## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Votrient® 200 mg Filmtabletten
Votrient® 400 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Votrient 200 mg Filmtabletten*
Jede Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

*Votrient 400 mg Filmtabletten*
Jede Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

*Votrient 200 mg Filmtabletten*
Kapselförmige rosa Filmtablette, die auf einer Seite mit der Prägung „GS JT" versehen ist.

*Votrient 400 mg Filmtabletten*
Kapselförmige weiße Filmtablette, die auf einer Seite mit der Prägung „GS UHL" versehen ist.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Nierenzellkarzinom (RCC)*

Votrient ist angezeigt zur Erstlinien-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und zur Behandlung von Patienten, die vorher eine Therapie ihrer fortgeschrittenen Erkrankung mit Zytokinen erhalten hatten.

*Weichteilsarkom (WTS, STS)*

Votrient ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ausgewählten Subtypen eines fortgeschrittenen Weichteilsarkoms, die vorher eine Chemotherapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten oder die innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-)adjuvanten Therapie progredient wurden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib wurde nur bei bestimmten histologisch definierten Weichteilsarkom-Subtypen bestimmt (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Votrient sollte nur durch einen in der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Dosierung

*Erwachsene*

Die empfohlene Dosis von Pazopanib beträgt für die Behandlung des Nierenzellkarzinoms oder Weichteilsarkoms 800 mg einmal täglich.

*Dosismodifikationen*

Zum Management von Nebenwirkungen sollte die empfohlene Dosis abhängig von der individuellen Verträglichkeit in 200 mg-Schritten reduziert werden. Die Pazopanib-Dosis sollte 800 mg täglich nicht überschreiten.

*Kinder und Jugendliche*

Pazopanib darf bei Kindern im Alter unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bezüglich Organwachstum und Reifung bestehen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pazopanib bei Kindern und Jugendlichen zwischen 2 und 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1). Es liegen hierzu keine Daten vor.

*Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Pazopanib bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor. Insgesamt wurden in den RCC-Studien mit Pazopanib keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit von Pazopanib bei mindestens 65jährigen Personen und jüngeren Personen gefunden. Auch in der klinischen Erfahrung wurden keine Unterschiede im Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten gefunden, jedoch kann eine größere Empfindlichkeit einzelner älterer Patienten nicht ausgeschlossen werden.

*Nierenfunktionsstörungen*

Wegen der geringen renalen Ausscheidung von Pazopanib und dessen Metaboliten ist ein klinisch relevanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Pazopanib durch eine Nierenfunktionsstörung unwahrscheinlich (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht wird empfohlen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, da keine Erfahrungen mit Pazopanib bei dieser Patientengruppe vorliegen.

*Leberfunktionsstörungen*

Die Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen basieren auf pharmakokinetischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen unterschiedlichen Schweregrades (siehe Abschnitt 5.2). Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Verträglichkeit erfolgen. 800 mg Pazopanib einmal täglich ist die empfohlene Dosis für Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen im Serum (definiert entweder als Bilirubin im Normalbereich und jeglicher Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT) oder als Erhöhung des Bilirubins (>35% in Form von direktem Bilirubin) bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwerts (ULN) unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (definiert als Anstieg des Bilirubins >1,5–3× ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) wird eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Pazopanib wird für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert als Gesamt-Bilirubin >3× ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Pazopanib sollte auf nüchternen Magen, entweder mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Votrient Filmtabletten müssen unzerkaut eingenommen und dürfen nicht zerbrochen oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

*Wirkungen auf die Leber*

Fälle von Leberversagen (einschließlich solche mit tödlichem Ausgang) sind während der Anwendung von Pazopanib beschrieben worden. Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen. 800 mg Pazopanib einmal täglich ist die empfohlene Dosis für Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen im Serum (entweder Bilirubin im Normalbereich und jeglicher Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT, GPT) oder Erhöhung des Bilirubins bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwerts (ULN) unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert). Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Anstieg des Bilirubins >1,5 bis 3× ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) wird eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Pazopanib wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamt-Bilirubin >3× ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Exposition nach einer 200 mg-Dosis ist bei diesen Patienten merklich vermindert, jedoch sehr variabel mit Werten, die als nicht ausreichend für die Erzielung einer klinisch relevanten Wirkung angesehen werden.

In klinischen Studien mit Pazopanib wurden Anstiege von Transaminasen (ALAT [GPT], ASAT [GOT]) und Bilirubin im Serum beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In der Mehrzahl der Fälle wurde über isolierte ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Anstiege ohne gleichzeitige Erhöhungen der alkalischen Phosphatase oder des Bilirubins berichtet.

Serum-Leberfunktionsuntersuchungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib und danach in den Wochen 3, 5, 7 und 9 durchgeführt werden. Danach sollten die Untersuchungen in den Monaten 3 und 4 durchgeführt werden, und wie klinisch indiziert. Eine regelmäßige Überwachung sollte auch nach Monat 4 weiterhin durchgeführt werden.

- Patienten mit isolierten Transaminase-Erhöhungen ≤dem 8fachen des oberen Grenzwerts (ULN) können mit Pazopanib unter wöchentlicher Kontrolle der Leberfunktion weiterbehandelt werden, bis die Transaminasenwerte wieder auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgefallen sind.
- Patienten mit Transaminase-Erhöhungen >8× ULN sollten Pazopanib absetzen, bis diese wieder auf Grad 1 oder den Ausgangswert gefallen sind. Wenn der mögliche Nutzen einer Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung das Risiko

Juli 2013 493006PD089A

einer Hepatotoxizität überwiegt, dann sollte die Behandlung mit Pazopanib in einer reduzierten Dosis mit wöchentlichen Serum-Leberfunktionsuntersuchungen über 8 Wochen wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn nach Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung erneut Transaminase-Erhöhungen >3× ULN auftreten, sollte Pazopanib abgesetzt werden.

- Wenn Transaminase-Erhöhungen >3× ULN zusammen mit Bilirubin-Erhöhungen >2× ULN auftreten, sollte eine Bilirubin-Fraktionierung durchgeführt werden. Falls das „direkte" (konjugierte) Bilirubin >35 % des Gesamt-Bilirubins beträgt, sollte Pazopanib abgesetzt werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und Simvastatin erhöht das Risiko von ALAT (GPT)-Erhöhungen (siehe Abschnitt 4.5) und sollte nur mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung durchgeführt werden.

*Hypertonie*

In klinischen Studien mit Pazopanib traten Fälle von Bluthochdruck auf, einschließlich neu diagnostizierter symptomatischer Episoden (hypertensive Krise). Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollte der Blutdruck gut eingestellt sein. Die Patienten sollten frühzeitig nach Beginn der Behandlung (nicht länger als eine Woche nach Beginn der Pazopanib-Therapie) und danach regelmäßig auf eine Hypertonie hin überwacht werden, um eine engmaschige Blutdruckkontrolle sicherzustellen. Erhöhte Blutdruckwerte (systolischer Blutdruck ≥ 150 oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mm Hg) traten frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf (ungefähr 40 % der Fälle traten bis Tag 9 und ungefähr 90 % der Fälle in den ersten 18 Wochen auf). Der Blutdruck sollte engmaschig überwacht und umgehend mithilfe einer Kombination aus blutdrucksenkender Therapie und Anpassung der Pazopanib-Dosis (Unterbrechung und Wiedereinleitung mit einer verringerten Dosis nach klinischer Einschätzung) eingestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Pazopanib sollte abgesetzt werden, wenn weiterhin Anzeichen für dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte (ab 140/90 mm Hg) vorliegen, wenn die arterielle Hypertonie schwerwiegend ist und trotz blutdrucksenkender Therapie und Dosisreduktion von Pazopanib fortbesteht.

*Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)/Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS)*

Über PRES/RPLS wurde im Zusammenhang mit Pazopanib berichtet. PRES/RPLS kann sich mit Kopfschmerzen, Bluthochdruck, Krampfanfällen, Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit, Erblindung und anderen visuellen oder neurologischen Störungen manifestieren und kann zum Tod führen. Patienten, die PRES/RPLS entwickeln, sollten Pazopanib dauerhaft absetzen.

*Kardiale Dysfunktion/Herzinsuffizienz*

Bei Patienten mit vorbestehender kardialer Dysfunktion sollten vor Therapiebeginn die Risiken gegen den Nutzen einer Pazopanib-Behandlung abgewogen werden. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz oder mit einer linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) unterhalb des Normbereichs wurden bisher nicht untersucht.

In klinischen Studien mit Pazopanib sind Fälle kardialer Dysfunktionen wie Stauungsinsuffizienz und verringerte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Über eine Stauungsinsuffizienz wurde bei 2 von 382 (0,5 %) Studienteilnehmern aus der Weichteilsarkom-Population berichtet. Bei den Studienteilnehmern, bei denen Messungen nach Behandlungsbeginn vorliegen, wurde eine Verringerung der LVEF bei 11 % (15/140) im Pazopanib-Arm und bei 3 % (1/39) im Plazebo-Arm festgestellt.

*Risikofaktoren:* Dreizehn der 15 Studienteilnehmer im Pazopanib-Arm der Phase-III-Weichteilsarkom-Studie hatten gleichzeitig einen Bluthochdruck, der die kardiale Dysfunktion bei diesen Risikopatienten durch Erhöhung der kardialen Nachlast verstärkt haben könnte. 99 % (243/246) der in die Phase-III- Weichteilsarkom-Studie eingeschlossenen Patienten, einschließlich der oben genannten 15 Studienteilnehmer, hatten zuvor Anthrazykline erhalten. Eine vorangegangene Anthrazyklin-Therapie könnte ein Risikofaktor für eine kardiale Dysfunktion sein.

*Ausgang:* Bei vier der 15 Studienteilnehmer erholte sich die LVEF vollständig (innerhalb von 5 % um den Ausgangswert) und bei 5 teilweise (innerhalb des Normalbereichs, aber >5 % unterhalb des Ausgangswerts). Ein Patient erholte sich nicht, bei den verbleibenden 5 Studienteilnehmern liegen keine Nachbeobachtungsdaten vor.

*Management:* Bei Patienten mit signifikanter Verringerung der LVEF sollte eine Unterbrechung und/oder Dosisreduktion der Pazopanib-Therapie erfolgen und mit einer Bluthochdruckbehandlung (falls bereits bestehend, siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Abschnitt Hypertonie weiter oben) wie klinisch indiziert kombiniert werden.
Die Patienten sollten engmaschig auf klinische Anzeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz hin überwacht werden. Bei Patienten mit Risiko für eine kardiale Dysfunktion werden LVEF-Kontrollen zu Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen empfohlen.

*QT-Verlängerung und Torsade de Pointes*

In klinischen Studien mit Pazopanib sind QT-Verlängerungen und Torsade de Pointes aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Pazopanib sollte bei Patienten mit QT-Intervall-Verlängerung in der Vorgeschichte, bei Patienten, die Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einem verlängerten QT-Intervall führen können, sowie bei relevanten kardialen Vorerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden. Wenn Pazopanib angewendet wird, werden zu Beginn und während der Behandlung regelmäßige EKG-Kontrollen sowie eine Aufrechterhaltung der Elektrolytkonzentrationen (z. B. Kalzium, Magnesium, Kalium) im Normalbereich empfohlen.

*Arterielle thrombotische Ereignisse*

In klinischen Studien mit Pazopanib wurden Myokardinfarkte, ischämische Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Pazopanib sollte bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für eines dieser Ereignisse mit Vorsicht angewendet werden. Eine Behandlungsentscheidung sollte individuell auf der Grundlage einer Nutzen-Risiko-Abschätzung für den einzelnen Patienten erfolgen.

*Venöse thromboembolische Ereignisse*

In klinischen Studien mit Pazopanib sind venöse thromboembolische Ereignisse einschließlich Venenthrombose und tödlich verlaufender Lungenembolie aufgetreten. Diese Ereignisse wurden sowohl in den Nierenzellkarzinom-Studien als auch in den Weichteilsarkom-Studien beobachtet, die Inzidenz war in der Weichteilsarkom-Population (5 %) höher als in der RCC-Population (2 %).

*Thrombotische Mikroangiopathie*

Über eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) wurde in klinischen Studien mit Pazopanib als Monotherapie, in Kombination mit Bevacizumab und in Kombination mit Topotecan (siehe Abschnitt 4.8) berichtet. Patienten, die eine TMA entwickeln, sollten Pazopanib dauerhaft absetzen. Eine Reversibilität der Auswirkungen der TMA wurde nach Absetzen der Behandlung beobachtet. Pazopanib ist nicht für die Anwendung in Kombination mit anderen Wirkstoffen angezeigt.

*Hämorrhagische Ereignisse*

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pazopanib wird nicht bei Patienten mit Hämoptysen, zerebralen oder klinisch signifikanten gastrointestinalen (GI) Hämorrhagien in den vorausgegangenen 6 Monaten empfohlen. Pazopanib sollte bei Patienten mit einem erheblichen Hämorrhagie-Risiko mit Vorsicht angewendet werden.

*Gastrointestinale Perforationen und Fisteln*

In klinischen Studien mit Pazopanib sind Fälle von gastrointestinalen (GI) Perforationen oder Fisteln aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Pazopanib sollte bei Patienten mit einem Risiko für gastrointestinale (GI) Perforationen oder Fisteln mit Vorsicht angewendet werden.

*Wundheilung*

Es wurden keine formellen Studien zur Wirkung von Pazopanib auf die Wundheilung durchgeführt. Da Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) die Wundheilung verzögern können, sollte eine Behandlung mit Pazopanib mindestens 7 Tage vor einer geplanten Operation beendet werden. Die Entscheidung zur Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung nach einer Operation sollte auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung einer zufriedenstellenden Wundheilung getroffen werden.

Pazopanib sollte bei Patienten mit Wunddehiszenz abgesetzt werden.

*Hypothyreose*

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über Fälle von Hypothyreosen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung wird eine Laboruntersuchung der Schilddrüsenfunktion empfohlen, Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion sollten gemäß der gängigen klinischen Praxis vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib behandelt werden. Alle Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Schilddrüsenfehlfunktion während der Behandlung mit Pazopanib überwacht werden. Laboruntersuchungen der Schilddrüsenfunktion sollten regelmäßig durchgeführt und entsprechend der gängigen klinischen Praxis gehandhabt werden.

*Proteinurie*

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über Proteinurie berichtet. Es wird eine Urinanalyse zu Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung empfohlen; die Patienten sollten auf eine Verschlechterung einer Proteinurie hin überwacht werden. Pazopanib sollte abgesetzt werden, wenn der Patient eine Proteinurie vom Grad 4 entwickelt.

*Pneumothorax*

In klinischen Studien mit Pazopanib beim fortgeschrittenen Weichteilsarkom sind Fälle von Pneumothorax aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Patienten unter einer Pazopanib-Therapie sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome für einen Pneumothorax hin überwacht werden.

*Kinder und Jugendliche*

Da Pazopanib aufgrund der Wirkungsweise das Organwachstum und die Reifung während der frühen postnatalen Entwicklung bei Nagern stark beeinflussen kann (siehe Abschnitt 5.3), sollte Pazopanib nicht bei Kindern unter 2 Jahren gegeben werden.

*Infektionen*

Über Fälle schwerer Infektionen (mit oder ohne Neutropenie), in einigen Fällen auch mit tödlichem Ausgang, wurde berichtet.

*Kombination mit anderen systemischen Anti-Tumor-Therapien*

Klinische Studien mit Pazopanib in Kombination mit Pemetrexed (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC]) und Lapatinib (Zervixkarzinom) wurden wegen Bedenken über erhöhte Toxizitäten und/oder Mortalität vorzeitig beendet. Eine sichere und wirksame Kombinationsdosis für diese Schemata konnte nicht festgelegt werden.

*Schwangerschaft*

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Falls Pazopanib während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn eine Patientin unter Pazopanib schwanger wird, sollte die Patientin über das potentielle Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Pazopanib eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.6).

*Wechselwirkungen*

Eine gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4-, P-glycoprotein (P-gp)- und Brustkrebsresistenz-Protein (BCRP)-Inhibitoren sollte wegen der Gefahr einer erhöhten Pazopanib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Wahl alternativ zu verabreichender Arzneimittel mit keinem oder nur geringem Potential, CYP3A4, P-gp oder BCRP zu hemmen, sollte in Betracht gezogen werden.

Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sollte wegen der Gefahr einer verringerten Pazopanib-Exposition vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Ketoconazol wurden Fälle von Hyperglykämie beobachtet.

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit Uridindiphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1)-Substraten (z. B. Irinotecan) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Pazopanib ein UGT1A1-Inhibitor ist (siehe Abschnitt 4.5).

Grapefruitsaft sollte während der Behandlung mit Pazopanib gemieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

*Wirkung anderer Arzneimittel auf Pazopanib*

*In-vitro*-Studien legen nahe, dass die oxidative Verstoffwechselung von Pazopanib in menschlichen Lebermikrosomen hauptsächlich über CYP3A4 erfolgt, zu geringeren Teilen auch über CYP1A2 und CYP2C8. Daher können CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren die Verstoffwechselung von Pazopanib verändern.

*CYP3A4-, P-gp-, BCRP-Inhibitoren:*

Pazopanib ist ein Substrat für CYP3A4, P-gp und BCRP.

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib (400 mg einmal täglich) mit dem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen führte zu mittleren Anstiegen der $AUC_{(0-24)}$ und $C_{max}$ von Pazopanib um 66% bzw. 45 % im Verhältnis zur alleinigen Gabe von Pazopanib (400 mg einmal täglich über 7 Tage). Ein Vergleich der pharmakokinetischen Parameter $C_{max}$ (Streubreite der Mittelwerte 27,5 bis 58,1 µg/ml) und $AUC_{(0-24)}$ (Streubreite der Mittelwerte 48,7 bis 1040 µg*h/ml) nach Gabe von 800 mg Pazopanib allein und nach Gabe von 400 mg Pazopanib mit 400 mg Ketoconazol (mittlere $C_{max}$ 59,2 µg/ml, mittlere $AUC_{(0-24)}$ 1300 µg*h/ml) weist darauf hin, dass in Gegenwart eines starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitors eine Dosisreduktion von Pazopanib auf 400 mg einmal täglich bei der Mehrzahl der Patienten zu einer systemischen Exposition ähnlich der nach alleiniger Gabe von 800 mg Pazopanib einmal täglich führt. Jedoch kann die systemische Pazopanib-Exposition bei einigen Patienten höher als nach alleiniger Gabe von 800 mg Pazopanib sein.

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit anderen starken Inhibitoren der CYP3A4-Familie (z. B. Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) kann die Pazopanib-Konzentrationen erhöhen. Grapefruitsaft enthält einen CYP-3A4-Inhibitor und kann ebenso die Pazopanib-Konzentrationen im Plasma erhöhen.

Die Gabe von 1.500 mg Lapatinib (ein Substrat und schwacher Inhibitor von CYP3A4 und P-gp sowie ein starker Inhibitor von BCRP) mit 800 mg Pazopanib führte zu einem Anstieg der mittleren $AUC_{(0-24)}$- und $C_{max}$-Werte um ungefähr 50 % bis 60 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von 800 mg Pazopanib. Die Inhibition von P-gp und/oder BCRP durch Lapatinib trug wahrscheinlich zur erhöhten Pazopanib-Exposition bei.

Die gleichzeitige Gabe von Pazopanib mit einem CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitor wie Lapatinib kann zu einer Erhöhung der Pazopanib-Konzentrationen im Plasma führen. Ebenso kann die gleichzeitige Gabe von Pazopanib mit starken P-gp- oder BCRP-Hemmstoffen die Pazopanib-Exposition und -Verteilung ändern, einschließlich der Verteilung in das zentrale Nervensystem (ZNS).

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit einem starken CYP3A4-Inhibitor sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn keine medizinisch akzeptable Alternative zu einem starken CYP3A4-Inhibitor verfügbar ist, sollte die Pazopanib-Dosis bei gleichzeitiger Gabe auf 400 mg täglich verringert werden. In solchen Fällen sollte besonders auf Nebenwirkungen geachtet werden. Bei Auftreten von möglicherweise Arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen sollte eine weitere Dosis-Reduktion in Betracht gezogen werden.

Kombinationen mit starken P-gp- oder BCRP-Hemmstoffen sollten vermieden werden, alternativ wird die Wahl einer Begleitmedikation mit keinem oder nur geringem P-gp- oder BCRP-hemmenden Potential empfohlen.

*CYP3A4-, P-gp-, BCRP-Induktoren:*

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin können zu einer Erniedrigung der Pazopanib-Konzentrationen im Plasma führen. Die gleichzeitige Gabe von Pazopanib mit starken P-gp- oder BCRP-Induktoren kann die Pazopanib-Exposition und -Verteilung ändern, einschließlich der Verteilung in das ZNS. Die Wahl einer alternativen Begleitmedikation mit keinem oder nur geringem Enzym- oder Transporter-induzierenden Potential wird empfohlen.

*Wirkung von Pazopanib auf andere Arzneimittel*

*In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigten, dass Pazopanib die CYP-Enzyme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, und 2E1 hemmt. Eine potentielle Induktion der menschlichen CYP3A4-Enzyme wurde in einem PXR-Test an menschlichen Zellen *in vitro* belegt. Klinisch-pharmakologische Studien mit einmal täglicher Gabe von 800 mg Pazopanib belegen, dass Pazo-

panib keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Koffein (CYP1A2-Modellsubstrat), Warfarin (CYP2C9-Modellsubstrat) oder Omeprazol (CYP2C19-Modellsubstrat) bei Krebspatienten hat. Die Gabe von Pazopanib führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC- und $C_{max}$-Werte von Midazolam (CYP3A4-Modellsubstrat) um ungefähr 30 % und einer Erhöhung des Dextromethorphan/Dextrophan-Verhältnisses um 33 % bis 64 % im Urin nach oraler Gabe von Dextromethorphan (CYP-2D6-Modellsubstrat). Die gleichzeitige Gabe von 800 mg Pazopanib einmal täglich und 80 mg/m² Paclitaxel (CYP3A4- und CYP2C8-Substrat) einmal wöchentlich führte zu einem mittleren Anstieg der AUC- und $C_{max}$-Werte von Paclitaxel um 25 % bzw. 31 %.

Basierend auf $IC_{50}$-Werten *in vitro* und $C_{max}$-Werten im Plasma *in vivo* könnten die Pazopanib-Metaboliten GSK1268992 und GSK1268997 zum Netto-Hemmeffekt von Pazopanib auf BCRP beitragen. Weiterhin kann eine Hemmung von BCRP und P-gp durch Pazopanib im Magen-Darm-Trakt nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist erforderlich, wenn Pazopanib gemeinsam mit anderen oral einzunehmenden BCRP- und P-gp-Substraten gegeben wird.

*In vitro* hemmte Pazopanib das menschliche Transport-Polypeptid für organische Anionen (OATP1B1). Ein Einfluss von Pazopanib auf die Pharmakokinetik von OATP1B1-Substraten (z. B. Statine, siehe unten „Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Pazopanib und Simvastatin“) kann nicht ausgeschlossen werden.

Pazopanib ist *in vitro* ein Inhibitor des Uridindiphosphoglucuronosyltransferase-Enzyms 1A1 (UGT1A1). Der aktive Metabolit von Irinotecan, SN-38, ist ein Substrat für OATP1B1 und UGT1A1. Die gemeinsame Gabe von 400 mg Pazopanib einmal täglich mit 250 mg/m² Cetuximab und 150 mg/m² Irinotecan führte zu einem ungefähr 20%igen Anstieg in der systemischen Exposition von SN-38. Pazopanib könnte bei Probanden mit UGT1A1*28-Polymorphismus eine größere Wirkung auf die Disposition von SN-38 relativ zu Probanden mit dem Wildtyp-Allel haben. Der UGT1A1-Genotyp ist jedoch nicht immer für die Wirkung von Pazopanib auf die SN-38-Disposition vorhersagekräftig. Vorsicht ist geboten, wenn Pazopanib gemeinsam mit UGT1A1-Substraten gegeben wird.

*Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Pazopanib und Simvastatin*

Eine gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und Simvastatin erhöht die Häufigkeit von ALAT (GPT)-Erhöhungen. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Pazopanib zeigen, dass von ALAT (GPT)-Werten $>3\times$ ULN (obere Grenze des Normalwerts) bei 126/895 (14 %) der Patienten, die keine Statine einnahmen, berichtet wurde, im Vergleich zu 11/41 (27 %) der Patienten, die gleichzeitig Simvastatin einnahmen ($p = 0{,}038$). Wenn ein Patient, der gleichzeitig Simvastatin erhält, ALAT (GPT)-Erhöhungen entwickelt, sollten die Dosierungsrichtlinien für Pazopanib beachtet und Simvastatin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Darüber hinaus sollte eine gleichzeitige Anwendung von Pazopanib und anderen Statinen mit Vorsicht erfolgen, da derzeit keine ausreichenden Daten verfügbar sind, um deren Einfluss auf die ALAT (GPT)-Werte abschätzen zu können. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Pazopanib die Pharmakokinetik anderer Statine (z. B. Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) beeinflusst.

*Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Pazopanib*

Eine Gabe von Pazopanib zu Mahlzeiten mit einem hohen oder niedrigen Fettanteil führte zu einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der AUC- und $C_{max}$-Werte. Daher sollte Pazopanib entweder mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

*Arzneimittel, die den pH des Magens anheben*

Die gemeinsame Gabe von Pazopanib mit Esomeprazol verringert die Bioverfügbarkeit von Pazopanib um ungefähr 40% (AUC und $C_{max}$). Eine gemeinsame Gabe von Pazopanib mit Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magensafts anheben, sollte vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung eines Protonenpumpeninhibitors (PPI) medizinisch erforderlich sein sollte, wird empfohlen, die Pazopanib-Dosis auf nüchternen Magen einmal täglich am Abend zusammen mit dem PPI einzunehmen. Falls die gleichzeitige Anwendung eines $H_2$-Rezeptorantagonisten medizinisch erforderlich sein sollte, wird empfohlen, die Pazopanib-Dosis auf nüchternen Magen einmal täglich mindestens 2 Stunden vor oder 10 Stunden nach der Einnahme des $H_2$-Rezeptorantagonisten einzunehmen. Pazopanib sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Gabe kurzwirksamer Antazida eingenommen werden. Die Empfehlungen, wie PPIs und $H_2$-Rezeptorantagonisten gleichzeitig einzunehmen sind, basieren auf Überlegungen zur Physiologie.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Schwangerschaft*

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Pazopanib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Pazopanib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pazopanib aufgrund des klinischen Zustandes der Patientin erforderlich ist. Falls Pazopanib während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn eine Patientin unter Pazopanib schwanger wird, sollte die Patientin über das potentielle Risiko für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode zu verwenden und während der Behandlung mit Pazopanib eine Schwangerschaft zu vermeiden.

*Stillzeit*

Die Sicherheit einer Anwendung von Pazopanib in der Stillzeit ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt ob Pazopanib in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine tierexperimentellen Daten zum Übergang von Pazopanib in die Muttermilch vor. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Pazopanib sollte nicht gestillt werden.

*Fertilität*

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die männliche oder weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Pazopanib beeinträchtigt sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Basis der Pharmakologie von Pazopanib ist ein nachteiliger Effekt auf solche Aktivitäten nicht zu erwarten. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Pazopanib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten vermeiden, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie sich schwindlig, müde oder kraftlos fühlen.

## 4.8 Nebenwirkungen

*Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils*

Die zusammengefassten Daten aus der Nierenzellkarzinom (RCC)-Zulassungsstudie (VEG105192, n = 290), Verlängerungsstudie (VEG107769, n = 71), der unterstützenden Phase-II-Studie (VEG102616, n = 225) und der randomisierten, offenen Parallelgruppen-Studie der Phase III (VEG108844, n = 557) wurden im Rahmen der Gesamtbewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib bei RCC-Studienteilnehmern (Gesamtzahl n = 1149) ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1).

Die zusammengefassten Daten aus der Weichteilsarkom-Zulassungsstudie (VEG110727, n = 369) und der unterstützenden Phase-II-Studie (VEG20002, n = 142) wurden im Rahmen der Gesamtbewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib bei Weichteilsarkom-Studienteilnehmern (Sicherheitspopulation gesamt n = 382) ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in den Nierenzellkarzinom- und Weichteilsarkom-Studien identifiziert wurden, waren transitorische ischämische Attacken, ischämische Schlaganfälle, myokardiale Ischämien, myokardiale und zerebrale Infarkte, kardiale Dysfunktion, gastrointestinale Perforationen und Fisteln, QT-Verlängerung und pulmonale, gastrointestinale und zerebrale Blutungen; alle diese Nebenwirkungen wurden bei $<1$ % der behandelten Patienten berichtet. Andere bedeutsame schwerwiegende Nebenwirkungen, die in

den Weichteilsarkom-Studien identifiziert wurden, beinhalteten venöse thromboembolische Ereignisse, linksventrikuläre Dysfunktionen und Pneumothorax.

Tödlich verlaufende Ereignisse, die als möglicherweise im Zusammenhang mit Pazopanib stehend eingestuft wurden, beinhalteten gastrointestinale Blutungen, Lungenblutungen/Hämoptysen, Leberfunktionsstörungen, intestinale Perforationen und ischämische Schlaganfälle.

Die häufigsten Nebenwirkungen (die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten waren) aller Grade in den Nierenzellkarzinom- und Weichteilsarkom-Studien beinhalteten: Durchfall, Verfärbung der Haare, Hypopigmentierung der Haut, exfoliativer Hautausschlag, Bluthochdruck, Übelkeit, Kopfschmerzen, Fatigue, Anorexie, Erbrechen, Geschmacksstörung, Stomatitis, Gewichtsverlust, Schmerzen, erhöhte Alanin-Aminotransferase- und Aspartat-Aminotransferase-Werte.

Mit der Behandlung assoziierte Nebenwirkungen aller Grade, die in Nierenzellkarzinom- und Weichteilsarkom-Studien oder nach der Markteinführung berichtet wurden, sind weiter unten nach MedDRA-Organsystemklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

| | |
|---|---|
| Sehr häufig | ≥1/10 |
| Häufig | ≥1/100, <1/10 |
| Gelegentlich | ≥1/1.000, <1/100 |
| Selten | ≥1/10.000, <1/1.000 |
| Sehr selten | <1/10.000 |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Die Häufigkeitskategorien basieren auf absoluten Häufigkeiten in den klinischen Studien. Es wurden auch Daten nach der Markteinführung zur Unbedenklichkeit und Verträglichkeit aus allen klinischen Studien mit Pazopanib und aus Spontanberichten untersucht. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

*Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf den Seiten 5 bis 10

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Tabelle 1: In RCC-Studien (n = 1149) oder nach der Markteinführung berichtete, in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | Gelegentlich | Infektionen (mit oder ohne Neutropenie)[†] | Nicht bekannt | Nicht bekannt | Nicht bekannt |
| | Gelegentlich | Zahnfleischinfektion | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Infektiöse Peritonitis | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | Häufig | Tumorschmerzen | 1 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | Häufig | Thrombozytopenie | 80 (7 %) | 10 (<1 %) | 5 (<1 %) |
| | Häufig | Neutropenie | 79 (7 %) | 20 (2 %) | 4 (<1 %) |
| | Häufig | Leukopenie | 63 (5 %) | 5 (<1 %) | 0 |
| **Endokrine Erkrankungen** | Häufig | Hypothyreose | 83 (7 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig | Verminderter Appetit[e] | 317 (28 %) | 14 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Hypophosphatämie | 21 (2 %) | 7 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Dehydration | 16 (1 %) | 5 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Hypomagnesiämie | 10 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Häufig | Schlaflosigkeit | 30 (3 %) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Sehr häufig | Geschmacksstörung[c] | 254 (22 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Kopfschmerzen | 122 (11 %) | 11 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Schwindel | 55 (5 %) | 3 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Lethargie | 30 (3 %) | 3 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Parästhesie | 20 (2 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Periphere sensorische Neuropathie | 17 (1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hypoästhesie | 8 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Transitorische ischämische Attacke | 7 (<1 %) | 4 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Somnolenz | 3 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Zerebrovaskulärer Insult | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Ischämischer Schlaganfall | 2 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| **Augenerkrankungen** | Häufig | Verschwommenes Sehen | 19 (2 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Verfärbung der Wimpern | 4 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Herzerkrankungen** | Gelegentlich | Bradykardie | 6 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Myokardinfarkt | 5 (<1 %) | 1 (<1 %) | 4 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Kardiale Dysfunktion[f] | 4 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Myokardiale Ischämie | 3 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |

*Fortsetzung auf Seite 6*

*Fortsetzung Tabelle 1*

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gefäßerkrankungen** | Sehr häufig | Hypertonie | 473 (41 %) | 115 (10 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Hitzewallungen | 16 (1 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Venöses thromboembolisches Ereignis[g] | 13 (1 %) | 6 (<1 %) | 7 (<1 %) |
| | Häufig | Hautrötung | 12 (1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hypertensive Krise | 6 (<1 %) | 0 | 2 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Hämorrhagie | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Häufig | Nasenbluten | 50 (4 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Dysphonie | 48 (4 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Dyspnoe | 42 (4 %) | 8 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Hämoptyse | 15 (1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Rhinorrhoe | 8 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Lungenblutung | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Pneumothorax | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | Sehr häufig | Durchfall | 614 (53 %) | 65 (6 %) | 2 (<1 %) |
| | Sehr häufig | Übelkeit | 386 (34 %) | 14 (1 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Erbrechen | 225 (20 %) | 18 (2 %) | 1 (<1 %) |
| | Sehr häufig | Bauchschmerzen[a] | 139 (12 %) | 15 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Stomatitis | 96 (8 %) | 4 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Dyspepsie | 83 (7 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Flatulenz | 43 (4 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Blähbauch | 36 (3 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Geschwüre im Mund | 28 (2 %) | 3 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Trockener Mund | 27 (2 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Pankreatitis | 8 (<1 %) | 4 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Rektalblutung | 8 (<1 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Hämatochezie | 6 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Gastrointestinale Blutung | 4 (<1 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Melaena | 4 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Häufiger Stuhlgang | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Anale Blutung | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Dickdarmperforation | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Blutungen im Mund | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Enterokutane Fistel | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hämatemesis | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hämorrhoidalblutung | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Ileumperforation | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Ösophagusblutung | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Retroperitoneale Blutung | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | Häufig | Hyperbilirubinämie | 38 (3 %) | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Leberfunktionsstörung | 29 (3 %) | 13 (1 %) | 2 (<1 %) |
| | Häufig | Hepatotoxizität | 18 (2 %) | 11 (<1 %) | 2 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Gelbsucht | 3 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Arzneimittelbedingte Leberschädigung | 2 (<1 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Leberversagen | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig | Verfärbung der Haare | 404 (35 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom | 206 (18 %) | 39 (3 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Haarausfall | 130 (11 %) | 0 | 0 |

*Fortsetzung auf Seite 7*

*Fortsetzung Tabelle 1*

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| *Fortsetzung* **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig | Hautausschlag | 129 (11 %) | 7 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Hypopigmentierung der Haut | 52 (5 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Trockene Haut | 50 (4 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Juckreiz | 29 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Erythem | 25 (2 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Pigmentverlust der Haut | 20 (2 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Hyperhidrose | 17 (1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Nagelerkrankung | 11 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hautexfoliation | 10 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Photosensibilisierungsreaktion | 7 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Erythematöser Hautausschlag | 6 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hauterkrankung | 5 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Makulöser Hautausschlag | 4 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Juckender Hautausschlag | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hautausschlag mit Bläschenbildung | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Generalisierter Juckreiz | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Generalisierter Hautausschlag | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Papulöser Hautausschlag | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Plantares Erythem | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Häufig | Arthralgie | 48 (4 %) | 8 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Myalgie | 35 (3 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Muskelkrämpfe | 25 (2 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Muskuloskeletaler Schmerz | 9 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | Häufig | Proteinurie | 135 (12 %) | 32 (3 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Harnwegsblutung | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | Gelegentlich | Menorrhagie | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Vaginalblutung | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Metrorrhagie | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig | Fatigue | 415 (36 %) | 65 (6 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Mukositis | 86 (7 %) | 5 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Asthenie | 82 (7 %) | 20 (2 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Ödem[b] | 72 (6 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Brustschmerzen | 18 (2 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Schüttelfrost | 4 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Erkrankung der Schleimhäute | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Untersuchungen** | Sehr häufig | Erhöhung der Alanin-Aminotransferase | 246 (21 %) | 84 (7 %) | 14 (1 %) |
| | Sehr häufig | Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase | 211 (18 %) | 51 (4 %) | 10 (<1 %) |
| | Häufig | Gewichtsverlust | 96 (8 %) | 7 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Erhöhung des Bilirubins im Blut | 61 (5 %) | 6 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Erhöhung des Kreatinins im Blut | 55 (5 %) | 3 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Erhöhung der Lipase | 51 (4 %) | 21 (2 %) | 7 (<1 %) |
| | Häufig | Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen[d] | 51 (4 %) | 3 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | TSH-Erhöhung im Blut | 36 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Erhöhung der Amylase | 35 (3 %) | 7 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Erhöhung der Formylglutamat-Formyltransferase (gammaGT) | 31 (3 %) | 9 (<1 %) | 4 (<1 %) |
| | Häufig | Blutdruckerhöhung | 15 (1 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Erhöhte Harnstoffwerte im Blut | 12 (1 %) | 1 (<1 %) | 0 |

*Fortsetzung auf Seite 8*

*Fortsetzung Tabelle 1*

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| *Fortsetzung* **Untersuchungen** | Häufig | Abnormaler Leberfunktionstest | 12 (1 %) | 6 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Erhöhung der Leberenzyme | 11 (<1 %) | 4 (<1 %) | 3 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Erniedrigte Glucosewerte im Blut | 7 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm | 7 (<1 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Erhöhung der Transaminasenwerte | 7 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Abnormer Schilddrüsenfunktionstest | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Erhöhung des diastolischen Blutdrucks | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Erhöhung des systolischen Blutdrucks | 1 (<1 %) | 0 | 0 |

[t] In Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkung, die nach der Markteinführung berichtet wurde (Spontanberichte und schwerwiegende Nebenwirkungen aus allen klinischen Studien mit Pazopanib).

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

[a] Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen
[b] Ödem, peripheres Ödem, Augenödem, lokalisiertes Ödem und Gesichtsödem
[c] Geschmacksstörung, Verlust des Geschmackssinns und verminderte Empfindlichkeit der Geschmackswahrnehmung
[d] Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen, erniedrigte Neutrophilenzahl und erniedrigte Leukozytenzahl
[e] Verminderter Appetit und Anorexie
[f] Kardiale Dysfunktion, linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz und restriktive Kardiomyopathie
[g] Venöses thromboembolisches Ereignis, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Thrombose

Tabelle 2: In Weichteilsarkom-Studien (n = 382) berichtete, in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkungen

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | Häufig | Zahnfleischinfektion | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | Sehr häufig | Tumorschmerzen | 121 (32 %) | 32 (8 %) | 0 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**[f] | Sehr häufig | Leukopenie | 106 (44 %) | 3 (1 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Thrombozytopenie | 86 (36 %) | 7 (3 %) | 2 (<1 %) |
| | Sehr häufig | Neutropenie | 79 (33 %) | 10 (4 %) | 0 |
| | Selten | Thrombotische Mikroangiopathie (einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura und hämolytisch-urämisches Syndrom) | 1 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| **Endokrine Erkrankungen** | Häufig | Hypothyreose | 18 (5 %) | 0 | 0 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | Sehr häufig | Verminderter Appetit | 108 (28 %) | 12 (3 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Hyperalbuminämie[f] | 81 (34 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Dehydratation | 4 (1 %) | 2 (1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Hypomagnesiämie | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | Häufig | Schlaflosigkeit | 5 (1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Sehr häufig | Geschmacksstörung | 79 (21 %) | 0 | 0 |
| | Sehr häufig | Kopfschmerzen | 54 (14 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Periphere sensorische Neuropathie | 30 (8 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Schwindel | 15 (4 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Schläfrigkeit | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Parästhesie | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Zerebraler Infarkt | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| **Augenerkrankungen** | Häufig | Verschwommenes Sehen | 15 (<4 %) | 0 | 0 |
| **Herzerkrankungen** | Häufig | Kardiale Dysfunktion[g] | 21 (5 %) | 3 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Linksventrikuläre Dysfunktion | 13 (3 %) | 3 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Bradykardie | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Myokardinfarkt | 1 (<1 %) | 0 | 0 |

*Fortsetzung auf Seite 9*

*Fortsetzung Tabelle 2*

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Gefäßerkrankungen** | Sehr häufig | Hypertonie | 152 (40 %) | 26 (7 %) | 0 |
| | Häufig | Venöses thromboembolisches Ereignis | 13 (3 %) | 4 (1 %) | 5 (1 %) |
| | Häufig | Hitzewallungen | 12 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Hautrötungen | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hämorrhagie | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | Häufig | Nasenbluten | 26 (6 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Dysphonie | 20 (5 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Atemnot | 14 (4 %) | 3 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Husten | 12 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Pneumothorax | 7 (2 %) | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Schluckauf | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Lungenblutung | 4 (1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Schmerzen im Mund- und Rachenraum | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Bronchialblutung | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Rhinorrhoe | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Hämoptyse | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts** | Sehr häufig | Durchfall | 174 (46 %) | 17 (4 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Übelkeit | 167 (44 %) | 8 (2 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Erbrechen | 96 (25 %) | 7 (2 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Bauchschmerzen[a] | 55 (14 %) | 4 (1 %) | 0 |
| | Sehr häufig | Stomatitis | 41 (11 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Blähbauch | 16 (4 %) | 2 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Mundtrockenheit | 14 (4 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Dyspepsie | 12 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Blutungen im Mund | 5 (1 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Flatulenz | 5 (1 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Anale Blutung | 4 (1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Gastrointestinale Blutung | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Rektalblutung | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Enterokutane Fistel | 1 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Magenblutung | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Melaena | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Ösophagusblutung | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Peritonitis | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Retroperitoneale Blutung | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Blutung im oberen Gastro-intestinaltrakt | 1 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Dünndarmperforation | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| **Leber- und Gallen-erkrankungen** | Gelegentlich | Abnormale Leberfunktion | 2 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Sehr häufig | Verfärbung der Haare | 93 (24 %) | 0 | 0 |
| | Sehr häufig | Hypopigmentierung der Haut | 80 (21 %) | 0 | 0 |
| | Sehr häufig | Exfolativer Hautausschlag | 52 (14 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Haarausfall | 30 (8 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Hauterkrankung[c] | 26 (7 %) | 4 (1 %) | 0 |
| | Häufig | trockene Haut | 21 (5 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Hyperhidrose | 18 (5 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Nagelerkrankung | 13 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Juckreiz | 11 (3 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Erythem | 4 (1 %) | 0 | 0 |

*Fortsetzung auf Seite 10*

*Fortsetzung Tabelle 2*

| Systemorganklasse | Häufigkeit (Alle Grade) | Nebenwirkungen | Alle Grade n (%) | Grad 3 n (%) | Grad 4 n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| *Fortsetzung* **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | Gelegentlich | Hautgeschwür | 3 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Gelegentlich | Hautausschlag | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Photosensibilisierungsreaktion | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | Häufig | Muskuloskeletale Schmerzen | 35 (9 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Myalgie | 28 (7 %) | 2 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Muskelspasmen | 8 (2 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Arthralgie | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | Gelegentlich | Proteinurie | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Vaginalblutung | 3 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Menorrhagie | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | Sehr häufig | Fatigue | 178 (47 %) | 34 (9 %) | 1 (<1 %) |
| | Häufig | Ödem[b] | 18 (5 %) | 1 (<1 %) | 0 |
| | Häufig | Brustschmerzen | 12 (3 %) | 4 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Schüttelfrost | 10 (3 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Schleimhautentzündung[e] | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Asthenie | 1 (<1 %) | 0 | 0 |
| **Untersuchungen**[h] | Sehr häufig | Gewichtsverlust | 86 (23 %) | 5 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Untersuchung der Ohren, der Nase und des Rachens abnormal[e] | 29 (8 %) | 4 (1 %) | 0 |
| | Häufig | Erhöhung der Alanin-Aminotransferase | 8 (2 %) | 4 (1 %) | 2 (<1 %) |
| | Häufig | Blut-Cholesterin abnormal | 6 (2 %) | 0 | 0 |
| | Häufig | Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase | 5 (1 %) | 2 (<1 %) | 2 (<1 %) |
| | Häufig | Erhöhung der Formylglutamat-Formyltransferase (gammaGT) | 4 (1 %) | 0 | 3 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Erhöhung des Bilirubins im Blut | 2 (<1 %) | 0 | 0 |
| | Gelegentlich | Aspartat-Aminotransferase | 2 (<1 %) | 0 | 2 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Alanin-Aminotransferase | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Erniedrigte Thrombozytenwerte | 1 (<1 %) | 0 | 1 (<1 %) |
| | Gelegentlich | Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm | 2 (<1 %) | 1 (<1 %) | 0 |

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:
[a] Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen
[b] Ödem, peripheres Ödem und Augenlidödem
[c] Bei der Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich um ein palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
[d] Venöse thromboembolische Ereignisse – beinhalten tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und andere Begriffe aus dem Bereich Thrombose
[e] Überwiegend Mukositis
[f] Die Häufigkeitsangaben basieren auf den Laborwert-Tabellen aus der Studie VEG110727 (N = 240). Diese wurden als unerwünschte Ereignisse weniger häufig von den Prüfärzten gemeldet als in den Laborwert-Tabellen angegeben
[g] Ereignisse kardialer Dysfunktionen – beinhalten linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz und restriktive Kardiomyopathie
[h] Die Häufigkeitsangaben basieren auf den Meldungen unerwünschter Ereignisse durch die Prüfärzte. Laborwertveränderungen wurden als unerwünschte Ereignisse weniger häufig von den Prüfärzten gemeldet als in den Laborwert-Tabellen angegeben

### 4.9 Überdosierung

Pazopanib wurde in Dosen bis zu 2.000 mg in klinischen Studien geprüft, ohne dass eine Dosis-limitierende Toxizität zu beobachten war.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei einer Überdosierung mit Pazopanib, daher sollte die Behandlung einer Überdosierung unterstützende Allgemeinmaßnahmen beinhalten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE11

*Wirkmechanismus*

Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der „Vascular Endothelial Growth Factor"-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der „Platelet-Derived Growth Factor"-Rezeptoren (PDGFR)-α und -β und des „Stem Cell Factor"-Rezeptors (c-KIT) mit $IC_{50}$-Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit- und PDGFR-β-Rezeptoren in Zellkulturen. *In vivo* hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in

Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen.

*Klinische Studien*

*Nierenzellkarzinom (RCC)*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pazopanib beim Nierenzellkarzinom wurde in einer randomisierten doppelblinden Placebo-kontrollierten multizentrischen Studie geprüft. Patienten (N= 435) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC erhielten randomisiert entweder 800 mg Pazopanib einmal täglich oder Plazebo. Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung und der Vergleich beider Studienarme anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS), der hauptsächliche sekundäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die anderen Ziele waren die Beurteilung der Gesamtansprechrate und die Dauer des Ansprechens.

Von allen 435 Patienten in dieser Studie waren 233 Patienten nicht vorbehandelt und 202 Patienten mit einer Behandlungslinie, die aus einer vorhergehenden IL-2- oder Interferon-α-basierten Therapie bestand, vorbehandelt. Der Allgemeinzustand („Performance Status", ECOG) war zwischen der Pazopanib- und Plazebo-Gruppe vergleichbar (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Die Mehrzahl der Patienten hatten entweder eine günstige (39 %) oder intermediäre (54 %) Prognose nach den MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)-/Motzer-Kriterien. Alle Patienten hatten eine klarzellige oder überwiegend klarzellige Histologie. Bei ungefähr der Hälfte aller Patienten waren 3 oder mehr Organe befallen, auch hatten die meisten Patienten vor Behandlungsbeginn Metastasen in der Lunge (74 %) und den Lymphknoten (54 %).

Ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm war entweder nicht oder mit Zytokinen vorbehandelt (53 % bzw. 47 % im Pazopanib-Arm, 54 % bzw. 46 % im Plazebo-Arm). In der mit Zytokinen vorbehandelten Untergruppe hatte die Mehrheit (75 %) eine Interferon-basierte Behandlung erhalten.

Ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm hatte eine vorangegangene Nephrektomie (89 % und 88 % im Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm) und/oder eine vorangegangene Radiotherapie (22 % und 15% im Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm). Die primäre Analyse des primären Endpunkts PFS basiert auf der Beurteilung der Erkrankung mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung des gesamten Studienkollektivs (nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Patienten).

Siehe Tabelle 3 und Abbildungen 1 und 2 auf dieser Seite und Abbildung 3 auf Seite 12

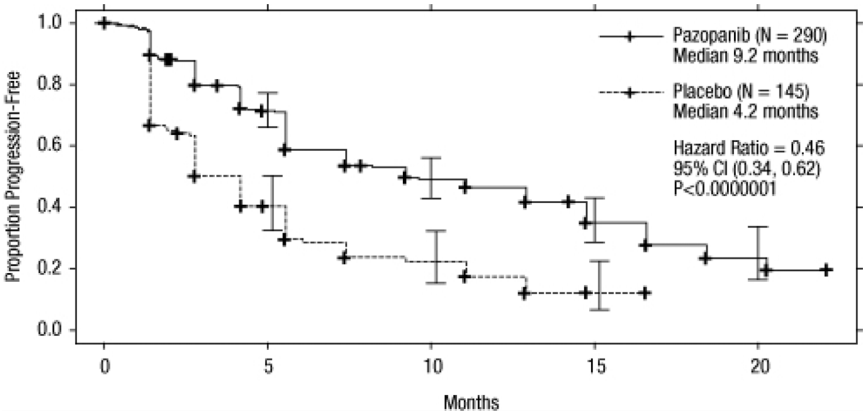
Bei den auf die Behandlungen ansprechenden Patienten betrugen die mediane Zeit bis zum Ansprechen 11,9 Wochen und die mediane Dauer des Ansprechens 58,7 Wochen gemäß unabhängiger Beurteilung (VEG105192).

Tabelle 3: Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit beim Nierenzellkarzinom nach unabhängiger Beurteilung (VEG105192)

| Endpunkte/ Studienpopulation | Pazopanib | Plazebo | HR (95% KI) | P-Wert (einseitig) |
|---|---|---|---|---|
| PFS<br>ITT gesamt*<br>Median (Monate) | N = 290<br>9,2 | N = 145<br>4,2 | 0,46 (0,34; 0,62) | <0,0000001 |
| Ansprechrate<br>% (95% KI) | N = 290<br>30 (25,1; 35,6) | N = 145<br>3 (0,5; 6,4) | – | <0,001 |

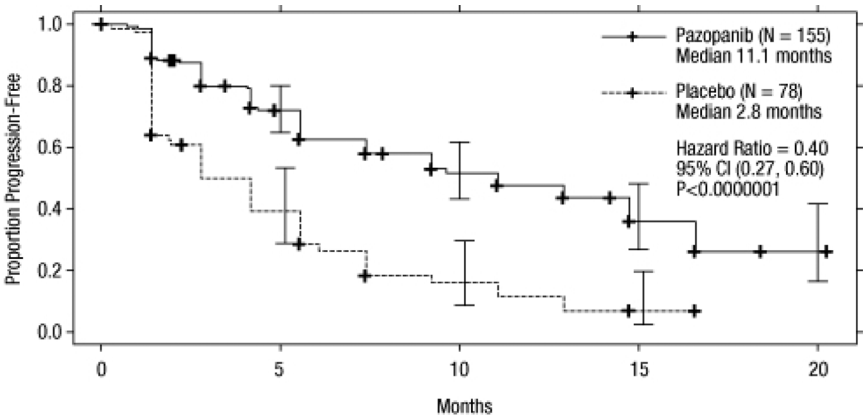
HR = Hazard-Ratio; ITT = „Intent to treat"; PFS = progressionsfreies Überleben.
* Nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Kollektive.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des gesamten Studienkollektivs (nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Patienten) (VEG105192).




X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib ——— (N = 290) Median 9,2 Monate; Plazebo ----- (N = 145) Median 4,2 Monate; Hazard-Ratio = 0,46; 95 % KI (0,34; 0,62), P <0,0000001

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des nicht vorbehandelten Studienkollektivs (VEG105192)



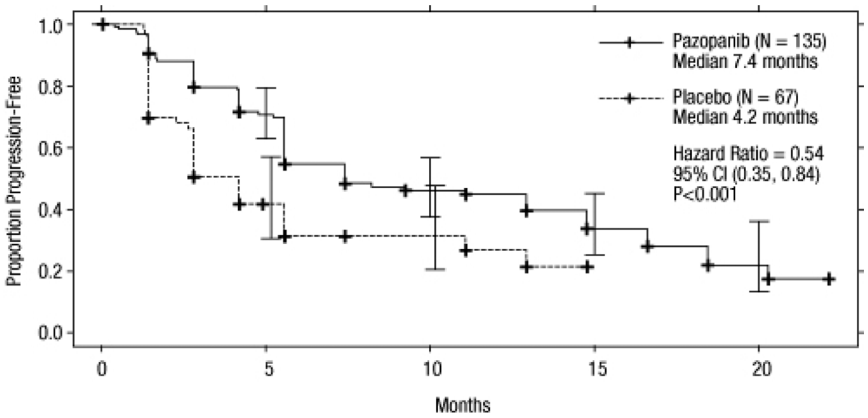

X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib ——— (N = 155) Median 11,1 Monate; Plazebo ----- (N = 78) Median 2,8 Monate; Hazard-Ratio = 0,40; 95 % KI (0,27; 0,60), P <0,0000001

Das mediane Gesamt-Überleben (OS) zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse, wie im Prüfplan spezifiziert, betrug 22,9 Monate bzw. 20,5 Monate [Hazard-Ratio = 0,91 (95 % KI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] für in den Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm randomisierte Patienten. Die Ergebnisse zum OS sind einer potenziellen Verzerrung unterworfen, da 54 % der Patienten im Plazebo-Arm im erweiterten Teil dieser Studie nach Progression ebenfalls Pazopanib erhielten. Sechsundsechzig Prozent der Patienten unter Plazebo erhielten eine weitere Therapie nach Abschluss der Studie im Vergleich zu 30 % der Patienten unter Pazopanib.

Es wurden keine statistischen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtlebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und EuroQoL EQ-5D beobachtet.

In einer Phase-II-Studie an 225 Patienten mit lokal rezidiviertem oder metastasierendem klarzelligen Nierenzellkarzinom betrugen die objektive Ansprechrate 35 % und die mediane Dauer des Ansprechens 68 Wochen

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des mit Zytokinen vorbehandelten Studienkollektivs (VEG105192)




X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib ——— (N = 135) Median 7,4 Monate; Plazebo ----- (N = 67) Median 4,2 Monate; Hazard-Ratio = 0,54; 95 % KI (0,35; 0,84), P <0,001

gemäß unabhängiger Beurteilung. Das mediane PFS betrug 11,9 Monate.

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität unter Pazopanib versus Sunitinib wurde in einer randomisierten, offenen Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III mit Parallelgruppen (VEG108844) untersucht.
In der Studie VEG108844 erhielten Patienten (n = 1110) mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem RCC, die keine vorherige systemische Therapie erhalten hatten, randomisiert entweder kontinuierlich 800 mg Pazopanib einmal täglich oder 50 mg Sunitinib einmal täglich in 6-wöchigen Dosierungszyklen, bestehend aus 4 Wochen Behandlung und 2 Wochen ohne Behandlung.
Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung und der Vergleich des PFS bei Patienten, die mit Pazopanib behandelt wurden, mit denen, die mit Sunitinib behandelt wurden. Die demographischen Charakteristika waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt der initialen Diagnose und Screening waren zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen, die Mehrzahl der Patienten hatte eine klarzellige Histologie und eine Erkrankung im Stadium IV.
VEG108844 erreichte ihr primäres Studienziel bezüglich PFS und belegte damit, dass Pazopanib Sunitinib nicht unterlegen war, da der obere Grenzwert des 95%-Konfidenzintervalls für die Hazard-Ratio niedriger war als die im Prüfplan spezifizierte Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 1,25. In Tabelle 4 sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit zusammengefasst.

PFS-Subgruppenanalysen wurden für 20 demographische und prognostische Faktoren durchgeführt. Die 95 %-Konfidenzintervalle für alle Subgruppen schließen eine Hazard-Ratio von 1 ein. In den drei kleinsten dieser Subgruppen überschritt der Punktschätzer für die Hazard-Ratio 1,25; d. h. bei Patienten ohne vorherige Nephrektomie (n = 186, HR = 1,403; 95 % KI (0,955; 2,061)); LDH-Ausgangswert >1,5 × ULN (n = 68; HR = 1,72; 95 %KI (0,943; 3,139)) und hohem Risiko nach den MSKCC-Kriterien (n = 119; HR = 1,472; 95 % KI (0,937; 2,313)).

*Weichteilsarkom (WTS, STS)*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib bei Weichteilsarkomen wurde in einer randomisierten doppelblinden Plazebo-kontrollierten multizentrischen Phase-III-Studie (VEG110727) geprüft. Insgesamt 369 Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom erhielten randomisiert 800 mg Pazopanib einmal täglich oder Plazebo. Im Wesentlichen durften nur Patienten mit ausgewählten histologischen Weichteilsarkom-Subtypen an der Studie teilnehmen, daher kann die Wirksamkeit und Sicherheit von Pazopanib nur für diese Weichteilsarkom-Subtypen als bewiesen betrachtet werden, und die Behandlung mit Pazopanib sollte auf diese Weichteilsarkom-Subtypen beschränkt werden.

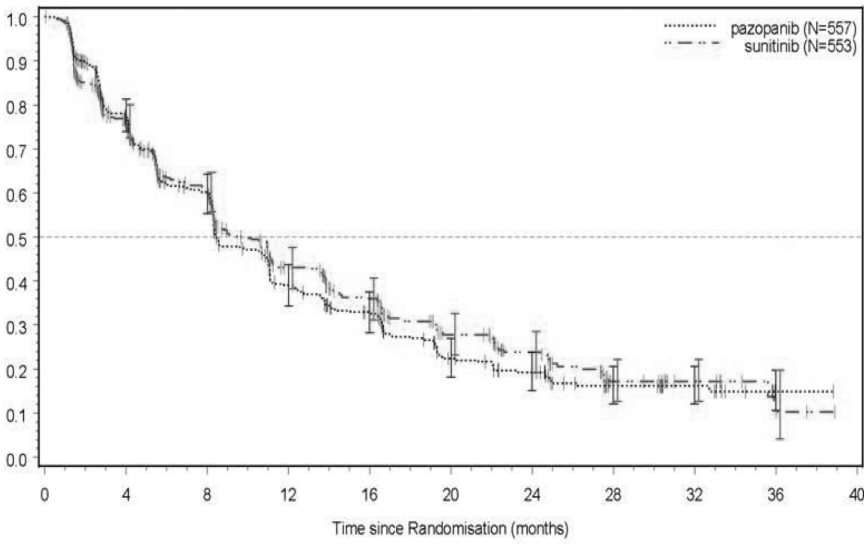
Patienten mit den folgenden Tumortypen wurden eingeschlossen:
Fibroblastische Sarkome (Fibrosarkom bei Erwachsenen, Myxofibrosarkom, sklerosierendes epitheloides Fibrosarkom, maligne solitäre fibröse Tumore);
sogenannte fibrohistozytische Sarkome (pleomorphes malignes fibröses Histiozytom [MFH], Riesenzell-MFH, inflammatorisches MFH); Leiomyosarkom; maligne Glomustumore; Skelettmuskelsarkome (pleomorphe und alveoläre Rhabdomyosarkome); vaskuläre Sarkome (epitheliales Hämangioendotheliom, Angiosarkom);
Sarkome mit ungewisser Differenzierung (Synovialsarkom, epitheloides Sarkom, alveoläres Weichteilsarkom, Klarzellsarkom, desmoplastische klein- und rundzellige Tumore, extrarenaler Rhabdoidtumor, malignes Mesenchymom, Perivaskuläre Epitheloidzelltumore, Intimasarkom) ausschließlich Chondrosarkom, Ewing-Tumore/primitive neuroektodermale Tumore (PNET); ma-

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit (VEG108844)

| **Endpunkt** | **Pazopanib N = 557** | **Sunitinib N = 553** | **HR (95% KI)** |
|---|---|---|---|
| **PFS** Insgesamt Median (Monate) (95 % KI) | 8,4 (8,3; 10,9) | 9,5 (8,3; 11,0) | 1,047 (0,898; 1,220) |
| **Gesamt-Überleben** Median (Monate) (95 % KI) | 28,4 (26,2; 35,6) | 29,3 (25,3; 32,5) | 0,908[a] (0,762; 1,082) |

HR = Hazard-Ratio; PFS = Progressionsfreies Überleben;
[a] *P*-Wert = 0,275 (zweiseitig)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens mittels unabhängiger Beurteilung des gesamten Studienkollektivs (VEG108844)



ligne periphere Nervenscheidentumore; undifferenzierte Weichteilsarkome nicht anders spezifiziert (NOS) und andere Sarkomarten (sofern nicht als ausgeschlossen aufgeführt).

Patienten mit den folgenden Tumortypen wurden ausgeschlossen:
Adipozytisches Sarkom (alle Subtypen); alle Rhabdomyosarkome, die nicht alveolär oder pleomorph sind; Chondrosarkom; Osteosarkom; Ewing-Tumore/PNET, GIST; Dermatofibrosarcoma protuberans; inflammatorisches myofibroblastisches Sarkom; malignes Mesotheliom und gemischte mesodermale Tumoren des Uterus.
Zu beachten ist, dass Patienten mit adipozytischem Sarkom von der Zulassungsstudie der Phase III ausgeschlossen wurden, da in der vorausgehenden Phase-II-Studie (VEG20002) die beobachtete Wirkung von Pazopanib (PFS in Woche 12) bei adipozytischem Sarkom nicht die erforderliche Ansprechrate erreichte, um eine weitere klinische Überprüfung zu ermöglichen.

Andere Haupteinschlusskriterien der Studie VEG110727 waren: histologisch nachgewiesenes hoch- oder mittelgradiges Weichteilsarkom mit Krankheitsprogression innerhalb von 6 Monaten unter der Therapie der metastatischen Erkrankung, oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer (neo-) adjuvanten Therapie.

Achtundneunzig Prozent (98 %) der Studienteilnehmer hatten vor Aufnahme in die Studie Doxorubicin, 70 % Ifosfamid und 65 % mindestens drei oder mehr Chemotherapeutika erhalten.

Die Patienten wurden nach den Faktoren Ausgangsallgemeinzustand nach WHO (WHO Performance Status [PS]) (0 oder 1) und Anzahl der vorausgegangenen systemischen Therapielinien der fortgeschrittenen Erkrankung (0 oder 1 versus 2+) stratifiziert. In jeder Behandlungsgruppe war ein geringfügiger höherer Prozentsatz an Patienten mit mehr als 2 vorausgegangenen systemischen Therapielinien der fortgeschrittenen Erkrankung (58 % sowie 55 % im Plazebo- und Pazopanib-Behandlungsarm) im Vergleich zu keiner oder 1 vorausgegangenen systemischen Behandlungslinie (42 % sowie 45 % im Plazebo- und Pazopanib-Behandlungsarm). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der Studienteilnehmer (definiert als Tag der Randomisierung bis zum Tag des letzten Kontakts oder Todes) war in beiden Studienarmen vergleichbar (9,36 Monate [Streubreite 0,69 bis 23,0 Monate] im Plazebo-Arm und 10,04 Monate [Streubreite 0,2 bis 24,3 Monate] im Pazopanib-Arm.

Primäres Ziel dieser Studie war progressionsfreies Überleben (PFS mittels unabhängiger radiologischer Beurteilung); sekundäre Endpunkte beinhalteten Gesamtüberleben (OS), Gesamt-Ansprechrate und Dauer des Ansprechens.

Siehe Tabelle 5

Die Beurteilung durch die Prüfärzte ergab eine ähnliche Verlängerung des PFS im Pazopanib-Arm im Vergleich zum Plazebo-Arm (HR in der Gesamt-ITT-Population: 0,39; 95 % KI, 0,30 bis 0,52, p <0,001).

Siehe Abbildung 5

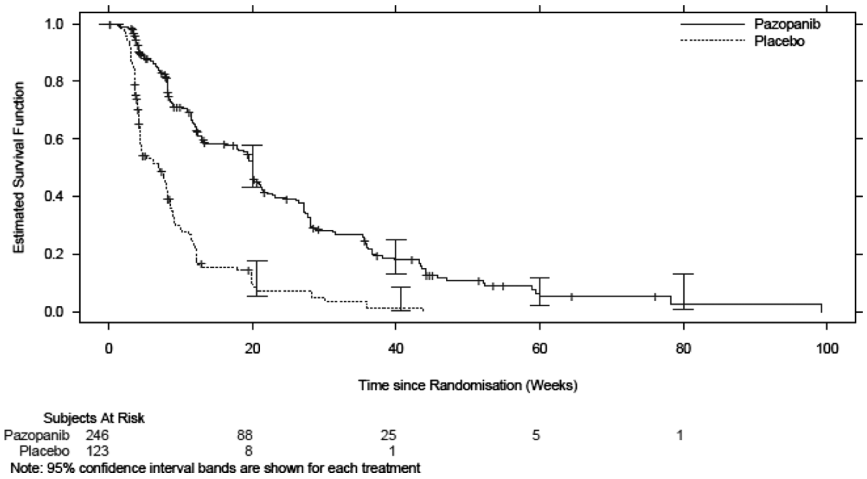
Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit insgesamt beim Weichteilsarkom nach unabhängiger Beurteilung (VEG110727)

| Endpunkte/ Studienpopulation | Pazopanib | Placebo | HR (95 % KI) | P-Wert (zweiseitig) |
|---|---|---|---|---|
| **PFS** | | | | |
| ITT gesamt | N = 246 | N = 123 | | |
| Median (Wochen) | 20,0 | 7,0 | 0,35 (0,26; 0,48) | <0,001 |
| Leiomyosarkom | N = 109 | N = 49 | | |
| Median (Wochen) | 20,1 | 8,1 | 0,37 (0,23; 0,60) | <0,001 |
| Synovialsarkom-Untergruppen | N = 25 | N = 13 | | |
| Median (Wochen) | 17,9 | 4,1 | 0,43 (0,19; 0,98) | 0,005 |
| „Andere WTS"-Untergruppen | N = 112 | N = 61 | | |
| Median (Wochen) | 20,1 | 4,3 | 0,39 (0,25; 0,60) | <0,001 |
| **OS** | | | | |
| ITT Gesamt | N = 246 | N = 123 | | |
| Median (Monate) | 12,6 | 10,7 | 0,87 (0,67; 1,12) | 0,256 |
| Leiomyosarkom-Untergruppen* | N = 109 | N = 49 | | |
| Median (Monate) | 16,7 | 14,1 | 0,84 (0,56; 1,26) | 0,363 |
| Synovialsarkom-Untergruppen* | N = 25 | N = 13 | | |
| Median (Monate) | 8,7 | 21,6 | 1,62 (0,79; 3,33) | 0,115 |
| „Andere WTS"-Untergruppen* | N = 112 | N = 61 | | |
| Median (Monate) | 10,3 | 9,5 | 0,84 (0,59; 1,21) | 0,325 |
| **Ansprechrate (CR + PR)** | | | | |
| % (95 % KI) | 4 (2,3; 7,9) | 0 (0,0; 3,0) | | |
| Dauer des Ansprechens | | | | |
| Median (Wochen) (95 % KI) | 38,9 (16,7; 40,0) | | | |

HR = „Hazard Ratio"; ITT = „Intent to treat"; PFS = Progressionsfreies Überleben; CR = Komplettremission; PR = Teilremission. OS = Gesamtüberleben

* Das Gesamtüberleben für die jeweiligen histologischen Weichteilsarkom-Subgruppen (Leiomyosarkom, Synovialsarkom und „andere WTS") sollte wegen geringer Fallzahlen und breiter Konfidenzintervalle mit Vorsicht interpretiert werden

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens beim Weichteilsarkom nach unabhängiger Beurteilung für die gesamte Studienpopulation (VEG110727)




Es wurde kein signifikanter Unterschied im OS zwischen den zwei Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach 76% (280/369) der aufgetretenen Ereignisse beobachtet (HR: 0,87; 95 % KI, 0,67; 1,12; p = 0,256).

*Kinder und Jugendliche*

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votrient eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung des Nieren- und Nierenbeckenkarzinoms (ausschließlich Nephroblastom, Nephroblastomatose, Klarzellsarkom, mesoblastisches Nephrom, medulläres Nierenzellkarzinom und Rhabdoidtumore der Niere) gewährt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Votrient eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Rhabdomyosarkoms, der nichtrhabdomyosarkomartigen Weichteilsarko-

Juli 2013 493006PD089A

me und der Familie der Ewing-Tumore gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

*Resorption*

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Pazopanib an Patienten mit soliden Tumoren wurden maximale Plasmakonzentrationen ($C_{max}$) von etwa 19 ± 13 µg/ml nach im Median 3,5 Stunden (Streubreite 1,0 – 11,9 Stunden) und eine $AUC_{0-\infty}$ von etwa 650 ± 500 µg.h/ml erzielt. Die tägliche Dosierung führt zu einem 1,23- bis 4-fachen Anstieg der $AUC_{0-T}$.
Nach Pazopanib-Dosen über 800 mg wurde kein konsistenter Anstieg der AUC oder der $C_{max}$ beobachtet.

Die systemische Pazopanib-Exposition ist nach Gabe zu einer Mahlzeit erhöht. Eine Gabe von Pazopanib zu Mahlzeiten mit einem hohen oder niedrigen Fettanteil führte zu einer ungefähr 2-fachen Erhöhung der AUC- und $C_{max}$-Werte. Daher sollte Pazopanib mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe einer einzelnen zerkleinerten 400 mg Tablette führte zu einer Erhöhung der $AUC_{(0-72)}$ um 46 % und der $C_{max}$ um etwa das Zweifache, und zu einer Verringerung der $t_{max}$ um etwa 2 Stunden im Vergleich zur Gabe einer ganzen Tablette. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bioverfügbarkeit und die Resorptionsrate nach oraler Gabe von Pazopanib als zerkleinerte Tablette im Vergleich zur Gabe einer ganzen Tablette erhöht sind (siehe Abschnitt 4.2).

*Verteilung*

Die Bindung von Pazopanib an humanes Plasmaprotein *in vivo* war höher als 99 % und im Bereich von 10 bis 100 µg/ml konzentrationsunabhängig. *In-vitro*-Studien legen nahe, dass Pazopanib ein P-gp- und BCRP-Substrat ist.

*Biotransformation*

Ergebnisse von *In-vitro*-Studien belegen, dass die Metabolisierung von Pazopanib hauptsächlich über CYP3A4 erfolgt, zu geringeren Teilen auch über CYP1A2 und CYP2C8. Die vier Hauptmetaboliten von Pazopanib tragen nur zu 6 % zur Exposition im Plasma bei. Einer dieser Metaboliten hemmt die Proliferation von über VEGF stimulierten Endothelialzellen aus menschlichen Nabelvenen mit einer ähnlichen Potenz wie Pazopanib, die anderen sind 10- bis 20-fach weniger wirksam. Daher hängt die Aktivität von Pazopanib hauptsächlich von der Exposition der Ausgangssubstanz Pazopanib ab.

*Elimination*

Pazopanib wird langsam eliminiert mit einer mittleren Halbwertszeit von 30,9 Stunden nach Gabe der empfohlenen Dosis von 800 mg. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über die Faeces, wobei nur < 4 % der gegebenen Dosis renal eliminiert werden.

**Tabelle 6: Mediane Pharmakokinetik von Pazopanib im „Steady State", gemessen an Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

| Gruppe | Untersuchte Dosis | $C_{max}$ (µg/ml) | AUC (0 – 24) (µg × h/ml) | Empfohlene Dosis |
|---|---|---|---|---|
| **Normale Leberfunktion** | 800 mg 1 × tgl. | 52,0 (17,1 – 85,7) | 888,2 (345,5 – 1482) | 800 mg 1 × tgl. |
| **Leicht eingeschränkte Leberfunktion** | 800 mg 1 × tgl. | 33,5 (11,3 – 104,2) | 774,2 (214,7 – 2034,4) | 800 mg 1 × tgl. |
| **Mäßig eingeschränkte Leberfunktion** | 200 mg 1 × tgl. | 22,2 (4,2 – 32,9) | 256,8 (65,7 – 487,7) | 200 mg 1 × tgl. |
| **Stark eingeschränkte Leberfunktion** | 200 mg 1 × tgl. | 9,4 (2,4 – 24,3) | 130,6 (46,9 – 473,2) | Nicht empfohlen |

1 × tgl. – einmal täglich

*Besondere Patientengruppen*

*Nierenfunktionsstörungen:*

Die Ergebnisse zeigen, dass weniger als 4 % einer oral gegebenen Pazopanib-Dosis mit dem Urin in Form von Pazopanib und Metaboliten ausgeschieden wird. Ergebnisse einer populationskinetischen Modellierung (anhand von Daten an Personen mit einem $CL_{CR}$-Ausgangswert im Bereich von 30,8 ml/min bis 150 ml/min) zeigen, dass ein klinisch relevanter Effekt auf die Pharmakokinetik von Pazopanib durch eine Nierenfunktionsstörung unwahrscheinlich ist. Daher ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 30 ml/min keine Dosisanpassung notwendig. Vorsicht wird empfohlen bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, da keine Erfahrungen mit Pazopanib bei dieser Patientengruppe vorliegen (siehe Abschnitt 4.2).

*Leberfunktionsstörungen:*

Leichte Einschränkung:
Bei Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen (definiert entweder als Bilirubin im Normalbereich und jeglicher Anstieg der ALAT (GPT) oder als Erhöhung des Bilirubins bis zum 1,5-Fachen des oberen Normalwerts unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) sind die medianen $C_{max}$- und $AUC_{(0-24)}$-Werte im „Steady State" nach Gabe von 800 mg einmal täglich mit den Medianen bei Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar (siehe Tabelle 6). 800 mg Pazopanib einmal täglich ist die empfohlene Dosis für Patienten mit geringfügigen Leberwertveränderungen (siehe Abschnitt 4.2).

Mäßige Einschränkung:
Die maximal tolerierbare Dosis (MTD) von Pazopanib bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (definiert als Anstieg des Bilirubins > 1,5 bis 3 × ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) betrug 200 mg täglich. Die medianen $C_{max}$- und $AUC_{(0-24)}$-Werte im „Steady State" nach Gabe von 200 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion betrugen ungefähr 44 % bzw. 39 % der entsprechenden medianen Werte nach Gabe von 800 mg einmal täglich bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Tabelle 6).
Auf Basis der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit sollte die Pazopanib-Dosis bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion auf 200 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Starke Einschränkung:
Die medianen $C_{max}$- und $AUC_{(0-24)}$-Werte im „Steady State" nach Gabe von 200 mg einmal täglich bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion betrugen ungefähr 18 % bzw. 15 % der entsprechenden medianen Werte nach Gabe von 800 mg einmal täglich bei Patienten mit normaler Leberfunktion. Basierend auf der verminderten Exposition und begrenzten hepatischen Reserve wird Pazopanib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (definiert als Gesamt-Bilirubin > 3 × ULN unabhängig vom ALAT (GPT)-Wert) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Pazopanib wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen geprüft. In Studien mit wiederholter Verabreichung an Nagern schienen die Effekte in einer Vielzahl von Geweben (Knochen, Zähne, Nagelbett, Fortpflanzungsorgane, hämatologische Gewebe, Nieren und Bauchspeicheldrüse) in Zusammenhang mit der Pharmakologie der VEGR-Inhibition oder der Hemmung und/oder Unterbrechung der VEGF-Signalwege zu stehen, wobei die meisten Effekte bei Plasma-Expositions-Schwellenwerten unterhalb der nach humantherapeutischer Anwendung beobachteten auftraten. Andere beobachtete Effekte beinhalteten Körpergewichtsverlust, Durchfall und/oder Morbiditäten, die entweder sekundär zu den durch hohe lokale Schleimhautexposition des Arzneimittels verursachten lokalen gastrointestinalen Wirkungen (Affen) oder pharmakologischen Wirkungen (Nager) waren. Proliferative Leberläsionen (eosinophile Foci und Adenom) wurden bei weiblichen Mäusen nach dem 2,5-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC gesehen.

In juvenilen Toxizitätsstudien an Ratten vor der Entwöhnung vom Tag 9 nach der Geburt bis zum Tag 14 nach der Geburt gegeben, verursachte Pazopanib Mortalitäten und abnorme/s Organwachstum/Organreifung der Niere, Lunge, Leber und des Herzens bei einer Dosis, die basierend auf der AUC ungefähr dem 0,1-Fachen der klinischen Exposition beim erwachsenen Menschen entspricht. Wenn die Gabe an Ratten nach der Entwöhnung vom Tag 21 nach der Geburt bis zum Tag 62 nach der Geburt erfolgte, waren die toxikologischen Befunde denen bei erwachsenen Ratten nach ver-

gleichbarer Exposition ähnlich. Pädiatrische Patienten haben demnach im Vergleich zu Erwachsenen ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen auf Knochen und Zähne, da diese Veränderungen, einschließlich Wachstumshemmung (verkürzte Gliedmaßen), brüchige Knochen und Umformung der Zähne, bei juvenilen Ratten ab ≥ 10 mg/Tag (entsprechend dem ungefähr 0,1- bis 0,2-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen, basierend auf der AUC) vorhanden waren (siehe Abschnitt 4.4).

*Reproduktionstoxizität, Fertilität und Teratogenität*

An Ratten und Kaninchen wirkte Pazopanib bei mehr als 300-fach niedrigerer Exposition als beim Menschen (auf Basis der AUC) embryotoxisch und teratogen. Die Wirkungen umfassten eine verringerte weibliche Fertilität, erhöhter Prä- und Postimplantationsverlust, frühe Resorptionen, Embryolethalität, verringertes fetales Körpergewicht und kardiovaskuläre Missbildungen. Ebenso wurden bei Nagern eine verringerte Zahl von Corpora lutea, eine erhöhte Zystenzahl und ovarielle Atrophien festgestellt. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Ratten wurde keine Wirkung auf die Paarung oder Fertilität gesehen, jedoch wurden verringerte Testes- und Epididymis-Gewichte zusammen mit einer Verringerung der Spermienproduktion, der Spermienmotilität und der epididymalen und testikulären Spermienkonzentrationen bei einer dem 0,3-Fachen der humantherapeutischen Dosis entsprechenden Exposition auf Basis der AUC festgestellt.

*Genotoxizität*

Pazopanib verursachte keine genetischen Schäden in Untersuchungen zur Genotoxizität (Ames-Test, Chromosomenaberrationstest an peripheren humanen Lymphozyten und Mikrokerntest an Ratten *in vivo*). Ein Zwischenprodukt aus der Pazopanib-Synthese, das auch im fertigen Wirkstoff in geringen Spuren vorhanden ist, war nicht mutagen im Ames-Test, aber genotoxisch im Maus-Lymphom-Test und im Mikrokerntest an Mäusen *in vivo.*

*Karzinogenität*

Karzinogenitätsstudien mit Pazopanib wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern*
Magnesiumstearat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon (K30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

*Filmüberzug*

*Votrient 200 mg Filmtabletten*
Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E 172)
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

*Votrient 400 mg Filmtabletten*
Hypromellose
Macrogol 400
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Votrient 200 mg Filmtabletten*
HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen mit je 30 oder 90 Tabletten.

*Votrient 400 mg Filmtabletten*
HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen mit je 30 oder 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
Vereinigtes Königreich.

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Votrient 200 mg Filmtabletten:*
EU/1/10/628/001 – 2

*Votrient 400 mg Filmtabletten:*
EU/1/10/628/003 – 4

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. Juni 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14. Juni 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1 22 33 55
Service Fax: 0800 1 22 33 66
E-Mail: produkt.info@gsk.com
http://www.glaxosmithkline.de

PAE 17254 – 5 + 17515 – 6

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

Juli 2013 493006PD089A