

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten
Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

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

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

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

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Niercelcarcinoom (RCC)

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

Wekedelensarcoom (STS)

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

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

Dosisaanpassingen

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

Ouderen

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

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Pazopanib wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfalen (gedefinieerd als totaal bilirubine >3 x BLN, ongeacht de ALAT-waarde).

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

met geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit.

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Effecten op de lever

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

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

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

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

Tabel 1 Dosisaanpassing voor geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit

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

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

Hypertensie

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

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

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

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

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

Hartdisfunctie/hartfalen

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

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

Risicofactoren

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

Uitkomst

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

Behandeling

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

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

QT-verlenging en torsade de pointes

In klinische studies met pazopanib zijn QT-verlenging en torsade de pointes opgetreden (zie

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

Arteriële trombotische gebeurtenissen

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

Veneuze trombo-embolische gebeurtenissen

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

Trombotische microangiopathie (TMA)

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

Hemorragische gebeurtenissen

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

Aneurysma's en arteriële dissecties

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

Gastro-intestinale (GI) perforaties en fistels

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

Wondheling

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

op het klinische oordeel ten aanzien van adequate wondheling. De behandeling met pazopanib moet worden gestaakt bij patiënten met wonddehiscentie.

Hypothyreoïdie

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

Proteïnurie

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

Tumorlysisyndroom (TLS)

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

Pneumothorax

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

Pediatrische patiënten

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

Infecties

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

Combinatie met andere systemische behandelingen tegen kanker

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

Zwangerschap

Preklinische dieronderzoeken hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Indien pazopanib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik

van pazopanib, dan moet het mogelijke risico voor de foetus worden uitgelegd aan de patiënt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens de behandeling met pazopanib (zie rubriek 4.6).

Interacties

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

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

Gevallen van hyperglykemie zijn waargenomen bij gelijktijdige behandeling met ketoconazol.

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

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op pazopanib

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

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-remmers

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

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

Gelijktijdige toediening van pazopanib met andere sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld itraconazol, claritromycine, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycine,

voriconazol) kan de pazopanibconcentraties verhogen. Grapefruitsap bevat een CYP3A4-remmer en kan eveneens de pazopanib plasmaconcentraties verhogen.

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

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

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

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

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-inductoren

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

Effecten van pazopanib op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

Effect van gelijktijdig gebruik van pazopanib en simvastatine

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

Effecten van voedsel op pazopanib

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

Geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

De belangrijkste ernstige bijwerkingen vastgesteld in de RCC- en STS-studies, waren TIA, ischemische beroerte, myocardische ischemie, myocard- en herseninfarct, hartdysfunctie, maagdarmporotie en -fistels, QT-verlenging, Torsade de Pointes en pulmonale, gastro-intestinale en cerebrale bloedingen. Alle bijwerkingen zijn gemeld bij <1% van de behandelde patiënten. Andere belangrijke ernstige bijwerkingen die werden vastgesteld in de STS-studies omvatten veneuze trombo-embolische gebeurtenissen, linkerventrikeldysfunctie en pneumothorax.

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

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

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

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

Tabel met de lijst van bijwerkingen

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

Systeem/orgaan-klasse	Frequentie (alle graden)	Bijwerkingen	Alle graden n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Infecties (met of zonder neutropenie)†	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	Soms	Gingivitis	1 (<1%)	0	0
		Infectieuze peritonitis	1 (<1%)	0	0
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Tumorpijn	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	Trombocytopenie	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropenie	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leukopenie	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Soms	Polycytemie	6 (0,03%)	1	0
	Zelden	Trombotische microangiopathie (inclusief trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom) †	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie	83 (7%)	1 (<1%)	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust ^c	317 (28%)	14 (1%)	0
	Vaak	Hypofosfatemie	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Dehydratie	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Soms	Hypomagnesiëmie	10 (<1%)	0	0
	Niet bekend	Tumorlysisyndroom*	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia	30 (3%)	0	0
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Hoofdpijn	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Vaak	Duizeligheid	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Lethargie	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Paresthesie	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Perifere sensorische neuropathie	17 (1%)	0	0
	Soms	Hypo-estesia	8 (<1%)	0	0
		TIA	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolentie	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Cerebrovasculair accident	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Zelden	Ischemische beroerte	2 (<1%)	0	1 (<1%)	
Zelden	Posterieure reversibele encefalopathie/ reversibel posterieur leuko-encefalopathisch syndroom [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Soms	Loslaten van de retina [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Scheuren van de retina [†]	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Wimperverkleuring	4 (<1%)	0	0
Hartaandoeningen	Soms	Bradycardie	6 (<1%)	0	0
		Myocard infarct	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Hartdisfunctie ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Myocardischemie	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Vaak	Opvliegers	16 (1%)	0	0
		Veneuze trombolytische gebeurtenis ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Blozen	12 (1%)	0	0
	Soms	Hypertensieve crisis	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hemorragie	1 (<1%)	0	0
	Zelden	Aneurysma's en arteriële dissecties [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Adeemhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Dysfonie	48 (4%)	0	0
		Dyspnoe	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Haemoptysis	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Soms	Rhinorrhoea	8 (<1%)	0	0
		Longbloeding	2 (<1%)	0	0
		Pneumothorax	1 (<1%)	0	0
Zelden	Interstitiële longziekte / pneumonitis [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Nausea	386 (34%)	14 (1%)	0
		Braken	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Buikpijn ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
	Vaak	Stomatitis	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dyspepsie	83 (7%)	2 (<1%)	0

		Flatulentie	43 (4%)	0	0
		Abdominale distensie	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Mondulceratie	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Droge mond	27 (2%)	0	0
	Soms	Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Rectale bloeding	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematochezie	6 (<1%)	0	0
		Gastro-intestinale hemorragie	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melaena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Frequente stoelgang	3 (<1%)	0	0
		Anale hemorragie	2 (<1%)	0	0
		Colonperforatie	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Mondbloeding	2 (<1%)	0	0
		Bloeding in het bovenste deel van het maagdarmkanaal	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Enterocutane fistels	1 (<1%)	0	0
		Bloedbraken	1 (<1%)	0	0
		Hemorroidale bloeding	1 (<1%)	0	0
		Ileumperforatie	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Oesofagushemorragie	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoneale hemorragie	1 (<1%)	0	0
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Afwijkende leverfunctie	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxiciteit	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Soms	Geelzucht	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Geneesmiddel geïnduceerde leverbeschadiging	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Leverfalen†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Huid- en onderhuids-aandoeningen	Zeer vaak	Haarkleurveranderingen	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Palmoplantair erythrodysesthesie syndroom	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopecia	130 (11%)	0	0
		Huiduitslag (rash)	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Vaak	Huid hypopigmentatie	52 (5%)	0	0
		Droge huid	50 (4%)	0	0
		Pruritus	29 (3%)	0	0
		Erytheem	25 (2%)	0	0
		Huiddepigmentatie	20 (2%)	0	0
		Hyperhidrose	17 (1%)	0	0
	Soms	Nagelaandoeningen	11 (<1%)	0	0
		Huidexfoliatie	10 (<1%)	0	0
		Fotosensitiviteits-reactie	7 (<1%)	0	0
		Erythmateuze rash	6 (<1%)	0	0
		Huidaandoeningen	5 (<1%)	0	0
		Vlekkerige rash	4 (<1%)	0	0
Pruritische rash		3 (<1%)	0	0	
Vesiculaire rash		3 (<1%)	0	0	

		Gegeneraliseerde pruritus	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gegeneraliseerde rash	2 (<1%)	0	0
		Papulaire rash	2 (<1%)	0	0
		Plantair erytheem	1 (<1%)	0	0
		Huidulcus†	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Arthralgie	48 (4%)	8 (<1%)	0
		Myalgie	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Spierspasmen	25 (2%)	0	0
	Soms	Skeletspierpijn	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	Proteinurie	135 (12%)	32 (3%)	0
	Soms	Bloeding aan de urinewegen	1 (<1%)	0	0
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Soms	Menorragie	3 (<1%)	0	0
		Vaginale bloeding	3 (<1%)	0	0
		Metrorragie	1 (<1%)	0	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Vaak	Slijmvliesontsteking	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asthenie	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Oedeem ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Borstpijn	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Soms	Koude rillingen	4 (<1%)	0	0
Slijmvliesaandoening		1 (<1%)	0	0	
Onderzoeken	Zeer vaak	Verhoogd alanine-aminotransferase	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Verhoogd aspartaat-aminotransferase	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Vaak	Gewichtsafname	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Verhoogd bloedbilirubine	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Verhoogd bloedcreatinine	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Verhoogd lipase	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Afgenomen aantal witte bloedcellen ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Toegenomen thyroïd-stimulerend hormoon in het bloed	36 (3%)	0	0
		Toegenomen amylase	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Toegenomen gamma-glutamyltransferase	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Verhoogde bloeddruk	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Verhoogd bloedureum	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Abnormale leverfunctietest	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Soms	Verhoogde leverenzymen	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Verlaagd bloedglucose	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Verlengd QT-interval op het electrocardiogram	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Verhoogd transaminase	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Abnormale schildklierfunctietest	3 (<1%)	0	0

	Verhoogde diastolische bloeddruk	2 (<1%)	0	0
	Verhoogde systolische bloeddruk	1 (<1%)	0	0
<p>†Deze bijwerkingen zijn postmarketing vastgesteld bij het gebruik van pazopanib (spontane 'case reports' en ernstige bijwerkingen uit alle klinische studies met pazopanib).</p> <p>*Behandelinggerelateerde bijwerking alleen gemeld tijdens de postmarketingperiode. De frequentie kan met beschikbare gegevens niet worden bepaald.</p> <p>De hieronder vermelde termen zijn gecombineerd:</p> <p>^a Abdominale pijn, pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik</p> <p>^b Oedeem, perifeer oedeem, oedeem, gelokaliseerd oedeem en gezichtsoedeem</p> <p>^c Dysgeusie, ageusie en hypogeusie</p> <p>^d Afgenomen aantal witte bloedcellen, afgenomen aantal neutrofielen en afgenomen aantal leukocyten</p> <p>^e Afgenomen eetlust en anorexie</p> <p>^f Cardiale disfunctie, linker ventrikeldisfunctie, hartfalen en restrictieve cardiomyopathie</p> <p>^g Veneuze trombo-embolische gebeurtenis, diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie en trombose</p>				

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

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

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie (alle gradaties)	Bijwerkingen	Alle gradaties n (%)	Graad 3 n (%)	Graad 4 n (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Tandvleesontsteking	4 (1%)	0	0
Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl. cysten en poliepen)	Zeer vaak	Tumorpijn	121 (32%)	32 (8%)	0
Bloed- en lymfestelselaandoeningen^f	Zeer vaak	Leukopenie	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocytopenie	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropenie	79 (33%)	10 (4%)	0
	Soms	Trombotische microangiopathie (inclusief trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Endocriene aandoeningen	Vaak	Hypothyreoïdie	18 (5%)	0	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Afgenomen eetlust	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hypoalbuminemie ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Vaak	Dehydratie	4 (1%)	2 (1%)	0
	Soms	Hypomagnesiëmie	1 (<1%)	0	0
	Niet bekend	Tumorlysisyndroom*	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid	5 (1%)	1 (<1%)	0
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Dysgeusie	79 (21%)	0	0
		Hoofdpijn	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Vaak	Perifere sensorische neuropathie	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Duizeligheid	15 (4%)	0	0
	Soms	Slaperigheid	3 (<1%)	0	0
		Paresthesie	1 (<1%)	0	0

		Herseninfarct	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig gezichtsvermogen	15 (4%)	0	0
Hartaandoeningen	Vaak	Hartdisfunctie ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Linkerventrikeldisfunctie	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradycardie	4 (1%)	0	0
	Soms	Myocardinfarct	1 (<1%)	0	0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypertensie	152 (40%)	26 (7%)	0
	Vaak	Veneuze trombo-embolie ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Opvliegers	12 (3%)	0	0
		Blozen	4 (1%)	0	0
	Soms	Hemorragie	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Zelden	Aneurysma's en arteriële dissecties	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Ade mhalingsstelsel-, borstkas- en medias tinumaandoeningen	Vaak	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Dysfonie	20 (5%)	0	0
		Dyspneu	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Hoesten	12 (3%)	0	0
		Pneumothorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Hik	4 (1%)	0	0
		Longbloeding	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Soms	Orofaryngeale pijn	3 (<1%)	0	0
		Bronchiale bloeding	2 (<1%)	0	0
		Rinorroe	1 (<1%)	0	0
		Haemoptysis	1 (<1%)	0	0
	Zelden	Interstitiële longziekte / pneumonitis [†]	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	Maagdarms telselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree	174 (46%)	17 (4%)
Nausea			167 (44%)	8 (2%)	0
Braken			96 (25%)	7 (2%)	0
Buikpijn ^a			55 (14%)	4 (1%)	0
Stomatitis			41 (11%)	1 (<1%)	0
Vaak		Abdominale distensie	16 (4%)	2 (1%)	0
		Droge mond	14 (4%)	0	0
		Dyspepsie	12 (3%)	0	0
		Mondbloeding	5 (1%)	0	0
		Flatulentie	5 (1%)	0	0
		Anale bloeding	4 (1%)	0	0
		Soms	Gastro-intestinale bloeding	2 (<1%)	0
Rectale bloeding			2 (<1%)	0	0
Enterocutane fistel			1 (<1%)	1 (<1%)	0
Maagbloeding			1 (<1%)	0	0
Melena			2 (<1%)	0	0
Oesofagushe morrhagie			1 (<1%)	0	1 (<1%)
Peritonitis			1 (<1%)	0	0
Retroperitoneale hemorrhagie			1 (<1%)	0	0
Bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal	1 (<1%)		1 (<1%)	0	
Ileumperforatie	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
Lever- en galaandoeningen	Soms	Afwijkende leverfunctie	2 (<1%)	0	1 (<1%)

	Niet bekend	Leverfalen*	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Haarkleurveranderingen	93 (24%)	0	0
		Hypopigmentatie van de huid	80 (21%)	0	0
		Exfoliatieve huiduitslag	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Vaak	Alopecia	30 (8%)	0	0
		Huidaandoening ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Droge huid	21 (5%)	0	0
		Hyperhydrose	18 (5%)	0	0
		Nagelaandoening	13 (3%)	0	0
		Pruritus	11 (3%)	0	0
		Erytheem	4 (1%)	0	0
	Soms	Huidulcus	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Huiduitslag	1 (<1%)	0	0
		Papulaire huiduitslag	1 (<1%)	0	0
		Fotosensitiviteitsreactie	1 (<1%)	0	0
		Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	2 (<1%)	0	0
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Skeletspierpijn	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Myalgie	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Spierspasmen	8 (2%)	0	0
Soms	Artralgie	2 (<1%)	0	0	
Nier- en urine waandoeningen	Soms	Proteïnurie	2 (<1%)	0	0
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Vaginale bloeding	3 (<1%)	0	0
		Menorragie	1 (<1%)	0	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Vaak	Oedeem ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Borstpijn	12 (3%)	4 (1%)	0
		Rillingen	10 (3%)	0	0
	Soms	Slijmvliesontsteking ^e	1 (<1%)	0	0
Asthenie		1 (<1%)	0	0	
Onderzoeken^h	Zeer vaak	Gewichtsafname	86 (23%)	5 (1%)	0
	Vaak	Afwijkend keel-, neus- en ooronderzoek ^c	29 (8%)	4 (1%)	0
		Verhoogd alanine-aminotransferase	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Abnormale bloedcholesterol	6 (2%)	0	0
		Verhoogd aspartaataminotransferase	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Verhoogd gammaglutamyltransferase	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Soms	Verhoogd bloedbilirubine	2 (<1%)	0	0
		Aspartaataminotransferase	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanine-aminotransferase	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Afgenomen aantal bloedplaatjes	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Verlengd QT-interval op het electrocardiogram	2 (<1%)	1 (<1%)	0

†Behandelingsgerelateerde bijwerkingen gemeld gedurende de postmarketingperiode (spontane meldingen en ernstige bijwerkingen uit alle klinische studies met pazopanib).
*Behandelingsgerelateerde bijwerking alleen gemeld tijdens de postmarketingperiode. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.
De hieronder vermelde termen zijn gecombineerd:
^a Abdominale pijn, pijn in de bovenbuik en maag-darmpijn
^b Oedeem, perifeer oedeem en ooglidooedeem
^c In de meeste van deze gevallen betrof het palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
^d Veneuze trombo-embolie – omvat de begrippen diepe veneuze trombose, longembolie en trombose
^e De meeste van deze gevallen beschrijven mucositis
^f Frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaardetabellen uit VEG110727 (N=240). Deze werden minder vaak door onderzoekers gemeld als bijwerkingen dan zoals geïndiceerd door laboratoriumwaardetabellen.
^g Voorvallen van hartdisfunctie – omvatten linkerventrikeldisfunctie, hartfalen en restrictieve cardiomyopathie
^h Frequentie is gebaseerd op door onderzoekers gemelde bijwerkingen. Afwijkende laboratoriumwaarden werden minder vaak door onderzoekers gemeld dan zoals geïndiceerd door laboratoriumwaardetabellen.

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

in muizenlongen, angiogenese in verschillende dierenmodellen en de groei van multiële humane tumorxenograften bij muizen.

Farmacogenomica

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

Klinische studies

Niercelcarcinoom (RCC)

De veiligheid en werkzaamheid van pazopanib bij niercelcarcinoom (RCC) zijn onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde multicenterstudie. Patiënten (n=435) met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom werden gerandomiseerd en kregen eenmaal daags 800 mg pazopanib of placebo. Het primaire doel van de studie was om de beide behandelarmen te evalueren en te vergelijken op progressievrije overleving (progression free survival, PFS). Het belangrijkste secundaire eindpunt was de totale overleving (overall survival, OS). De andere doelen waren evaluatie van de totale responsrate en de responsduur.

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

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

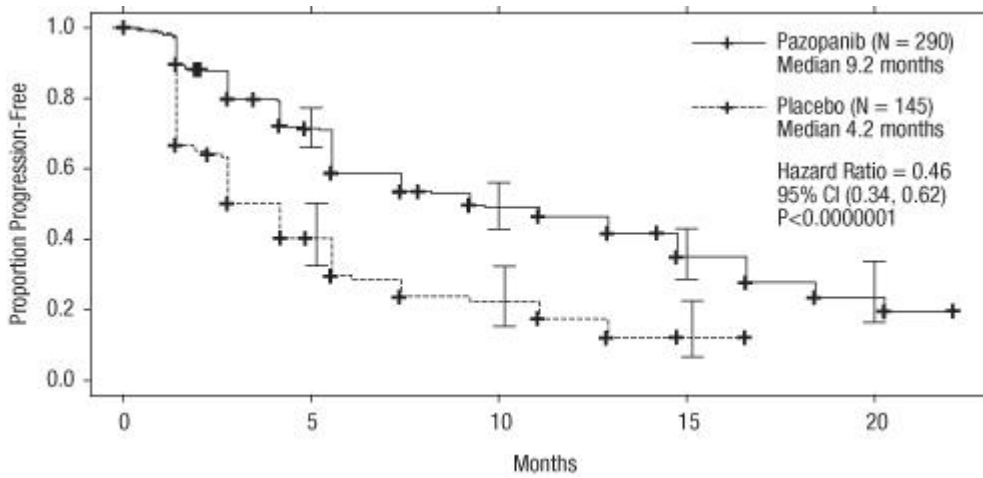
Vergelijkbare patiëntenaantallen in elke behandelgroep hadden eerder nefrectomie (respectievelijk 89% in de pazopanib- en 88% in de placebogroep) en/of radiotherapie (respectievelijk 22% in de pazopanib- en 15% in de placebogroep) ondergaan.

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

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

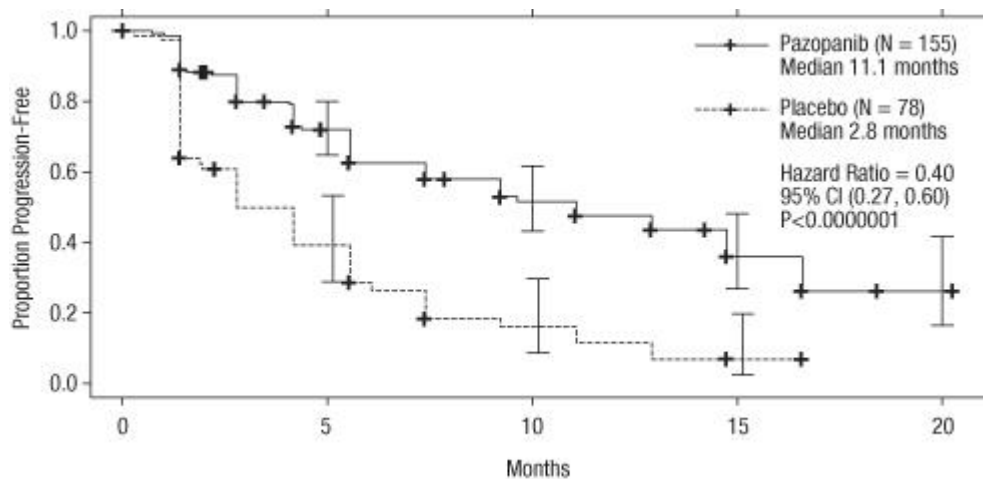
Eindpunten/Studiepopulatie	pazopanib	Placebo	HR (95% BI)	p-waarde (eenzijdig)
PFS				
Algehele* ITT mediaan (maanden)	n=290 9,2	n=145 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	<0,0000001
responsrate % (95% BI)	n=290 30 (25,1;35,6)	n=145 3 (0,5; 6,4)	–	<0,001
HR = hazard ratio; ITT = intent to treat (intentie tot behandelen);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

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



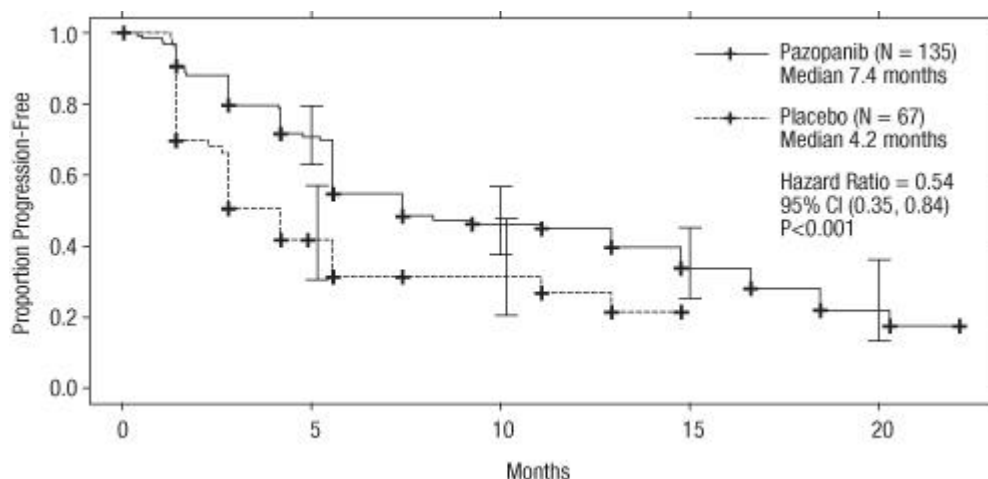
x-as: maanden, y-as: aandeel progressievrij, pazopanib (n = 290) mediaan 9,2 maanden; placebo (n = 145) mediaan 4,2 maanden; Hazard Ratio = 0,46; 95% BI (0,34; 0,62), p <0,0000001

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



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

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



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

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

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

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

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

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

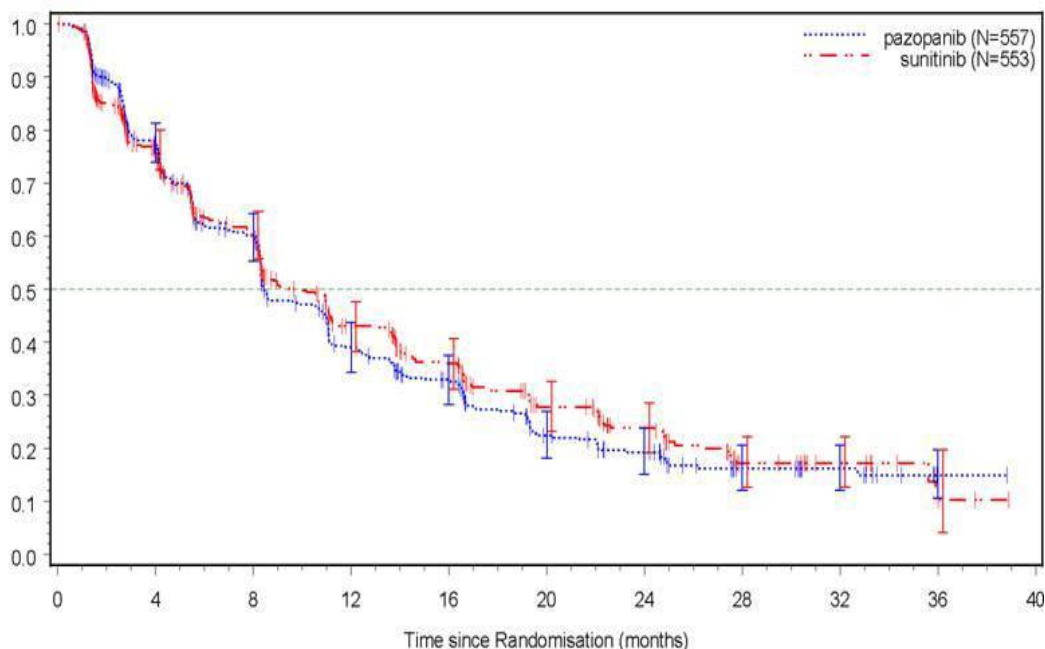
In VEG108844 werden patiënten (N=1.110) met lokaal gevorderd en/of gemetastaseerd niercelcarcinoom, die niet eerder systemische therapie hadden gekregen, gerandomiseerd naar of pazopanib 800 mg eenmaal daags continu óf sunitinib 50 mg eenmaal daags in 6-weekse doseringcycli, waarbij 4 weken met behandeling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

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

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

Tabel 5 Totale werkzaamheidsresultaten (VEG108844)

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

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

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

Wekedelensarcoom (STS)

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

De volgende tumorsoorten kwamen in aanmerking voor inclusie:
fibroblastaire tumoren (fibrosarcoom van het volwassen type, myxofibrosarcoom, scleroserend

epithelioid fibrosarcoom, maligne solitaire fibreuze tumoren), zogenoemde fibrohistiocytair tumoren (pleomorf maligne fibreus histiocytoom [MFH], reuscel-MFH, inflammatoir MFH), leiomyosarcoom, maligne glomustumoren, tumoren in de skeletspieren (pleomorf en alveolair rhabdomyosarcoom), vasculaire tumoren (epithelioid hemangio-endothelioom, angiosarcoom), tumoren met onzekere differentiatie (synoviaal, epithelioid, alveolair wekedelensarcoom, heldercellig, desmoplastisch klein rondcellig, extrarenaal rabdoïd, maligne mesenchymoom, PECoom, intimasarcoom), maligne perifere zenuwschachtumoren, niet-gedifferentieerde wekedelensarcomen niet anders gespecificeerd (NOS) en andere soorten sarcomen (niet vermeld als niet in aanmerking komend voor inclusie).

De volgende tumorsoorten kwamen niet in aanmerking voor inclusie:

liposarcoom (alle subsoorten), alle rhabdomyosarcomen die niet alveolair of pleomorf waren, chondrosarcoom, osteosarcoom, Ewingtumoren/primitieve neuro-ectodermale tumoren (PNET), GIST, dermatofibrosarcoom protuberans, inflammatoir myofibroblastachtig sarcoom, maligne mesothelioom en gemengde mesodermale tumoren van de uterus.

Van belang is dat patiënten met liposarcoom uitgesloten waren van de pivotale fase III-studie, omdat de werkzaamheid (PFS bij week 12) die werd waargenomen bij de pazopanib-groep in de voorafgaande fase II-studie (VEG20002) niet de noodzakelijke waarde haalde om verdere klinische studies te rechtvaardigen.

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

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

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

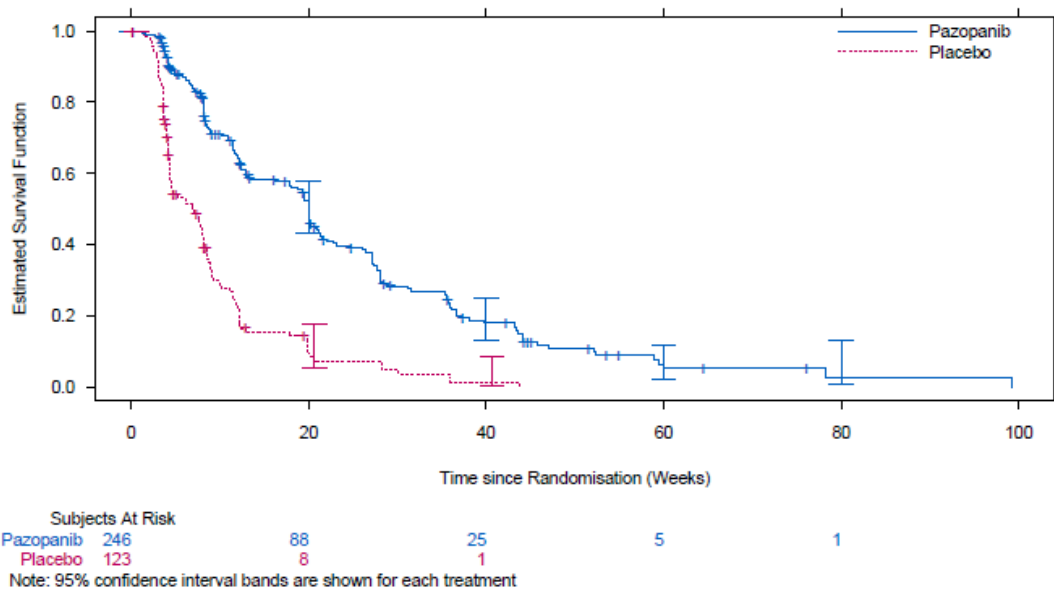
Het primaire doel van de studie was de progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door onafhankelijke radiologische beoordeling; de secundaire eindpunten omvatten totale overleving (OS), totaal responspercentage en responsduur.

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

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

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

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



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

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

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

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

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

Bijzondere populaties

Verminderte nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

Licht

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

Matig

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

Ernstig

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

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

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

ED – eenmaal daags

Paediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van pazopanib is onderzocht bij muizen, ratten, konijnen en apen. In studies met herhaalde toediening bij knaagdieren lijken effecten die optreden in een

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

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

Voorplantings-, vruchtbaarheids- en teratogene effecten

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

Genotoxiciteit

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

Carcinogeniteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

magnesiumstearaat
microkristallijn cellulose
povidon (K30)
natriumzetmeelglycolaat

Filmomhulling

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

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

magnesiumstearaat
microkristallijn cellulose
povidon (K30)
natriumzetmeelglycolaat

Filmomhulling

hypromellose
macrogol 400
polysorbaat 80
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

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

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

Votrient 200 mg filmomhulde tabletten

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

Votrient 400 mg filmomhulde tabletten

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

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

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07 oktober 2021

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