodeller, og veksten av flere humane tumorxenograft i mus.

Farmakogenomikk

I en farmakogenetisk metaanalyse av data fra 31 kliniske studier med pazopanib administrert enten som monoterapi eller i kombinasjon med andre legemidler, var ALAT > 5 x ULN (NCI CTC grad 3)

hos 19 % av HLA-B*57:01 allelbærere og hos 10 % av ikke-bærere. I dette datasettet var 133/2235 (6 %) av alle pasientene bærere av HLA-B*57:01 allelet (se pkt. 4.4).

Kliniske studier

Nyrecellekarsinom (RCC)

Sikkerhet og effekt av pazopanib hos pasienter med RCC er undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie. Pasienter (N = 435) med lokalt avansert og/eller metastatisk RCC ble randomisert til å få 800 mg pazopanib én gang daglig eller placebo. Det primære endepunktet for studien var å sammenligne de to behandlingsarmene for progresjonsfri overlevelse (PFS) og det viktigste sekundærendepunktet var total overlevelse (OS). De andre endepunktene var responsrate og varighet av respons.

Av de 435 randomiserte pasientene i denne studien var 233 pasienter behandlingsnaïve og 202 var andrelinje pasienter som tidligere hadde fått IL-2- eller INF- α -basert terapi. Funksjonsstatus (ECOG) var tilsvarende mellom pazopanib- og placebogruppen (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Majoriteten av pasientene hadde enten gunstig (39 %) eller middels (54 %) MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre) / Motzer prognostisk faktor. Alle pasientene hadde klarcellet histologi eller hovedsakelig klarcellet histologi. Omtrent halvparten av alle pasientene hadde 3 eller flere organer involvert i sykdommen og de fleste hadde metastaser i lunge (74 %), og/eller lymfeknuter (54 %) ved baseline.

Andel av pasientene som var behandlingsnaïve og tidligere behandlet med cytokiner var omtrent likt fordelt i de to behandlingsarmene (53 % og 47 % i pazopanibarmen og 54 % og 46 % i placeboarmen). I undergruppen av pasienter tidligere behandlet med cytokiner, hadde majoriteten (75 %) fått interferonbasert behandling.

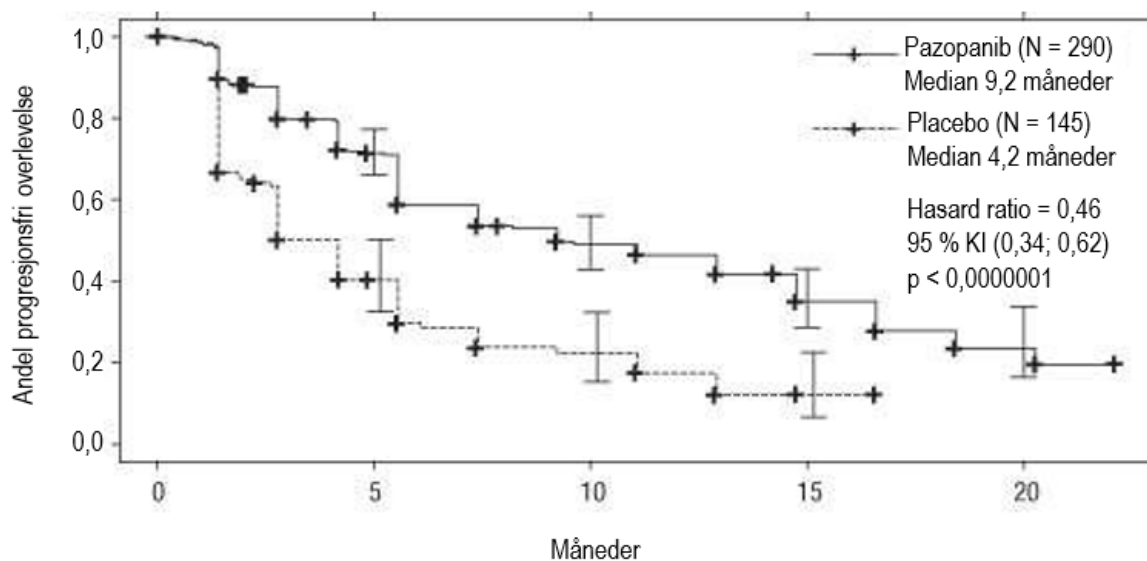
Andelen av pasienter med tidligere nefrektomi (89 % i pazopanibarmen og 88 % i placeboarmen) og/eller tidligere strålebehandling var omtrent likt fordelt mellom behandlingsarmene 22 % i pazopanibarmen og 15 % i placeboarmen.

Den primære analysen av det primære endepunktet progresjonsfri overlevelse (PFS) er basert på uavhengig radiologisk vurdering av tumor i hele studiepopulasjonen (behandlingsnaïve og tidligere behandlet med cytokiner).

Tabell 4 Effekresultater ved RCC ved uavhengig vurdering (VEG105192)

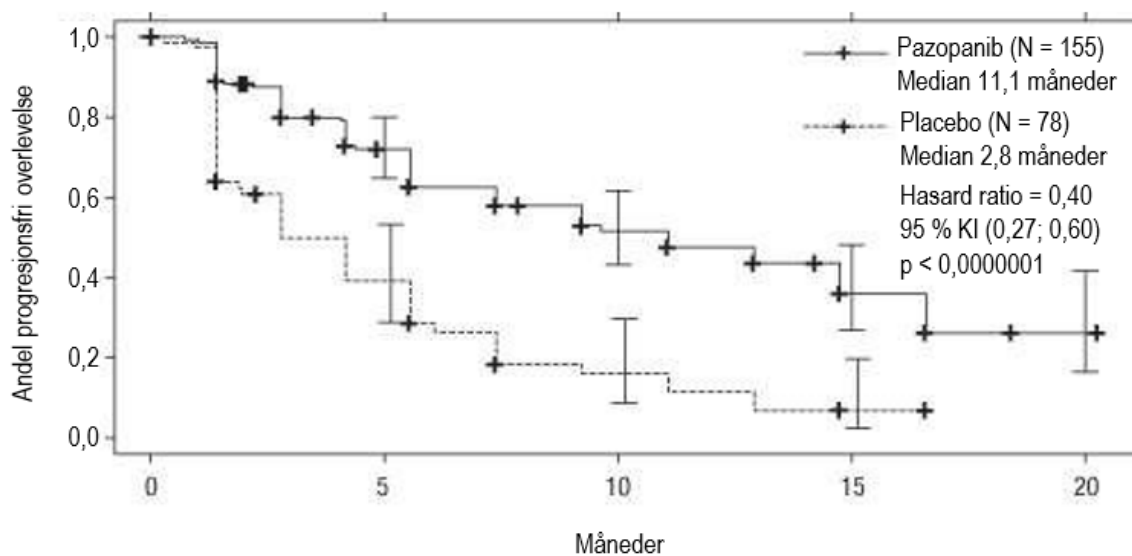
Endepunkt/studiepopulasjon	Pazopanib	Placebo	HR (95 % KI)	p-verdi (ensidig)
PFS				
Samlet* ITT	N = 290	N = 145		
Median (måned)	9,2	4,2	0,46 (0,34, 0,62)	< 0,0000001
Responsrate	N = 290	N = 145		
% (95 % KI)	30 (25,1, 35,6)	3 (0,5, 6,4)	–	< 0,001
HR = hasard ratio; ITT = intent to treat; PFS = progresjonsfri overlevelse. * - behandlingsnaïve og tidligere behandlet med cytokiner				

Figur 1 Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for hele populasjonen (behandlingsnaïve og tidligere behandlet med cytokiner) (VEG105192)



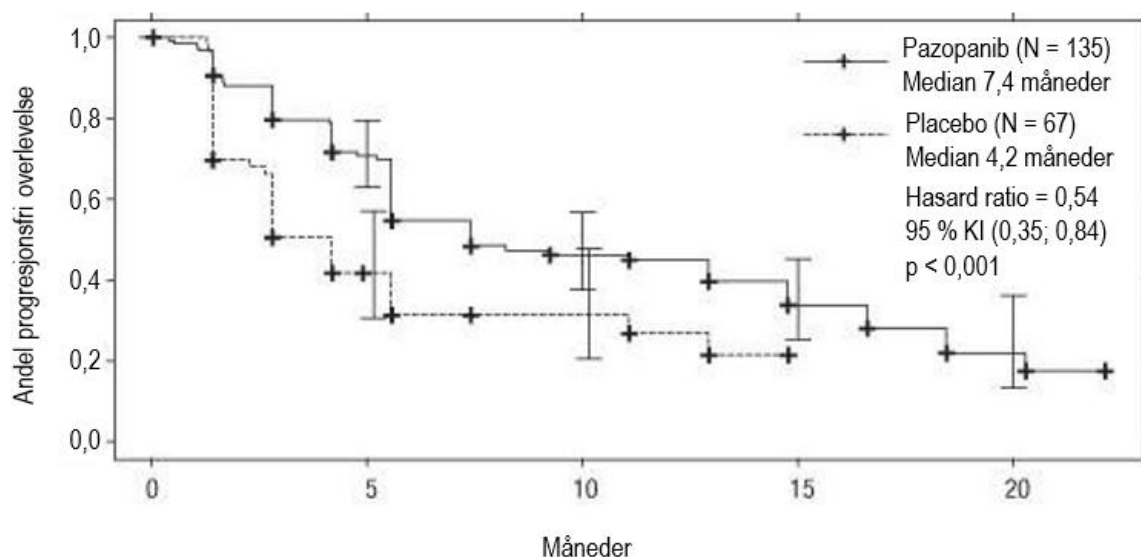
x-akse: måneder, y-akse: andel progresjonsfri overlevelse; pazopanib (N = 290), median 9,2 måneder; placebo (N = 145), median 4,2 måneder; hasard ratio = 0,46, 95 % KI (0,34, 0,62), $p < 0,0000001$

Figur 2 Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den behandlingsnaïve populasjonen (VEG105192)



x-akse: måneder, y-akse: andel progresjonsfri overlevelse x; pazopanib (N = 155), median 11,1 måneder; placebo (N = 78), median 2,8 måneder; hasard ratio = 0,40, 95 % KI (0,27, 0,60), $p < 0,0000001$

Figur 3 Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for populasjonen som var tidligere behandlet med cytokiner (VEG105192)



x-akse: måneder, y-akse: andel progresjonsfri overlevelse; pazopanib (N = 135), median 7,4 måneder; placebo (N = 67), median 4,2 måneder; hasard ratio = 0,54, 95 % KI (0,35; 0,84), p < 0,001

For pasienter som responderte på behandling var median tid til respons 11,9 uker og median responsvarighet var 58,7 uker basert på uavhengig vurdering (VEG105192).

Data for median total overlevelse (OS) ved den siste protokollspesifiserte overlevelsesanalysen var 22,9 måneder for pasienter randomisert til pazopanibarmen og 20,5 måneder for pasienter randomisert til placebo [HR = 0,91 (95 % KI: 0,71; 1,16; p = 0,224)]. OS-resultatene er utsatt for potensiell bias siden 54 % av pasientene i placeboarmen fikk pazopanib i forlengelsesstudien for pasienter med sykdomsprogresjon. 66 % av placebopasientene fikk behandling etter studien sammenlignet med 30 % av pazopanibpasientene.

Ingen statistiske forskjeller ble observert mellom behandlingsgruppene for livskvalitet ved bruk av EORTC QLQ-C30 og EuroQoL EQ-5D.

I en fase II-studie med 225 pasienter med lokalt residiverende eller metastatisk klarcellet nyrecellekarsinom, var objektiv responsrate 35 % og median varighet av respons var 68 uker. Dette var basert på uavhengig vurdering. Median PFS var 11,9 måneder.

Sikkerheten, effekten og livskvaliteten til pazopanib sammenlignet med sunitinib ble undersøkt i en randomisert, åpen, parallelgruppe, non-inferiority fase III-studie (VEG108844).

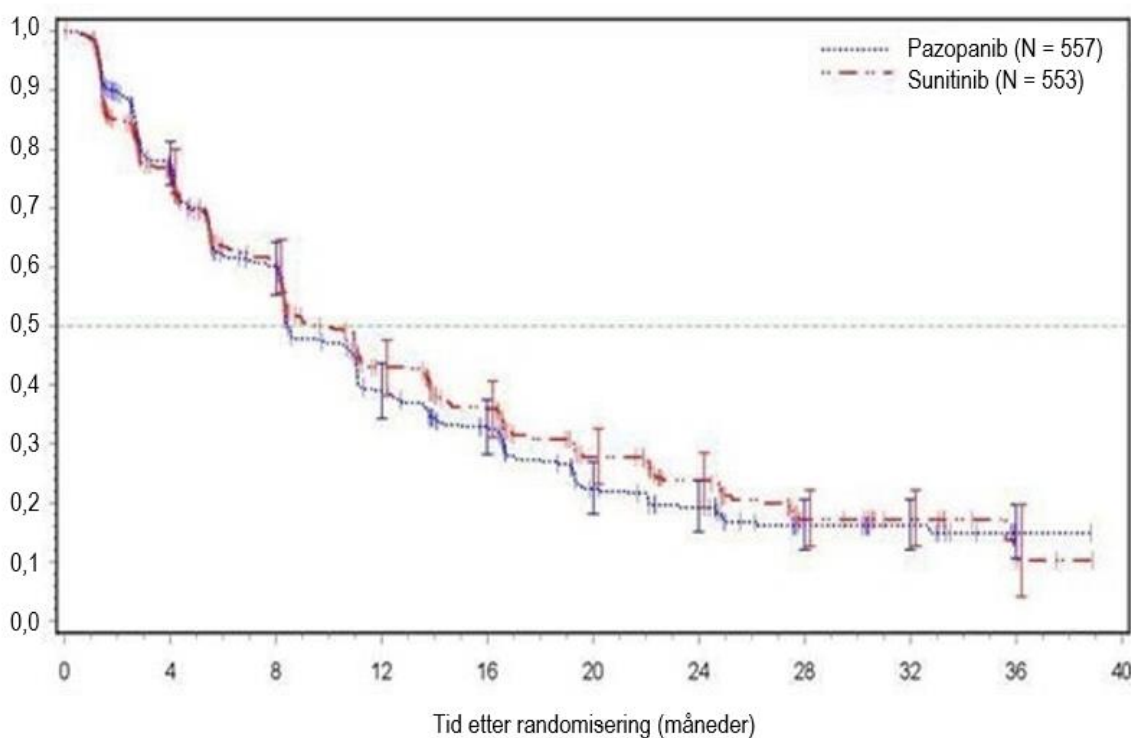
I VEG108844 ble pasienter (N = 1110) med lokalt avansert og/eller metastatisk RCC som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling, randomisert til å få enten 800 mg pazopanib én gang daglig kontinuerlig eller 50 mg sunitinib én gang daglig i 6-ukers doseringssykluser med 4 uker med behandling etterfulgt av 2 uker uten behandling.

Primærendepunktet for denne studien var å evaluere og sammenligne PFS hos pasienter behandlet med pazopanib med dem som fikk behandling med sunitinib. Den demografiske karakteristikken var tilsvarende for de to behandlingsarmene. Sykdomskarakteristikken ved den initiale diagnosen og ved screening var balansert mellom de to behandlingsarmene hvor størstedelen av pasientene hadde klarcellet histologi og grad IV sykdom.

VEG108844 oppnådde sitt primærendepunkt for PFS og viste at pazopanib var non-inferior sammenlignet med sunitinib, siden den øvre marginen av 95 % KI for hasard ratio var mindre enn den protokollspesifiserte inferioritetsmarginen på 1,25. Effekresultatene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5 Effekteresultater (VEG108844)

Endepunkt	Pazopanib N = 557	Sunitinib N = 553	HR (95 % KI)
PFS			
Totalt			
Median (måneders) (95 % KI)	8,4 (8,3, 10,9)	9,5 (8,3, 11,0)	1,047 (0,898, 1,220)
Total overlevelse			
Median (måneders) (95 % KI)	28,3 (26,0, 35,5)	29,1 (25,4, 33,1)	0,915 _a (0,786, 1,065)
HR = hasard ratio; PFS = progresjonsfri overlevelse _a , p-verdi = 0,245 (2-sidig)			

Figur 4 Kaplan-Meier kurve for progresjonsfri overlevelse ved uavhengig vurdering for den samlede populasjonen (VEG108844)

Undergruppeanalyser av PFS ble utført med 20 demografiske og prognostiske faktorer. 95 % konfidensintervallet til alle undergruppene inkluderte en hasard ratio på 1. I de tre minste av disse 20 undergruppene overgikk hasard ratio et punkttestimat på 1,25, dvs. hos personer som ikke tidligere hadde gjennomgått nefrektomi (n = 186, HR = 1,403, 95 % KI (0,955, 2,061)), baseline LDH > 1,5 x ULN (n = 68, HR = 1,72, 95 % KI (0,943, 3,139)) og MSKCC: dårlig risiko (n = 119, HR = 1,472, 95 % KI (0,937, 2,313)).

Bløtvevssarkom (STS)

Effekt og sikkerhet av pazopanib ved STS ble evaluert i en pivotal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenter fase III-studie (VEG110727). Totalt 369 pasienter med avansert STS ble randomisert til enten 800 mg pazopanib eller placebo én gang daglig. Det var kun pasienter med spesifikke histologiske undergrupper av STS som fikk lov til å delta i studien. Effekt og sikkerhet av pazopanib er derfor kun vist for disse undergruppene av STS og behandling med pazopanib skal begrenses til disse STS-undergruppene.

Følgende tumor typer var inkluderbare:

Fibroblastisk (fibrosarkom hos voksne, myksofibrosarkom, skleroserende epiteloïd fibrosarkom, maligne, isolerte fibrøse tumorer), såkalt fibrohistiocytiske (pleomorf, malign fibrøs histiocytom [MFH], storcellet MFH, inflammatorisk MFH), leiomyosarkom, maligne glomustumorer, skjelettmuskulatur (pleomorf og alveolær rhabdomyosarkom), vaskulær (epiteloïd hemangioendoteliom, angiosarkom), uvis differensiering (synovialt, epiteloïd, alveolær bløtdel, klarcellet, desmoplastisk rund småcellet, ekstrarenal rhabdoid, malignt mesenkym, PEComa, intimal sarkom), maligne perifere nerveskjedetumorer, udiffereensierte bløtvevssarkomer ikke ellers spesifisert (NOS) og andre typer av sarkom (ikke oppgitt som ekskluderbare).

Følgende tumor typer var ikke inkluderbare:

Liposarkom (alle undergrupper), alle rhabdomyosarkomer som ikke var alveolære eller pleomorfe, kondrosarkom, osteosarkom, Ewings sarkom / primitive nevroektodermale svulster (PNET), GIST, dermatofibrosarkom protuberans, inflammatorisk myofibroblastisk sarkom, malignt mesoteliom og forskjellige mesodermale tumorer i livmoren.

Det bør bemerkes at pasienter med liposarkom ble ekskludert fra den pivotale fase III-studien siden den observerte aktiviteten (PFS ved uke 12) av pazopanib på liposarkom stratum fra en innledende fase II-studie (VEG20002), ikke oppnådde kravet for ytterligere klinisk testing.

Andre viktige inklusjonskriterier for VEG110727-studien var: histologisk dokumentert intermediær- eller høygradig malign STS og sykdomsprogresjon innenfor de siste 6 måneder med behandling for metastatisk sykdom, eller tilbakefall innenfor de siste 12 måneder med (neo-)/adjuvant behandling.

Nittiåtte prosent (98 %) av forsøkspersonene hadde tidligere fått doksorubicin, 70 % hadde fått ifosfamid og 65 % av forsøkspersonene hadde fått minst tre eller flere kjemoterapeutiske legemidler før de ble inkludert i studien.

Pasientene ble inndelt i henhold til faktorene spesifisert i WHO performance status (WHO PS) (0 eller 1) ved baseline og antall tidligere systemiske behandlingsforsøk for avansert sykdom (0 eller 1 vs. 2+). I hver behandlingsgruppe var det en litt større andel forsøkspersoner i gruppen med 2+ tidligere systemiske behandlingsforsøk for avansert sykdom (henholdsvis 58 % og 55 % for behandlingsgruppene med placebo og pazopanib) sammenlignet med 0 eller 1 tidligere systemiske behandlingsforsøk for avansert sykdom (henholdsvis 42 % og 45 % for behandlingsgruppene med placebo og pazopanib). Median varighet av oppfølging av forsøkspersonene (definert som datoen for randomisering til dato for siste kontakt eller død) var tilsvarende for begge behandlingsgruppene (9,36 måneder for placebo [varierende fra 0,69 til 23,0 måneder] og 10,04 måneder for pazopanib [varierende fra 0,2 til 24,3 måneder]).

Primærendepunktet til studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert ved uavhengig radiologisk vurdering. Sekundærendepunktene inkluderte total overlevelse (OS), total responsrate og varighet av respons.

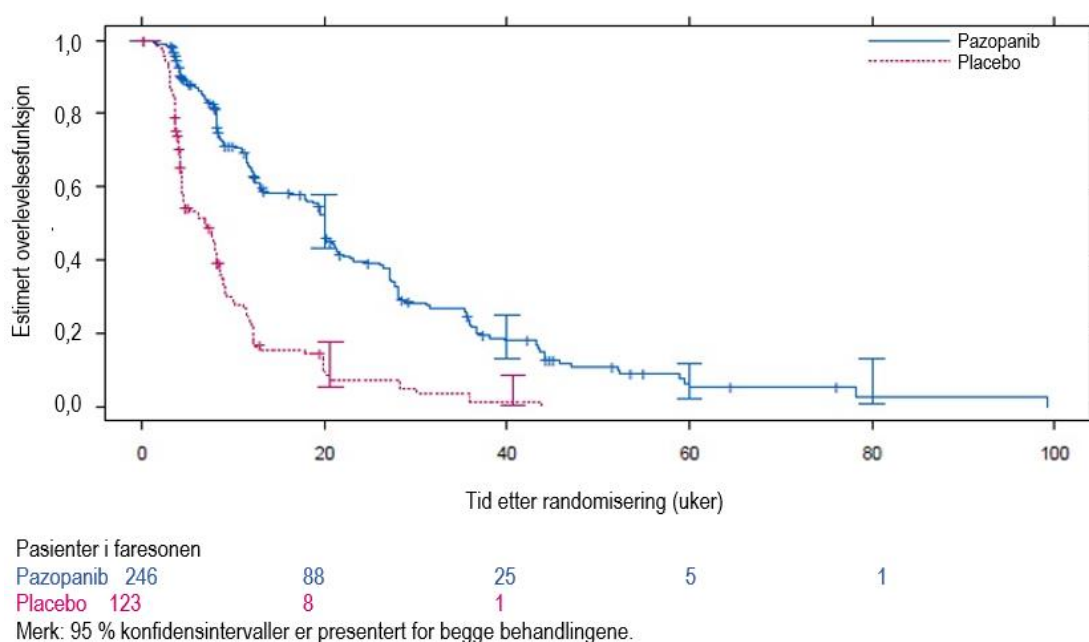
Tabell 6 Effekresultater for STS ved uavhengig vurdering (VEG110727)

Endepunkter / studiepopulasjon	Pazopanib	Placebo	HR (95 % KI)	p-verdi (to-sidig)
PFS				
Samlet ITT Median (uker)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkom Median (uker)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60)	< 0,001
Synovialt sarkom undergrupper Median (uker)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005

‘Andre STS’ undergrupper Median (uker)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25, 0,60)	< 0,001
OS				
Samlet 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
Synovialt sarkom undergrupper* Median (måneder)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79, 3,33)	0,115
”Andre STS” undergrupper* Median (måneder)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59, 1,21)	0,325
Responstrate (CR+PR) % (95 % KI)	4 (2,3, 7,9)	0 (0,0, 3,0)		
Varighet av respons Median (uker) (95 % KI)	38,9 (16,7, 40,0)			
HR = hasard ratio; ITT = intent to treat; PFS = progresjonsfri overlevelse; CR = komplett respons; PR = partiell respons; OS = total overlevelse *Total overlevelse for de respektive STS-histologiske undergruppene (leiomyosarkom, synovialt sarkom og “Andre” STS) bør tolkes med forsiktighet på grunn av det begrensede antall pasienter og brede konfidensintervaller				

Lignende forbedringer av PFS (basert på utprøvervurderinger) er observert i behandlingsarmen med pazopanib sammenlignet med behandlingsarmen med placebo (i den totale ITT-populasjonen HR: 0,39; 95 % KI, 0,30-0,52, $p < 0,001$).

Figur 5 **Kaplan-Meierkurve for progresjonsfri overlevelse for STS ved uavhengig vurdering**
for hele populasjonen (VEG110727)



Ingen signifikante forskjeller i OS ble observert i de to behandlingsarmene ved den endelige OS-analysen som ble utført etter at 76 % (280/369) av hendelsene hadde forekommet (HR 0,87, 95 % KI 0,67, 1,12 $p = 0,256$).

Pediatrisk populasjon

En fase I-studie (ADVL0815) med pazopanib ble gjennomført og inkluderte 44 pediatriske pasienter med ulike tilbakevendende eller refraktære solide tumorer. Hovedformålet var å undersøke den maksimale tolerable dosen (MTD), sikkerhetsprofilen og de farmakokinetiske egenskapene av pazopanib hos barn. Median eksponeringsvarighet i studien var 3 måneder (1-23 måneder).

En fase II-studie (PZP034X2203) med pazopanib ble gjennomført og inkluderte 57 pediatriske pasienter med refraktære solide tumorer, inkludert rhabdomyosarkom (N = 12), non-rhabdo bløtvevssarkom (N = 11), Ewings sarkom/pPNET (N = 10), osteosarkom (N = 10), nevroblastom (N = 8) og hepatoblastom (N = 6). Den ikke-kontrollerte, åpne studien med monoterapi skulle fastslå den terapeutiske aktiviteten til pazopanib hos barn og ungdom i alderen fra 1 til < 18 år. Pazopanib ble administrert daglig som en tablett på 450 mg/m²/dose eller som en mikstur, suspensjon på 225 mg/m²/dose. Den maksimalt tillatte daglige dosen var 800 mg for tablett og 400 mg for mikstur, suspensjon. Median eksponeringsvarighet var 1,8 måneder (1 dag-29 måneder).

Resultatene fra studien viste ingen betydningsfull antitumoraktivitet i den respektive pediatriske populasjonen. Pazopanib anbefales derfor ikke til behandling av disse tumorene hos den pediatriske populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pazopanib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av nyre- og nyrebekkenkarsinom (ekskludert nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellet sarkom, mesoblastisk nefrom, karsinom i nyremedulla og rhabdoid nyretumor) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av en enkeltdose pazopanib på 800 mg til pasienter med solide tumorer, ble det oppnådd maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) på omtrent 19 ± 13 mikrogram/ml etter median 3,5 timer (intervall: 1,0-11,9 timer) og det ble oppnådd en $AUC_{0-\infty}$ på omtrent 650 ± 500 mikrogram*time/ml. Daglig dosering resulterer i 1,23 til 4 ganger økning i AUC_{0-T} .

Det var ingen konsistent økning i AUC eller C_{max} ved doser av pazopanib over 800 mg.

Systemisk eksponering av pazopanib er økt når det blir administrert sammen med mat. Administrering av pazopanib med fettriakt eller fettfattig måltid resulterer i omtrent fordobling av AUC og C_{max} . Pazopanib skal derfor administreres minst en time før eller to timer etter mat (se pkt. 4.2).

Administrering av knust tablett av 400 mg pazopanib økte $AUC_{(0-72)}$ med 46 % og C_{max} med omtrent 2 ganger, og reduserte t_{max} med omtrent 2 timer sammenlignet med administrering av en hel tablett. Disse resultatene indikerer at biotilgjengeligheten og absorpsjonsraten for oral pazopanib øker ved administrering av knust tablett sammenlignet med administrering av en hel tablett (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Pazopanibs bindingsgrad til humane plasmaproteiner *in vivo* var høyere enn 99 % og var ikke konsentrasjonsavhengig i området 10-100 mikrogram/ml. *In vitro* studier indikerer at pazopanib er et substrat for P-gp og BCRP.

Biotransformasjon

Resultater fra *in vitro* studier viser at metabolismen av pazopanib hovedsakelig er mediert via CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP1A2 og CYP2C8. De fire hovedmetabolittene av pazopanib står kun for 6 % av eksponeringen i plasma. En av disse metabolittene hemmer proliferasjonen av VEGF-stimulerte endotelceller i den humane navlestrengsvenen med tilsvarende potens som pazopanib. De andre er 10 til 20 ganger mindre aktive. Derfor er aktiviteten av pazopanib hovedsakelig avhengig av pazopanibeksponeringen.

Eliminasjon

Pazopanib elimineres langsomt med en gjennomsnittlig halveringstid på 30,9 timer etter administrering av den anbefalte dosen på 800 mg. Eliminering skjer hovedsakelig via feces, mens renal eliminering står for < 4 % av den administrerte dosen.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Resultater indikerer at mindre enn 4 % av den oralt administrerte dosen av pazopanib skilles ut i urinen som pazopanib og metabolitter. Resultater fra populasjonsfarmakokinetisk modellering (data fra pasienter med baseline ClCr verdier fra 30,8 ml/min til 150 ml/min) indikerer at det er usannsynlig at nedsatt nyrefunksjon har klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til pazopanib. Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med kreatinin clearance over 30 ml/min. Forsiktighet må utvises ved administrering til pasienter med kreatinin clearance under 30 ml/min da det ikke foreligger erfaring med pazopanib fra denne pasientgruppen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Lett

Median steady-state C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ for pazopanib hos pasienter med lette avvik i leverparametere (definert enten som normal bilirubin og enhver grad av økt ALAT, eller som en økning i bilirubin opp til 1,5 ganger øvre normalgrense (ULN) uavhengig av ALAT-verdi) etter administrering av 800 mg én gang daglig, er tilsvarende til median hos pasienter med normal leverfunksjon (se tabell 7). Den anbefalte dosen til pasienter med lette avvik i serum levertester er 800 mg pazopanib én gang daglig (se pkt. 4.2).

Moderat

Den maksimalt tolererte dosen av pazopanib (MTD) hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (definert som økning av bilirubin > 1,5 til 3 x ULN uavhengig av ALAT-verdier) var 200 mg én gang daglig. Median steady-state C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ verdier etter administrering av 200 mg pazopanib én gang daglig til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var henholdsvis omtrent 44 % og 39 % av korresponderende verdier etter administrering av 800 mg pazopanib én gang daglig til pasienter med normal leverfunksjon (se tabell 7).

Basert på data om sikkerhet og tolerabilitet, skal dosen av pazopanib reduseres til 200 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Alvorlig

Median steady-state C_{max} og $AUC_{(0-24)}$ verdier etter administrering av 200 mg pazopanib én gang daglig til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon var henholdsvis omtrent 18 % og 15 % av de korresponderende median-verdiene etter administrering av 800 mg én gang daglig til pasienter med normal leverfunksjon. Basert på den reduserte eksponeringen og den begrensede hepatiske reserven er pazopanib ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (definert som totalbilirubin > 3 x ULN uavhengig av ALAT-verdi) (se pkt. 4.2).

Tabell 7 Median steady-state farmakokinetikk til pazopanib målt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Gruppe	Utprøvd dose	C _{max} (mikrog/ml)	AUC (0-24) (mikrog x t/ml)	Anbefalt dose
Normal leverfunksjon	800 mg EGD	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg EGD
Lett nedsatt leverfunksjon	800 mg EGD	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg EGD
Moderat nedsatt leverfunksjon	200 mg EGD	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg EGD
Alvorlig nedsatt leverfunksjon	200 mg EGD	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ikke anbefalt
EGD – én gang daglig				

Pediatrisk populasjon

Etter administrering av 225 mg/m² pazopanib (som mikstur, suspensjon) hos pediatriske pasienter liknet de farmakokinetiske parameterne (C_{max}, t_{max} og AUC) på de som tidligere var rapportert hos voksne pasienter behandlet med 800 mg pazopanib. Etter standardisering av kroppsoverflate indikerte resultatene ingen markante forskjeller mellom barn og voksne i clearance av pazopanib.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til pazopanib ble undersøkt hos mus, rotter, kaniner og aper. I studier med gjentatt dosering hos gnagere ble det vist effekter i flere vev (ben, tenner, negleseng, reproduksjonsorganer, hematologiske vev, nyrer og bukspyttkjertel) relatert til hemming av VEGFR eller endring i VEGFR-signalveier. De fleste effektene forekom ved plasmakonsentrasjon under den konsentrasjonen som er observert i klinikken. Andre observerte effekter inkluderer vekttap, diaré og/eller morbiditet som enten var sekundær til lokale gastrointestinale effekter forårsaket av høy lokal mucosal eksponering av legemidlet (aper) eller farmakologiske effekter (gnagere). Proliferative hepatiske lesjoner (eosinofile foci og adenom) ble sett hos hunnmus som er blitt eksponert 2,5 ganger den humane eksponeringen basert på AUC.

I juvenile toksisitetstudier hvor rotter i pre-avvenningsfasen ble dosert postpartum fra dag 9 til dag 14, forårsaket pazopanib mortalitet og unormal organvekst/modning av nyre, lunge, lever og hjerte ved en dose ca. 0,1 ganger den kliniske eksponeringen basert på AUC hos voksne mennesker. Når rotter i post-avvenningsfasen ble dosert postpartum fra dag 21 til dag 62, var de toksikologiske funnene tilsvarende det man ser hos voksne rotter ved sammenlignbar eksponering. Humane pediatriske pasienter har økt risiko for effekter på skjelett og tenner sammenlignet med voksne, da disse forandringene, inkludert veksthemming (forkortede lemmer), skjøre ben og remodelering av tennene, har blitt observert hos juvenile rotter ved ≥ 10 mg/kg/dag (som tilsvarer en dose på ca. 0,1-0,2 ganger den kliniske eksponeringen basert på AUC hos voksne mennesker) (se pkt. 4.4).

Reproduksjons, fertilitets- og teratogene effekter

Pazopanib er vist å være embryotoksisk og teratogent når administrert til rotter og kaniner ved eksponeringer mer enn 300 ganger lavere enn den humane eksponeringen (basert på AUC). Effektene inkluderer redusert fertilitet hos hunndyr, økt pre- og postimplantasjonstap, tidlige resorpsjoner, embryoletalitet, redusert føtal kroppsvekt og kardiovaskulære misdannelser. Redusert corpora lutea, økning i cyster og ovarieatrofi har også blitt observert hos gnagere. I en fertilitetsstudie på hannrotter var det ingen effekt på paring eller fertilitet, men det ble observert redusert testikkel- og epididymalvekt med redusert spermproduksjonsrate, spermmotilitet og reduserte epididymale og testikulære spermkonsentrasjoner ved eksponeringer 0,3 ganger den humane eksponeringen basert på AUC.

Gentoksisitet

Pazopanib forårsaket ikke genskade når det ble testet i gentoksisitetsassays (Ames-assay, kromosomavviks-assay i humane perifere lymfocytter og *in vivo* mikronukleusassay hos rotter). Et syntetisk mellomprodukt i produksjonen av pazopanib, som også er til stede i små mengder i det ferdige produktet, var ikke mutagent i Ames-assay men gentoksisk i muselymfomassay og *in vivo* mikronukleusassay.

Karsinogenitet

I toårige karsinogenitetsstudier med pazopanib ble det observert et økt antall leveradenomer hos mus og duodenum adenokarsinomer hos rotter. Basert på den gnagerspesifikke patogenesen og mekanismen for disse funnene, er de ikke vurdert å være klinisk relevante for pasienter som tar pazopanib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelseglykolat type A
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Rødt jernoksid (E172)
Polysorbat 80 (E433)

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelseglykolat type A
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Makrogol (E1521)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdrasjerte tabletter:

30, 90, multipakning med 90 (3 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter i gjennomsiktige/transparente aluminium-PVC/PE/PVDC blistere.

30 x 1, 90 x 1, multipakning med 90 x 1 (3 pakninger med 30 x 1) filmdrasjerte tabletter i gjennomsiktige/transparente aluminium-PVC/PE/PVDC perforerte endoseblistere.

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdrasjerte tabletter:

30, 60, multipakning med 60 (2 pakninger med 30) filmdrasjerte tabletter i gjennomsiktige/transparente aluminium-PVC/PE/PVDC blistere.

30 x 1, 60 x 1, multipakning med 60 x 1 (2 pakninger med 30 x 1) filmdrasjerte tabletter i gjennomsiktige/transparente aluminium-PVC/PE/PVDC perforerte endoseblistere.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: 23-15737

400 mg: 23-15738

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. august 2024

10. OPPDATERINGSDATO

26.09.2024