

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pazopanib Glenmark 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
Pazopanib Glenmark 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pazopanib Glenmark 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää patsopanibihydrokloridia määrän, joka vastaa 200 mg:aa patsopanibia.

Pazopanib Glenmark 400 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi tabletti sisältää patsopanibihydrokloridia määrän, joka vastaa 400 mg:aa patsopanibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Pazopanib Glenmark 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kapselinmuotoinen, pinkki, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä 200. Mitat noin 14 mm x 6 mm.

Pazopanib Glenmark 400 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kapselinmuotoinen, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä 400. Mitat noin 18 mm x 7 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaissyöpä

Pazopanib Glenmark on tarkoitettu aikuisille edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon ja potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet sytokiinihoitoa edenneen taudin hoitoon.

Pehmytkudossarkooma

Pazopanib Glenmark on tarkoitettu edenneen pehmytkudossarkooman tiettyjen alatyypien hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet solunsalpaajahoidon metastasoituneen taudin hoitoon tai joilla tauti on edennyt 12 kuukauden sisällä (neo)adjuvanttihoidon jälkeen.

Patsopanibin teho ja turvallisuus on osoitettu vain tietyissä pehmytkudossarkooman histologisissa alatyypeissä (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan syöpälääkkeiden antoon perehtyneen lääkärin tulee aloittaa Pazopanib Glenmark -hoito.

Annostus

Aikuiset

Munuaissyövän tai pehmytkudossarkooman hoidossa suositeltu patsopanibiannos on 800 mg kerran vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen

Annosta muutetaan (pienennetään tai suurennetaan) asteittain 200 mg kerrallaan yksilöllisen sietokyvyn mukaan, jotta haittavaikutukset pysyvät hallinnassa. Patsopanibiannos ei saa ylittää 800 mg:aa.

Pediatriset potilaat

Patsopanibia ei pidä käyttää alle kahden vuoden ikäisten lasten hoitoon elimien kasvuun ja kehitykseen liittyvien turvallisuusriskien vuoksi (ks. kohdat 4.4. ja 5.3).

Patsopanibin turvallisuutta ja tehoa 2–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät

Patsopanibin käytöstä vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vain vähän tietoa. Patsopanibilla tehdyissä munaissyöpätutkimuksissa patsopanibin turvallisuudessa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja sitä nuorempien tutkittavien välillä. Kliinisten kokemusten perusteella iäkkäiden ja nuorempien potilaiden hoitovasteessa ei ole eroa, mutta joidenkin iäkkäiden potilaiden suurempaa herkkyyttä ei voida sulkea pois.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi patsopanibin farmakokinetiikkaan, sillä patsopanibi ja sen metaboliitit erittyvät vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Annoksen muuttaminen ei siis ole tarpeen, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min. Varovaisuutta on noudatettava, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, sillä patsopanibin käytöstä ei ole kokemuksia tässä potilasryhmässä.

Maksan vajaatoiminta

Patsopanibin annostussuosituksukset maksan vajaatoiminnassa perustuvat patsopanibin farmakokineettisiin tutkimuksiin eriasteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2). Maksan toimintakokeet tulee ottaa kaikilta potilailta ennen patsopanibihoidon aloittamista ja hoidon aikana, jotta selviää mahdollinen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). Jos potilaalla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin siedettävyyden suhteen. Suositeltu patsopanibiannos on 800 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on lieviä muutoksia seerumista mitattavissa maksan toimintakokeissa (määritelmänä joko normaali bilirubiini ja pienikin ALAT-arvojen nousu tai bilirubiinin nousu [> 35 % konjugoitunut bilirubiini] aina 1,5 x viitevälin ylärajaan [upper limit of normal, ULN] asti riippumatta ALAT-arvosta). Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (määritelmänä bilirubiinin nousu $> 1,5$ – 3 x viitevälin yläraja riippumatta ALAT-arvosta) suositellaan patsopanibiannoksen pienentämistä 200 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Patsopanibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (määritelmänä kokonaisbilirubiini > 3 x viitevälin yläraja riippumatta ALAT-arvosta).

Ks. kohdasta 4.4 tietoja maksan toiminnan seurannasta ja annoksen sovittamisesta potilaille, joilla on lääkkeen aiheuttama maksatoksisuus.

Antotapa

Pazopanib Glenmark otetaan suun kautta. Se otetaan tyhjään mahaan vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Kalvopäällysteiset tabletit niellään kokonaisina veden kanssa. Niitä ei saa rikkoa eikä murskata (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Patsopanibin käytön aikana on ilmennyt maksan toimintahäiriöitä (myös kuolemaan johtaneita). Patsopanibia tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, ja heitä tulee seurata huolellisesti. Suositeltu patsopanibiannos on 800 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on lieviä muutoksia seerumista mitattavissa maksan toimintakokeissa (joko normaali bilirubiini ja pienikin ALAT-arvojen nousu tai bilirubiinin nousu aina 1,5 x UNL:ään asti riippumatta ALAT-arvosta). Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (bilirubiinin nousu > 1,5–3 x viitevälin yläraja riippumatta ALAT-arvosta) suositellaan patsopanibiannoksen pienentämistä 200 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Patsopanibin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 3 x viitevälin yläraja riippumatta ALAT-arvosta) (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Altistuminen on huomattavasti vähäisempää 200 mg:n annoksella, mutta siinä esiintyy suurta vaihtelua. Kliininen vaste on näillä potilailla riittämätöntä.

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa havaittiin seerumin aminotransferaasi- (ALAT-, ASAT-) ja bilirubiiniarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Useimmissa tapauksissa on raportoitu yksittäisiä kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja, joihin ei ole liittynyt alkalisen fosfataasin eikä bilirubiinin kohonneita arvoja. Yli 60 vuoden ikäisillä potilailla saattaa olla suurentunut ALAT-arvojen nousun (lievästä [> 3 x viitevälin yläraja] vaikeaan [> 8 x viitevälin yläraja]) riski. Potilailla, joilla on HLA-B*57-01-alleeli, on suurentunut ALAT-arvon nousun riski patsopanibin käytön yhteydessä. Patsopanibilla hoidettavien potilaiden maksan toimintaa tulee seurata riippumatta potilaan genotyypistä tai iästä (ks. kohta 5.1).

Seerumin maksa-arvot on tarkistettava ennen patsopanibihoidon aloittamista, viikoilla 3, 5, 7 ja 9 ja sitten 3. ja 4. kuukauden kohdalla, ja lisätestejä on tehtävä kliinisen tilanteen mukaan. Arvojen säännöllistä seuranta on jatkettava myös 4. kuukauden jälkeen.

Ks. Taulukko 1 annoksen sovittamisesta potilaille, joilla lähtötilanteen kokonaisbilirubiiniarvo on $\leq 1,5$ x viitevälin yläraja ja ASAT ja ALAT ≤ 2 x viitevälin yläraja.

Taulukko 1 Annoksen sovittaminen potilaille, joilla on lääkkeen aiheuttama hepatoksisuus

Maksan toimintakokeiden arvot	Annoksen sovittaminen
Transaminaasiarvot kohonneet (3–8 x viitevälin yläraja)	Patsopanibihoitoa voidaan jatkaa. Maksan toimintakokeet otetaan viikoittain, kunnes transaminaasit palaavat 1. asteen muutosten tasolle tai lähtötasolle.
Transaminaasiarvot kohonneet (> 8 x viitevälin yläraja)	Patsopanibihoito keskeytetään, kunnes transaminaasit palaavat 1. asteen muutosten tasolle tai lähtötasolle. Jos patsopanibihoidon uudelleenaloittamisen mahdollinen hyöty katsotaan suuremmaksi kuin maksatoksisuuden riski, patsopanibihoito aloitetaan uudelleen pienemmällä 400 mg:n päivittäisellä annoksella ja seerumin maksa-arvoja seurataan viikoittain 8 viikon ajan. Jos transaminaasiarvojen nousu tasolle > 3 x viitevälin yläraja uusiutuu, kun patsopanibihoito on aloitettu uudelleen, patsopanibihoito on lopetettava pysyvästi.

<p>Transaminaasiarvot kohonneet (> 3 x viitevälin yläraja) ja bilirubiiniarvo samanaikaisesti kohonnut (> 2 x viitevälin yläraja)</p>	<p>Patsopanibihoito lopetetaan pysyvästi. Potilaita tulee seurata, kunnes arvot palaavat 1. asteen muutosten tasolle tai lähtötasolle. Patsopanibi on UGT1A1:n estäjä. Lievää, epäsuoraa (ei-konjugoitu) hyperbilirubinemiaa saattaa ilmaantua potilaille, joilla on Gilbertin oireyhtymä. Potilaita, joilla on vain lievää epäsuoraa hyperbilirubinemiaa ja joilla tiedetään tai epäillään olevan Gilbertin oireyhtymä ja joiden ALAT-arvo on > 3 x viitevälin yläraja, tulee hoitaa kuten potilaita, joilla pelkkä ALAT on kohonnut.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisää kohonneiden ALAT-arvojen riskiä (ks. kohta 4.5). Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta ja huolellista seurantaa.

Hypertensio

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt hypertensiotapahtumia, mukaan lukien kohonneen verenpaineen symptomaattisten episodien (hypertensiivisten kriisien) uusia diagnooseja. Verenpaineen on oltava hyvin tasapainossa ennen patsopanibihoitoa aloittamista. Potilaiden verenpainetta on seurattava hypertensio varalta heti hoidon alussa (yhden viikon sisällä patsopanibihoitoa aloituksesta) ja tämän jälkeen säännöllisesti. Kohonneita verenpainearvoja (systolinen verenpaine ≥ 150 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 100 mmHg) ilmeni hoidon alkuvaiheessa (noin 40 % tapauksista ilmeni ennen 9. päivää ja noin 90 % tapauksista ilmeni ensimmäisten 18 viikon aikana). Verenpainetta on seurattava ja verenpainelääkitys tulee aloittaa nopeasti samalla, kun patsopanibiannosta sovitetaan (hoidon keskeytys ja uudelleen aloitus pienemmällä annoksella kliinisen tilanteen mukaan) (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Patsopanibihoito tulee lopettaa, jos on todisteita hypertensiivisestä kriisistä tai jos hypertensio on vaikea ja jatkuu verenpainelääkityksestä ja patsopanibiannoksen pienentämisestä huolimatta.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymä (PRES) / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä (RPLS)

Patsopanibin käytön yhteydessä on raportoitu PRES/RPLS-oireyhtymää. Oireyhtymässä voi esiintyä päänsärkyä, verenpainetta, kohtauksia, uneliaisuutta, sekavuutta, sokeutta ja muita näkö- ja neurologisia häiriöitä. Oireyhtymä voi olla kuolemaan johtava. Patsopanibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy PRES/RPLS-oireyhtymä.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Patsopanibin käytön yhteydessä on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, joka voi olla hengenvaarallista (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava interstitiaaliseen keuhkosairauteen / pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden varalta, ja patsopanibihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti.

Sydämen toimintahäiriö / sydämen vajaatoiminta

Patsopanibin riskejä ja hyötyjä tulee punnita ennen kuin hoito aloitetaan potilaille, joilla on sydämen toimintahäiriö. Patsopanibin turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta, eikä potilailla, joiden vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) on alle normaalin.

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on esiintynyt sydämen toimintahäiriöitä, kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa ja pienentynyttä vasemman kammion ejektiofraktiota (LVEF) (ks. kohta 4.8). Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa patsopanibia verrattiin sunitinibiin munuaissyövän hoidossa (VEG108844), tutkittavilta mitattiin vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) lähtötilanteessa ja seurannassa. Sydänlihaksen vajaatoimintaa havaittiin 13 %:lla tutkittavista (47/362) patsopanibihaarassa ja 11 %:lla tutkittavista (42/369) sunitinibihaarassa. Kongestiivista sydämen

vajaatoimintaa havaittiin 0,5 %:lla tutkittavista kummassakin hoitohaarassa. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa raportoitiin 3 tutkittavalla 240:stä (1 %) vaiheen III VEG110727-pehmytkudossarkoomatutkimuksessa. Pienentynyttä vasemman kammion ejektiofraktiota havaittiin 11 %:lla tutkittavista (15/140) patsopanibihaarassa verrattuna 3 %:iin (1/39) lumelääkehaarassa lähtötilanteen jälkeen ja seurannassa tehdyissä tutkimuksissa.

Riskitekijät

Vaiheen III pehmytkudossarkoomatutkimuksessa samanaikaista verenpainetta havaittiin 13 tutkittavalla patsopanibihaaran 15 tutkittavasta, mikä on saattanut vaikeuttaa sydämen toimintahäiriötä riskipotilailla lisäämällä sydämen jälkikuormitusta. 99 % vaiheen III pehmytkudossarkoomatutkimukseen osallistuneista potilaista (243/246), mukaan lukien nämä 15 tutkittavaa, sai antrasykliinihoitoa. Aikaisempi antrasykliinihoito saattaa olla sydämen toimintahäiriön riskitekijä.

Lopputulokset

Neljä tutkittavaa 15:stä toipui täysin (arvot 5 %:n sisällä lähtötilanteesta) ja viisi tutkittavaa osittain (arvot viitealueella, mutta > 5 % alle lähtötilanteen). Yksi tutkittava ei toipunut ja viiden muun tutkittavan seurantatiedot puuttuvat.

Hoito

Kliinisen tilanteen mukaan patsopanibihoiton keskeyttämisen ja/tai annoksen pienentämisen tulee tapahtua samanaikaisesti verenpainehoiton kanssa (ks. edellä verenpainetta koskeva varoitus) potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt huomattavasti.

Potilaita on seurattava huolella kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan kliinisten oireiden ja löydösten varalta. Vasemman kammion ejektiofraktion seuranta lähtötilanteessa ja säännöllisesti tämän jälkeen suositellaan potilaille, joilla on riski saada sydämen toimintahäiriö.

QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardia

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) (ks. kohta 4.8). Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin todettu QT-ajan pidentymistä, jos potilas saa rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka saattavat pidentää QT-aikaa, tai jos potilaalla on aikaisemmin todettu relevantti sydänsairaus. EKG-rekisteröinti tulisi tehdä ennen patsopanibihoiton aloitusta ja säännöllisin välein hoidon aikana. Elektrolyyttien (esim. kalsiumin, magnesiumin, kaliumin) pitoisuudet tulisi pitää viitealueella.

Valtimotukokset

Kliinisissä tutkimuksissa patsopanibihoiton yhteydessä on havaittu sydäninfarkteja, sydänlihaskemioita, iskeemisiä aivohalvauksia ja ohimeneviä aivoverenkierron häiriöitä (TIA-kohtauksia) (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita tapahtumia on raportoitu. Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on suurentunut tromboottisten tapahtumien riski, tai potilaita, joilla on aikaisemmin ollut tromboottinen tapahtuma. Patsopanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut tapahtuma edellisen kuuden kuukauden aikana. Hoitopäätös on tehtävä kunkin potilaan hyöty-haittasuhteen arvioinnin perusteella.

Laskimotukokset

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt laskimotukostapahtumia, mukaan lukien laskimotrombooseja ja kuolemaan johtaneita keuhkoembolioita. Näitä esiintyi sekä munuaissyöpäettä pehmytkudossarkoomapotilailla, mutta ilmaantuvuus oli suurempaa pehmytkudossarkoomapotilailla (5 %) kuin munuaissyöpäpotilailla (2 %).

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Tromboottista mikroangiopatiaa on raportoitu patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa, joissa patsopanibia annettiin monoterapiana, yhdessä bevasitumabin kanssa ja yhdessä topotekaanin kanssa (ks. kohta 4.8). Patsopanibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy tromboottista mikroangiopatiaa. Tromboottisen mikroangiopatian korjaantumista on ollut havaittavissa patsopanibihoidon lopettamisen jälkeen. Patsopanibin käyttö muiden lääkkeiden kanssa ei ole käyttöaiheen mukaista.

Verenvuototapahtumat

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia on raportoitu. Patsopanibia ei ole tutkittu potilailla, joilla on ollut veriyskää, aivoverenvuoto tai kliinisesti merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto edellisen kuuden kuukauden aikana. Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä verenvuotoriski.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien (verisuonten endoteelikasvutekijän estäjien) käyttö potilaille, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen patsopanibihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempia aneurysmoja.

Maha-suolikanavan perforaatiot ja fistelit

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on todettu maha-suolikanavan perforaatioita ja fisteleitä (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita perforaatiotapahtumia on raportoitu. Patsopanibin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on riski saada maha-suolikanavan perforaatio tai fisteli.

Haavojen paraneminen

Patsopanibin vaikutuksista haavojen paranemiseen ei ole tehty varsinaisia tutkimuksia. Koska VEGF-estäjät saattavat vaikeuttaa haavojen paranemista, patsopanibihoito on lopetettava vähintään 7 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta. Leikkauksen jälkeen patsopanibihoidon uudelleenaloittamisen on perustuttava kliiniseen arvioon haavan asianmukaisesta paranemisesta. Patsopanibihoito on lopetettava, jos leikkaushaava avautuu.

Hypotyreoosi

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt hypotyreoosia (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä kilpirauhasen toimintakokeet ennen hoidon aloittamista, ja mahdollinen hypotyreoosi on hoidettava tavanomaisen käytännön mukaisesti ennen kuin patsopanibihoito aloitetaan. Kaikkien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin patsopanibihoidon aikana kilpirauhasen vajaatoimintaan viittaavien löydösten ja oireiden havaitsemiseksi.

Kilpirauhasen toimintaa on seurattava säännöllisten laboratoriotestien avulla, ja mahdolliset toimintahäiriöt on hoidettava tavanomaisen käytännön mukaisesti.

Proteinuria

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu proteinuriaa. On suositeltavaa tehdä virtsakokeet ennen hoitoa ja säännöllisin välein hoidon aikana, ja potilaiden tilaa on seurattava mahdollisen proteinurian vaikeutumisen varalta. Patsopanibihoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Patsopanibin käyttöön on liittynyt tuumorilyysioireyhtymää, joka on osassa tapauksista johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tuumorilyysioireyhtymän riski on suurentunut, jos potilaalla on nopeasti kasvavia kasvaimia, suuri kasvainkuorma, munuaisten toimintahäiriö tai nestehukka. Ehkäiseviä toimia, kuten suurten virtsahappopitoisuuksien hoitoa ja nesteytystä laskimoon, on harkittava ennen patsopanibihoidon aloittamista. Riskipotilaita on seurattava tarkasti ja hoidettava kliinisen tarpeen mukaan.

Ilmarinta

Patsopanibin kliinisissä tutkimuksissa edennyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavilla potilailla on ilmennyt ilmarintatapahtumia (ks. kohta 4.8). Patsopanibipotilaita on seurattava huolella ilmarinnan oireiden ja löydösten varalta.

Pediatriset potilaat

Vaikutusmekanismista johtuen patsopanibi voi jyrksijöillä vahingoittaa elinten kehitystä ja maturaatiota aikaisessa postnataalivaiheessa (ks. kohta 5.3). Tämän vuoksi patsopanibia ei tule antaa alle 2 vuoden ikäisille lapsipotilaille.

Infektiot

Vakavia infektiotapauksia (joihin on voinut liittyä neutropeniaa) on raportoitu. Joissakin tapauksissa infektiot ovat olleet kuolemaan johtaneita.

Samanaikainen käyttö muiden systeemisten syöpähoitojen kanssa

Kliiniset tutkimukset patsopanibilla yhdistettynä muiden syöpähoitojen kanssa (kuten pemetreksedi, lapatinibi tai pembrolitsumabi) lopetettiin aikaisin, koska huolena oli lisääntynyt toksisuus ja/tai kuolleisuus. Näille yhdistelmähoidoille ei ole osoitettu turvallista ja tehokasta annosta.

Raskaus

Prekliinisissä tutkimuksissa eläimillä on ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Jos patsopanibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi patsopanibin käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä patsopanibihoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Yhteisvaikutukset

Vahvojen CYP3A4-estäjien, P-glykoproteiinin (P-gp) estäjien tai BCRP:n (breast cancer resistance protein) estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää, sillä patsopanibialtistus saattaa lisääntyä (ks. kohta 4.5). Vaihtoehtona tulee harkita sellaisten samanaikaisten hoitojen antamista, joilla ei ole tai joilla on vain vähän CYP3A4:n, P-gp:n tai BCRP:n estovaikutusta.

Samanaikaista hoitoa CYP3A4:n induktoreilla tulisi välttää, koska se voi johtaa patsopanibialtistuksen vähenemiseen (ks. kohta 4.5).

Hyperglykemiaa on havaittu, kun samanaikaisesti on annettu ketokonatsolia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos patsopanibia annetaan samanaikaisesti uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi 1A1:n (UGT1A1) substraattien (esim. irinotekaanin) kanssa, koska patsopanibi on UGT1A1:n estäjä (ks. kohta 4.5).

Greippimehun nauttimista on vältettävä patsopanibihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset patsopanibiin

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että patsopanibin oksidatiivinen metabolia ihmisen maksan mikrosomeissa välittyy pääasiassa CYP3A4-entsyymin ja hyvin vähäisessä määrin CYP1A2- ja CYP2C8-entsyymien kautta. Siksi CYP3A4:n estäjät ja induktorit voivat muuttaa patsopanibin metaboliaa.

CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjät

Patsopanibi on CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n substraatti.

Patsopanibin (400 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n estäjän ketokonatsolin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa viitenä peräkkäisenä päivänä johti patsopanibin keskimääräisen $AUC_{(0-24)}$ -arvon 66 %:n nousuun ja keskimääräisen C_{max} -arvon 45 %:n nousuun verrattuna arvoihin, joita saadaan, kun patsopanibia annetaan yksinään (400 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan). Yksinään annetun 800 mg:n patsopanibiannoksen jälkeen C_{max} -arvon keskiarvojen vaihteluväli oli 27,5–58,1 mikrog/ml ja $AUC_{(0-24)}$ -keskiarvojen vaihteluväli oli 48,7–1040 mikrog*h/ml. Kun 400 mg patsopanibia annettiin yhdessä 400 mg:n ketokonatsoliannoksen kanssa, keskimääräinen C_{max} oli 59,2 mikrog/ml ja keskimääräinen $AUC_{(0-24)}$ 1300 mikrog*h/ml. Kun patsopanibiannosta pienennetään 400 mg:aan kerran vuorokaudessa voimakkaan CYP3A4:n ja P-gp:n estäjän käytön yhteydessä, patsopanibin systeeminen altistus näyttäisi farmakokineettisten parametrien vertailussa valtaosalla potilaista lisääntyvän vastaavalle tasolle kuin annettaessa pelkkää patsopanibia 800 mg kerran vuorokaudessa. Joillakin potilailla systeeminen altistus patsopanibille voi olla suurempaa kuin yksinään annetun 800 mg:n patsopanibiannoksen jälkeen.

Patsopanibipitoisuus saattaa suurentua, jos sitä annetaan samanaikaisesti muiden CYP3A4-entsyymiryhmän voimakkaiden estäjien (esim. itrakonatsolin, klaritromysiinin, atatsanaviirin, indinaviirin, nefatsodonin, nelfinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin, vorikonatsolin) kanssa. Greippimehu sisältää CYP3A4:n estäjää, ja myös se saattaa suurentaa plasman patsopanibipitoisuutta.

Kun 800 mg:n patsopanibiannoksen kanssa annettiin 1500 mg lapatinibia, joka on CYP3A4:n ja P-gp:n substraatti ja heikko estäjä ja BCRP:n voimakas estäjä, patsopanibin $AUC_{(0-24)}$ - ja C_{max} -keskiarvot olivat noin 50–60 % suuremmat kuin silloin, kun 800 mg:n patsopanibiannos annettiin yksinään. Todennäköisesti P-gp:n ja/tai BCRP:n esto lapatinibilla vaikutti patsopanibialtistuksen lisääntymiseen.

Patsopanibin samanaikainen anto CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n estäjän, kuten lapatinibin, kanssa johtaa plasman patsopanibipitoisuuksien suurenemiseen. Vahvojen P-gp- tai BCRP:n estäjien samanaikainen anto saattaa myös muuttaa patsopanibialtistusta ja patsopanibin jakautumista, myös jakautumista keskushermostoon.

Patsopanibin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää (ks. kohta 4.4). Jos voimakkaalle CYP3A4:n estäjälle ei ole lääketieteellisesti hyväksyttävää vaihtoehtoa, patsopanibiannosta on pienennettävä 400 mg:aan vuorokaudessa samanaikaisen annon ajaksi. Haittavaikutusten huolellinen seuranta on näissä tilanteissa tarpeen, ja annosta on pienennettävä edelleen, jos havaitaan mahdollisesti lääkkeen aiheuttamia haittatapahtumia.

Yhteiskäyttöä voimakkaiden P-gp- tai BCRP:n estäjien kanssa on vältettävä, joten on suositeltavaa valita samanaikaisesti käytettäväksi jokin vaihtoehtoinen lääkevalmiste, jolla ei ole P-gp:tä tai BCRP:tä estävää vaikutusta tai jolla tällainen vaikutus on vain vähäinen.

CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n induktorit

CYP3A4:n induktorit, kuten rifampisiini, voivat pienentää plasman patsopanibipitoisuuksia. Vahvojen P-gp- tai BCRP:n induktorien samanaikainen anto patsopanibin kanssa saattaa muuttaa patsopanibialtistusta ja patsopanibin jakautumista, myös jakautumista keskushermostoon. Niiden sijasta tulisi valita jokin vaihtoehtoinen lääkevalmiste, jolla ei ole näiden entsyymien toimintaa tai kuljetusta indusoivaa vaikutusta tai jolla tällainen vaikutus on vain vähäinen.

Patsopanibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla osoittivat, että patsopanibi estää CYP-entsyymien 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2E1 toimintaa. Ihmisen CYP3A4:n mahdollinen induktio osoitettiin *in vitro* ihmisen prenaani X-reseptorin (PXR) analyysissä. Kliinisen farmakologian tutkimukset, joissa patsopanibia annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa, ovat osoittaneet, ettei patsopanibilla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta kofeiiniin (CYP1A2:n mallisubstraatti), varfariiniin (CYP2C9:n mallisubstraatti) eikä omepratsolin (CYP2C19:n mallisubstraatti) farmakokinetiikkaan syöpöpotilailla. Patsopanibi suurensi midatsolaamin (CYP3A4:n mallisubstraatti) AUC- ja C_{max} -keskiarvoja noin 30 % ja virtsan dektrometorfaani/dekstrofaanipitoisuuksien suhdetta 33–64 %, kun dektrometorfaania (CYP2D6:n mallisubstraatti) annettiin suun kautta. Kun patsopanibia annettiin 800 mg kerran vuorokaudessa yhdessä paklitakselin (CYP3A4:n ja CYP2C8:n substraatin) (80 mg/m² kerran viikossa) kanssa, paklitakselin AUC-arvo suureni keskimäärin 26 % ja C_{max} -arvo keskimäärin 31 %.

In vitro IC₅₀-arvoihin ja *in vivo* plasman C_{max} -arvoihin perustuen patsopanibin metaboliitit GSK1268992 ja GSK1268997 saattavat myötävaikuttaa patsopanibin aikaan saamiin BCRP:n kokonaisestovaikutuksiin. Lisäksi patsopanibin aikaan saamaa BCRP:n ja P-gp:n estovaikutusta maha-suolikanavassa ei voida sulkea pois. Huolellisuutta on noudatettava annettaessa patsopanibia samanaikaisesti muiden oraalisten BCRP:n ja P-gp:n substraattien kanssa.

Patsopanibi esti *in vitro* ihmisen orgaanista anionikuljettajaproteiinia (OATP1B1). Patsopanibin vaikutuksia OATP1B1:n substraattien (esim. statiinien) farmakokinetiikkaan ei voida sulkea pois. (Ks. jäljempänä ”Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikaisen käytön vaikutukset”).

Patsopanibi on uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin 1A1 (UGT1A1) estäjä *in vitro*. Irinotekaanin aktiivinen metaboliitti SN-38 on OATP1B1:n ja UGT1A1:n substraatti. Kun patsopanibia annettiin 400 mg kerran vuorokaudessa samanaikaisesti setuksimabin (annos 250 mg/m²) ja irinotekaanin (annos 150 mg/m²) kanssa, SN-38:n systeeminen altistus lisääntyi noin 20 %. Patsopanibin vaikutus SN-38:n jakautumiseen ja eliminaatioon elimistöstä voi olla suurempi UGT1A1*28 polymorfismin omaavilla henkilöillä kuin villin alleelin omaavilla henkilöillä. UGT1A1 genotyyppi ei kuitenkaan aina ole predikttiivinen. Varovaisuutta on noudatettava, kun patsopanibia annetaan samanaikaisesti UGT1A1:n substraattien kanssa.

Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikaisen käytön vaikutukset

Patsopanibin ja simvastatiinin samanaikainen käyttö lisää kohonneiden ALAT-arvojen ilmaantuvuutta. Tämä on havaittu meta-analyysissä, jossa yhdistettiin patsopanibin eri kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja. ALAT-arvot olivat > 3 x viitevälin yläraja 14 %:lla potilaista (126/895), jotka eivät käyttäneet statiineja ja 27 %:lla potilasta (11/41), jotka saivat samanaikaisesti simvastatiinia (p = 0,038). Patsopanibin annostusohjeita tulee noudattaa ja simvastatiinihoito tulee lopettaa, jos ALAT-arvot nousevat samanaikaisesti simvastatiinia saavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Lisäksi muiden statiinien ja patsopanibin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä tiedot yhteisvaikutuksista ALAT-arvoihin ovat riittämättömät. Patsopanibin vaikutuksia muiden statiinien (esim. atorvastatiinin, fluvastatiinin, pravastatiinin, rosuvastatiinin) farmakokinetiikkaan ei voida poissulkea.

Ruoan vaikutus patsopanibiin

Jos patsopanibia annetaan runsaasti rasvaa sisältävän tai vähärasvaisen aterian yhteydessä, AUC- ja C_{\max} -arvo suurenevät noin kaksinkertaisiksi. Siksi patsopanibi tulisi ottaa vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

Mahan pH:ta nostavat lääkevalmisteet

Patsopanibin samanaikainen anto esomepratsolin kanssa vähentää patsopanibin biologista hyötyosuutta noin 40 %:lla (AUC ja C_{\max}). Patsopanibin ja mahan pH:ta nostavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää. Jos protonipumpun estäjän käyttö on lääketieteellisesti välttämätöntä, patsopanibiannos on suositeltavaa ottaa tyhjiin mahaan kerran vuorokaudessa illalla yhdessä protonipumpun estäjän kanssa. Jos H₂-reseptoriantagonistin samanaikainen käyttö on lääketieteellisesti välttämätöntä, patsopanibi tulee ottaa tyhjiin mahaan vähintään 2 tuntia ennen H₂-reseptoriantagonistiannoksen ottoa tai vähintään 10 tuntia sen jälkeen. Patsopanibi pitää ottaa vähintään 1 tunti ennen lyhytvaikutteisten antasidien ottoa tai 2 tuntia sen jälkeen. Suositukset protonipumpun estäjien ja H₂-reseptoriantagonistien samanaikaisesta käytöstä patsopanibin kanssa perustuvat fysiologiseen pohdintaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus / ehkäisy miehillä ja naisilla

Patsopanibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista vaaraa ihmisille ei tunneta.

Patsopanibia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila vaatii patsopanibihoitoa. Jos patsopanibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi patsopanibin käytön aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta.

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen patsopanibiannoksen jälkeen ja välttämään raskaaksi tulemistä patsopanibihoidon aikana.

Miespotilaiden (mukaan lukien potilaat, joille on tehty vasektomia) on käytettävä sukupuoliyhdyntässä kondomia patsopanibihoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan viimeisen patsopanibiannoksen jälkeen välttääkseen raskaana olevan kumppaninsa tai naisen, joka voi tulla raskaaksi, mahdollista altistamista lääkevalmisteelle.

Imetys

Patsopanibin turvallisuutta imetyksen aikana ei ole osoitettu. Ei tiedetä, erittyykö patsopanibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Ei ole tietoa patsopanibin erittymisestä maitoon koe-eläimillä. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava patsopanibihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että patsopanibihoito saattaa vaikuttaa miesten ja naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Patsopanib Glenmark -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Patsopanibin farmakologisten ominaisuuksien perusteella ei voida ennustaa, että lääke vaikuttaisi näihin toimintoihin haitallisesti. Potilaan kliininen tila ja patsopanibin haittavaikutukset on otettava

huomioon arvioitaessa potilaan kykyä suoriutua harkintaa tai motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä. Potilaan tulee välttää ajamista ja koneiden käyttöä, jos hänellä on huimausta tai jos hän tuntee itsensä väsyneeksi tai heikoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yhteenveto

Yleisarvio patsopanibin turvallisuudesta ja siedettävydestä munuaissyöpöpotilaiden hoidossa perustui keskeisen munuaissyöpötutkimuksen (VEG105192, n = 290) jatkotutkimuksen (VEG107769, n = 71), näitä tukevan vaiheen II tutkimuksen (VEG102616, n = 225) ja satunnaistetun, avoimen, vertailukelpoisuutta (non-inferiority) osoittavan, rinnakkaisryhmillä toteutetun vaiheen III tutkimuksen (VEG108844, n = 557) yhdistettyihin tietoihin (yhteensä n = 1 149) (ks. kohta 5.1).

Yhdistetyt tiedot keskeisestä pehmytkudossarkoomatutkimuksesta (VEG110727, n = 369) ja sitä tukevasta vaiheen II tutkimuksesta (VEG20002, n = 142) arvioitiin patsopanibin turvallisuuden ja siedettävyden kokonaisarvioinnissa (turvallisuutta koskeva kokonaisjoukko n = 382) pehmytkudossarkoomapotilailla (ks. kohta 5.1).

Tärkeimmät hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset, jotka todettiin munuaissyöpä- tai pehmytkudossarkoomatutkimuksissa, olivat ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA-kohtaus), iskeeminen aivohalvaus, sydänlihaskemia, sydäninfarkti ja aivoinfarkti, sydämen toimintahäiriö, maha-suolikanavan perforaatio ja fisteli, QT-ajan pidentyminen, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes) sekä keuhkoverenvuoto, maha-suolikanavan verenvuoto ja aivoverenvuoto. Näitä kaikkia haittavaikutuksia raportoitiin alle yhdellä prosentilla hoitoa saaneista potilasta. Muita pehmytkudossarkoomatutkimuksissa todettuja tärkeitä vakavia haittavaikutuksia olivat laskimoveritukokset, vasemman kammion toimintahäiriö ja ilmarinta.

Kuolemaan johtaneet tapahtumat, joiden katsottiin liittyneen mahdollisesti patsopanibiin, olivat maha-suolikanavan verenvuoto, keuhkoverenvuoto/veriyskä, maksan toimintahäiriö, suoliston perforaatio ja iskeeminen aivohalvaus.

Yleisimmät haittavaikutukset (ilmeni vähintään 10 prosentilla potilaista) kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina munuaissyöpä- ja pehmytkudossarkoomatutkimuksissa olivat: ripuli, hiusten värimuutokset, ihon hypopigmentaatio, hilseilevä ihottuma, hypertensio, pahoinvointi, päänsärky, väsymys, ruokahaluttomuus, oksentelu, makuhäiriö, stomatiitti, painon lasku, kipu, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo ja kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo.

Jäljempänä luetellaan MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti esiintyvyyden ja vaikeusasteen mukaan ne haittavaikutukset (kaikki vaikeusasteet mukaan luettuina), joita raportoitiin munuaissyöpä- ja pehmytkudossarkoomapotilailla tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyydenluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Luokitus perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin absoluuttisiin esiintyvyyttä koskeviin lukuihin. Arvio perustuu myös niihin tietoihin, joita on saatu patsopanibin markkinoille tulon jälkeisessä turvallisuus- ja siedettävyysseurannassa kaikista kliinisistä tutkimuksista tai spontaanisti. Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on sama, on esitetty kussakin esiintyvyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Luettelo hättavaikutuksista

Taulukko 2 Hoitoon liittvät hättavaikutukset, joita on raportoitu munuaisyöpätutkimuksissa (n = 1 149) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys (kaikki vaikeusasteet)	Hättavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Infektiot	Yleinen	Infektiot (joihin on voinut liittyä neutropeniaa)†	tuntematon	tuntematon	tuntematon
	Melko harvinainen	Ientulehdus	1 (< 1 %)	0	0
		Vatsakalvotulehdus	1 (< 1 %)	0	0
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Melko harvinainen	Tuumorikipu	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosytopenia	80 (7 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
		Neutropenia	79 (7 %)	20 (2 %)	4 (< 1 %)
		Leukopenia	63 (5 %)	5 (< 1 %)	0
	Melko harvinainen	Polysytomia	6 (0,03 %)	1	0
	Harvinainen	Tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien tromboottinen trombositopeninen purppura ja hemolyyttis-ureeminen syndrooma)†	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Umpieritys	Yleinen	Hypotyreoosi	83 (7 %)	1 (< 1 %)	0
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu ^c	317 (28 %)	14 (1 %)	0
	Yleinen	Hypofosfatemia	21 (2 %)	7 (< 1 %)	0
		Dehydraatio	16 (1 %)	5 (< 1 %)	0
	Melko harvinainen	Hypomagnesemia	10 (< 1 %)	0	0
Tuntematon	Tuumorilyysi-oireyhtymä *	tuntematon	tuntematon	tuntematon	
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus	30 (3 %)	0	0
Hermosto	Hyvin yleinen	Makuhäiriö ^c	254 (22 %)	1 (< 1 %)	0
		Päänsärky	122 (11 %)	11 (< 1 %)	0
	Yleinen	Heitehuimaus	55 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Letargia	30 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Parestesia	20 (2 %)	2 (< 1 %)	0
		Perifeerinen sensorinen neuropatia	17 (1 %)	0	0
		Hypoestesia	8 (< 1 %)	0	0

	Melko harvinainen	Ohimenevä aivoverenkierron häiriö (TIA-kohtaus)	7 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Uneliaisuus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Aivoverisuonistoon liittyvä tapahtuma	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Iskeeminen aivohalvaus	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Harvinainen	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymä / reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä†	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen	19 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Melko harvinainen	Verkkokalvon irtoaminen†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Verkkokalvon repeytyminen†	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Silmäripsien värimuutokset	4 (< 1 %)	0	0
Sydän	Melko harvinainen	Bradykardia	6 (< 1 %)	0	0
		Sydäninfarkti	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Sydämen toimintahäiriö ^f	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Sydänlihaksen iskemia	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio	473 (41 %)	115 (10 %)	(< 1 %)
	Yleinen	Kuumat aallot	16 (1 %)	0	0
		Laskimoveritulppa-tapahtuma ^g	13 (1 %)	6 (< 1 %)	7 (< 1 %)
		Punastuminen	12 (1 %)	0	0
	Melko harvinainen	Hypertensiivinen kriisi	6 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
	Harvinainen	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot†	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenäverenvuoto	50 (4 %)	1 (< 1 %)	0
		Dysfonia	48 (4 %)	0	0
		Dyspnea	42 (4 %)	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Veriyskä	15 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Melko harvinainen	Rinorrea	8 (< 1 %)	0	0
		Keuhkoverenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Ilmarinta	1 (< 1 %)	0	0
Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti†	tuntematon	tuntematon	tuntematon	
Ruoansulatus-elimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	614 (53 %)	65 (6 %)	2 (< 1 %)
		Pahoinvointi	386 (34 %)	14 (1 %)	0
		Oksentelu	225 (20 %)	18 (2 %)	1 (< 1 %)
		Vatsakipu ^a	139 (12 %)	15 (1 %)	0

	Yleinen	Stomatiitti	96 (8 %)	4 (< 1 %)	0
		Dyspepsia	83 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Ilmavaivat	43 (4 %)	0	0
		Vatsan pingotus	36 (3 %)	2 (< 1 %)	0
		Suun haavat	28 (2 %)	3 (< 1 %)	0
		Suun kuivuminen	27 (2 %)	0	0
	Melko harvinainen	Haimatulehdus	8 (< 1 %)	4 (< 1 %)	0
		Peräsuolen verenvuoto	8 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Veriuloste	6 (< 1 %)	0	0
		Maha-suolikanavan verenvuoto	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Meleena	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Suolen liikaliikehdintä	3 (< 1 %)	0	0
		Peräaukon verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Paksusuolen perforaatio	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Suun verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Maha-suolikanavan yläosan verenvuoto	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Enterokutaaninen fisteli	1 (< 1 %)	0	0
		Verioksennus	1 (< 1 %)	0	0
		Peräpukamien verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0
		Ileaalinen perforaatio	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Ruokatorven verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0		
Retroperitoneaalinen verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0		
Maksa ja sappi	Yleinen	Hyperbilirubinemia	38 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Maksan toimintahäiriö	29 (3 %)	13 (1 %)	2 (< 1 %)
		Maksatoksisuus	18 (2 %)	11 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Melko harvinainen	Keltaisuus	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Lääkkeen aiheuttama maksavaurio	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Maksan vajaatoiminta†	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Hiusten värimuutokset	404 (35 %)	1 (< 1 %)	0
		Käsi-jalkaoireyhtymä	206 (18 %)	39 (3 %)	0
		Hiustenlähtö	130 (11 %)	0	0
		Ihottuma	129 (11 %)	7 (< 1 %)	0
	Yleinen	Ihon hypopigmentaatio	52 (5 %)	0	0
		Kuiva iho	50 (4 %)	0	0
		Kutina	29 (3 %)	0	0
		Punoitus	25 (2 %)	0	0
		Ihon depigmentaatio	20 (2 %)	0	0

		Voimakas hikoilu	17 (1 %)	0	0	
	Melko harvinainen	Kynsiongelmat	11 (< 1 %)	0	0	
		Ihon hilseily	10 (< 1 %)	0	0	
		Herkistyminen valolle	7 (< 1 %)	0	0	
		Punoittava ihottuma	6 (< 1 %)	0	0	
		Iho-ongelmat	5 (< 1 %)	0	0	
		Makulaarinen ihottuma	4 (< 1 %)	0	0	
		Kutiseva ihottuma	3 (< 1 %)	0	0	
		Vesikulaarinen ihottuma	3 (< 1 %)	0	0	
		Laajalle levinnyt kutina	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
		Laajalle levinnyt ihottuma	2 (< 1 %)	0	0	
		Papulaarinen ihottuma	2 (< 1 %)	0	0	
		Jalkapohjien punoitus	1 (< 1 %)	0	0	
		Ihohaava†	tuntematon	tuntematon	tuntematon	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Yleinen	Nivelkipu	48 (4 %)	8 (< 1 %)	0
			Lihaskipu	35 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Lihaskouristukset		25 (2 %)	0	0	
	Melko harvinainen	Luustoon ja lihaksiin liittyvä kipu	9 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0	
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin yleinen	Proteinuria	135 (12 %)	32 (3 %)	0	
	Melko harvinainen	Virtsateiden verenvuoto	1 (< 1 %)	0	0	
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Runsaat kuukautiset	3 (< 1 %)	0	0	
		Emättimen verenvuoto	3 (< 1 %)	0	0	
		Epäsäännölliset kuukautiset	1 (< 1 %)	0	0	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys	415 (36 %)	65 (6 %)	1 (< 1 %)	
	Yleinen	Limakalvotulehdus	86 (7 %)	5 (< 1 %)	0	
		Voimattomuus	82 (7 %)	20 (2 %)	1 (< 1 %)	
		Turvotus ^b	72 (6 %)	1 (< 1 %)	0	
		Rintakipu	18 (2 %)	2 (< 1 %)	0	
	Melko harvinainen	Vilunväristykset	4 (< 1 %)	0	0	
Limakalvon häiriö		1 (< 1 %)	0	0		
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut alaniini-aminotransferaasi-arvo	246 (21 %)	84 (7 %)	14 (1 %)	
		Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi-arvo	211 (18 %)	51 (4 %)	10 (< 1 %)	
	Yleinen	Painon lasku	96 (8 %)	7 (< 1 %)	0	
		Kohonnut bilirubiiniarvo	61 (5 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
		Kohonnut kreatiniiniarvo	55 (5 %)	3 (< 1 %)	0	

		Kohonnut lipaasiarvo	51 (4 %)	21 (2 %)	7 (< 1 %)
		Pienentynyt veren valkosolujen määrä ^d	51 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Kohonnut TSH-arvo	36 (3 %)	0	0
		Kohonnut amylaasiarvo	35 (3 %)	7 (< 1 %)	0
		Kohonnut gammaglutamyyli-transferaasiarvo	31 (3 %)	9 (< 1 %)	4 (< 1 %)
		Kohonnut verenpaine	15 (1 %)	2 (< 1 %)	0
		Kohonnut veren urea-arvo	12 (1 %)	1 (< 1 %)	0
		Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa	12 (1 %)	6 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Melko harvinainen	Kohonneet maksaentsyymi-arvot	11 (< 1 %)	4 (< 1 %)	3 (< 1 %)
		Pienentynyt veren sokeriarvo	7 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		EKG:n QT-ajan pidentyminen	7 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
		Kohonneet transaminaasiarvot	7 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Poikkeavat tulokset kilpirauhasen toimintakokeissa	3 (< 1 %)	0	0
		Kohonnut diastolinen verenpaine	2 (< 1 %)	0	0
		Kohonnut systolinen verenpaine	1 (< 1 %)	0	0
<p>† Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (spontaanit raportit ja vakavat haittavaikutukset kaikista patsopanibin kliinisistä tutkimuksista).</p> <p>* Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.</p> <p>Seuraavat käsitteet on yhdistetty:</p> <p>^a Vatsakipu, ylävatsakipu, alavatsakipu.</p> <p>^b Turvotus, perifeerinen turvotus, silmäturvotus, paikallinen turvotus ja kasvojen turvotus.</p> <p>^c Makuhäiriö, makuaistin puute, makuaistin vajavuus.</p> <p>^d Valkosolujen, neutrofiilien ja leukosyyttien määrän väheneminen.</p> <p>^e Vähentynyt ruokahalu ja ruokahaluttomuus.</p> <p>^f Sydämen toimintahäiriö, vasemman kammion toimintahäiriö, sydämen vajaatoiminta ja restriktiivinen kardiomyopatia.</p> <p>^g Laskimotukostapahtumat, syvä laskimotromboosi, keuhkoembolia ja tromboosit.</p>					

Neutropeniaa, trombosytopeniaa ja käsi-jalkaoireyhtymää havaittiin useammin potilailla, jotka olivat itäaasialaista alkuperää.

Taulukko 3 Pehmytkudossarkoomatutkimuksissa (n = 382) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoidut hoitoon liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset	Kaikki vaikeusasteet n (%)	Vaikeusaste 3 n (%)	Vaikeusaste 4 n (%)
Infektiot	Yleinen	Ientulehdus	4 (1 %)	0	0
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin yleinen	Tuumorikipu	121 (32 %)	32 (8 %)	0
Veri ja imukudos^f	Hyvin yleinen	Leukopenia	106 (44 %)	3 (1 %)	0
		Trombosytopenia	86 (36 %)	7 (3 %)	2 (< 1 %)
		Neutropenia	79 (33 %)	10 (4 %)	0
	Melko harvinainen	Tromboottinen mikroangiopatia (mukaan lukien tromboottinen trombosytopeninen purppura ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Umpieritys	Yleinen	Hypotyreoosi	18 (5 %)	0	0
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu	108 (28 %)	12 (3 %)	0
		Hypoalbuminemia ^f	81 (34 %)	2 (< 1 %)	0
	Yleinen	Dehydraatio	4 (1 %)	2 (1 %)	0
	Melko harvinainen	Hypomagnesemia	1 (< 1 %)	0	0
	Tuntematon	Tuumorilyysi-oireyhtymä*	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus	5 (1 %)	1 (< 1 %)	0
Hermosto	Hyvin yleinen	Makuhäiriö ^e	79 (21 %)	0	0
		Päänsärky	54 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia	30 (8 %)	1 (< 1 %)	0
		Heitehuimaus	15 (4 %)	0	0
		Unettomuus	3 (< 1 %)	0	0
	Melko harvinainen	Tuntoharha	1 (< 1 %)	0	0
		Aivoinfarkti	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen	15 (4 %)	0	0
Sydän	Yleinen	Sydämen toimintahäiriö ^g	21 (5 %)	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Vasemman kammion toimintahäiriö	13 (3 %)	3 (< 1 %)	0
		Bradykardia	4 (1 %)	0	0

	Melko harvinainen	Sydäninfarkti	1 (< 1 %)	0	0
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio	152 (40 %)	26 (7 %)	0
	Yleinen	Laskimotukos-tapahtumat ^d	13 (3 %)	4 (1 %)	5 (1 %)
		Kuumat aallot	12 (3 %)	0	0
		Punastuminen	4 (1 %)	0	0
	Melko harvinainen	Verenvuoto	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Harvinainen	Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenäverenvuoto	22 (6 %)	0	0
		Ääntöhäiriö	20 (5 %)	0	0
		Hengenahdistus	14 (4 %)	3 (< 1 %)	0
		Yskä	12 (3 %)	0	0
		Ilmarinta	7 (2 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
		Hikka	4 (1 %)	0	0
		Keuhkoverenvuoto	4 (1 %)	1 (< 1 %)	0
	Melko harvinainen	Suunielukipu	3 (< 1 %)	0	0
		Keuhkoputkien verenvuoto	2 (< 1 %)	0	0
		Voimakas nuha	1 (< 1 %)	0	0
		Veriyskä	1 (< 1 %)	0	0
	Harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti [†]	tuntematon	tuntematon	tuntematon
	Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli	174 (46 %)	17 (4 %)
Pahoinvointi			167 (44 %)	8 (2 %)	0
Oksentelu			96 (25 %)	7 (2 %)	0
Vatsakipu ^a			55 (14 %)	4 (1 %)	0
Stomatiitti			41 (11 %)	1 (< 1 %)	0
Yleinen		Vatsan pingotus	16 (4 %)	2 (1 %)	0
		Suun kuivuminen	14 (4 %)	0	0
		Ruoansulatushäiriö	12 (3 %)	0	0
		Suun verenvuoto	5 (1 %)	0	0
		Ilmavaivat	5 (1 %)	0	0
		Peräaukon verenvuoto	4 (1 %)	0	0
		Melko harvinainen	Maha-suolikanavan verenvuoto	2 (< 1 %)	0
Peräsuolen verenvuoto			2 (< 1 %)	0	0
Enterokutaaninen fistula			1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
Mahan verenvuoto			1 (< 1 %)	0	0
Meleena			2 (< 1 %)	0	0
Ruokatorven verenvuoto			1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Vatsakalvotulehdus			1 (< 1 %)	0	0
Vatsakalvon takainen verenvuoto			1 (< 1 %)	0	0

		Maha-suolikanavan yläosan verenvuoto	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ileaalinen perforaatio	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toimintahäiriö	2 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Tuntematon	Maksan vajaatoiminta*	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	Hyvin yleinen	Hüsten värimuutokset	93 (24 %)	0	0
		Ihon hypopigmentaatio	80 (21 %)	0	0
		Hilseilevä ihottuma	52 (14 %)	2 (< 1 %)	0
	Yleinen	Hüstenlähtö	30 (8 %)	0	0
		Iho-ongelmat ^c	26 (7 %)	4 (1 %)	0
		Kuiva iho	21 (5 %)	0	0
		Hyperhydroosi	18 (5 %)	0	0
		Kynsi-ongelmat	13 (3 %)	0	0
		Kutina	11 (3 %)	0	0
		Punoitus	4 (1 %)	0	0
	Melko harvinainen	Ihohaavat	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
		Ihottuma	1 (< 1 %)	0	0
		Papulaarinen ihottuma	1 (< 1 %)	0	0
		Herkistyminen valolle	1 (< 1 %)	0	0
		Käsi-jalkaoireyhtymä	2 (< 1 %)	0	0
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	Luustoon ja lihaksiin liittyvä kipu	35 (9 %)	2 (< 1 %)	0
		Lihaskipu	28 (7 %)	2 (< 1 %)	0
		Lihaskouristukset	8 (2 %)	0	0
	Melko harvinainen	Nivelkipu	2 (< 1 %)	0	0
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Proteinuria	2 (< 1 %)	0	0
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Emättimen verenvuoto	3 (< 1 %)	0	0
		Runsaat kuukautiset	1 (< 1 %)	0	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys	178 (47 %)	34 (9 %)	1 (< 1 %)
	Yleinen	Turvotus ^b	18 (5 %)	1 (< 1 %)	0
		Rintakipu	12 (3 %)	4 (1 %)	0
		Vilunväristykset	10 (3 %)	0	0
	Melko harvinainen	Limakalvotulehdus ^c	1 (< 1 %)	0	0
		Voimattomuus	1 (< 1 %)	0	0
Tutkimukset^h	Hyvin yleinen	Painon lasku	86 (23 %)	5 (1 %)	0
	Yleinen	Korvan, nenän ja kurkun epänormaalit löydökset ^e	29 (8 %)	4 (1 %)	0

		Kohonnut alaniiniamino-transferaasiarvo	8 (2 %)	4 (1 %)	2 (< 1 %)
		Epänormaali veren kolesteroli	6 (2 %)	0	0
		Kohonnut aspartaattiamino-transferaasiarvo	5 (1 %)	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
		Kohonnut gammaglutamyli-transferaasiarvo	4 (1 %)	0	3 (< 1 %)
	Melko harvinainen	Kohonnut veren bilirubiiniarvo	2 (< 1 %)	0	0
		Aspartaattiamino-transferaasi	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
		Alaniiniamino-transferaasi	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		Verihiutaleiden määrän lasku	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
		EKG:n QT-ajan pidentyminen	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<p>† Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa (spontaanit raportit ja vakavat haittavaikutukset kaikista patsopanibin kliinisistä tutkimuksista).</p> <p>* Hoitoon liittyvät haittavaikutukset, joita on raportoitu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin.</p> <p>Seuraavat käsitteet on yhdistetty:</p> <p>^a Vatsakipu, ylävatsakipu, maha-suolikanavan kipu.</p> <p>^b Turvotus, perifeerinen turvotus, silmäluomien turvotus.</p> <p>^c Tapaukset olivat pääasiassa käsi-jalkaoireyhtymää.</p> <p>^d Laskimotukostapahtumat – sisältää syvän laskimotromboosin, keuhkoembolian ja tromboottiset tapahtumat.</p> <p>^e Tapaukset kuvaavat pääasiassa mukosiittia.</p> <p>^f Esiintyvyys perustuu laboratorioarvotaulukoihin tutkimuksesta VEG110727 (N = 240). Tutkijat raportoivat näitä harvemmin haittatapahtumina kuin mitä oli kirjattu laboratorioarvotaulukoihin.</p> <p>^g Sydämen toimintahäiriötapahtumat – sisältää vasemman kammion toiminnanhäiriön, sydämen vajaatoiminnan ja restriktiivisen kardiomyopatian.</p> <p>^h Esiintyvyys perustuu tutkijoiden raportoimiin haittatapahtumiin. Tutkijat raportoivat poikkeavia laboratorioarvoja haittatapahtumina harvemmin kuin mitä oli kirjattu laboratorioarvotaulukoihin.</p>					

Neutropeniaa, trombosytopeniaa ja käsi-jalkaoireyhtymää havaittiin useammin potilailla, jotka olivat itäaasialaista alkuperää.

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili oli pediatrisilla potilailla samankaltainen kuin patsopanibin ilmoitettu turvallisuusprofiili hyväksytyissä käyttöaiheissa aikuisilla. Tiedot perustuivat 44 pediatriseen potilaaseen vaiheen I tutkimuksessa ADVL0815 ja 57 pediatriseen potilaaseen vaiheen II tutkimuksessa PZP034X2203 (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu enintään 2000 mg:n patsopanibiannoksia. 2000 mg:n päivittäisellä annoksella havaittiin 3. asteen väsymystä (annosta rajoittava toksisuus) ja 1000 mg:n päivittäisellä annoksella 3. asteen hypertensiota. Kumpaakin näistä havaittiin yhdellä potilaalla kolmesta.

Patsopanibin yliannostustapauksissa ei ole käytettävissä spesifistä vastalääkettä. Yliannostuksen hoidon tulee perustua yleisiin tukihoidotoimenpiteisiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, muut proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX03

Vaikutusmekanismi

Patsopanibi on potenti, monikohteinen, suun kautta annettava verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) tyyppien 1, 2 ja 3, verihiihtalekasvutekijäreseptorien (PDGFR) alfa ja beeta ja kantasolukasvutekijän reseptorin (c-KIT) tyrosiinikinaasin estäjä (TKI), jonka vastaavat IC_{50} -arvot ovat 10, 30, 47, 71, 84 ja 74 nM. Prekliinisissä tutkimuksissa patsopanibi esti annoksesta riippuvasti ligandin aiheuttamaa VEGFR-2-, c-Kit- ja PDGFR-beeta-reseptorien autofosforylaatiota soluissa. *In vivo* patsopanibi esti VEGF:n aiheuttamaa VEGFR-2:n fosforylaatiota hiiren keuhkoissa, angiogeneesia eri eläinmalleissa ja useiden ihmisen kasvainten ksenografioiden kasvua hiirissä.

Farmakogenomiikka

Farmakogeneettisessä meta-analyysissä tarkasteltiin tietoja 31 kliinisestä tutkimuksesta, joissa annosteltiin patsopanibia joko monoterapiana tai yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. ALAT > 5 x viitevälin yläraja (NCI-CTC-luokka 3) ilmaantui 19 %:lle potilaista, joilla oli HLA-B*57:01-alleeli ja 10 %:lle potilaista, joilla tätä alleeliä ei ollut. Tarkastelun kohteena olevissa tiedoissa 133 potilaalla (6 %) 2 235:stä oli HLA-B*57:01-alleeli (ks. kohta 4.4).

Kliiniset tutkimukset

Munuaissyöpä

Patsopanibin turvallisuutta ja tehoa munuaissyövän hoidossa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa. Potilaat (n = 435), joilla oli paikallisesti levinnyt ja/tai metastasoitunut munuaissyöpä, saivat satunnaistetusti joko patsopanibia 800 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida ja verrata taudin etenemättömyysaikaa (progression-free survival, PFS) näissä kahdessa hoitohaarassa, ja tärkein toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika (overall survival, OS). Muita tavoitteita olivat kokonaisvasteen ja vasteen keston arvioiminen.

Tämän tutkimuksen yhteensä 435 potilaasta 233 ei ollut aikaisemmin saanut hoitoa ja 202 oli toisen linjan hoitoa saavia potilaita, jotka olivat saaneet aikaisemmin interleukiini 2:ta tai alfainterferonia. Toimintakyky (ECOG) oli patsopanibi- ja lumelääkeryhmissä samantasoinen (ECOG 0: 42 % vs. 41 %, ECOG 1: 58 % vs. 59 %). Suurimmalla osalla potilaista MSKCC (Memorial Sloan Kettering

Cancer Centre)- / Motzer-ennustetekijät olivat joko hyvät (39 %) tai kohtalaiset (54 %). Kaikilla potilailla oli kirkassoluinen histologia tai vallitsevasti kirkassoluinen histologia. Noin puolella kaikista potilaista tauti oli levinnyt vähintään kolmeen elimeen, ja lähtötilanteessa useimmilla potilailla oli taudin etäpesäkkeitä keuhkoissa (74 %) ja/tai imusolmukkeissa (54 %).

Kummassakin hoitohaarassa yhtä suuri osa potilaista oli aikaisemmin hoitamattomia ja aikaisemmin sytokiinihoitoa saaneita (53 % ja 47 % patsopanibihaarassa, 54 % ja 46 % lumelääkehaarassa). Aiemmin sytokiineja saaneiden potilaiden alaryhmässä suurin osa (75 %) oli saanut interferonipohjaista hoitoa.

Kummassakin haarassa niiden potilaiden osuus, joille oli aikaisemmin tehty nefrektomia (89 %:lle patsopanibiryhmän ja 88 %:lle lumelääkeryhmän potilaista) ja/tai jotka olivat aikaisemmin saaneet sädehoitoa (22 % patsopanibiryhmän ja 15 % lumelääkeryhmän potilaista), oli yhtä suuri.

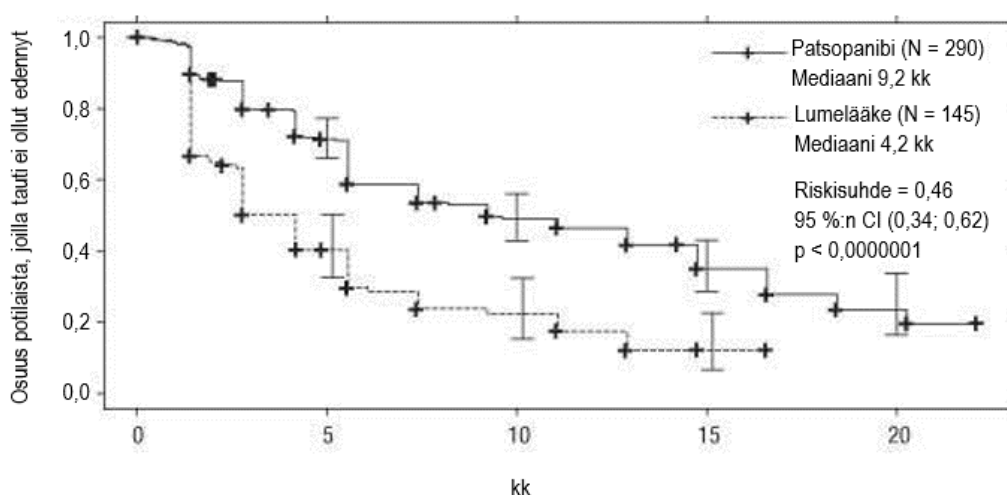
Ensisijaisen päätetapahtuman eli PFS:n ensisijainen analyysi perustuu taudin riippumattomaan radiologiseen arviointiin koko tutkimusjoukossa (aikaisemmin hoitamattomat ja aikaisemmin sytokiinihoitoa saaneet).

Taulukko 4 Kokonaistehoa kuvaavat tulokset munuaissyövässä riippumattoman arvioinnin perusteella (VEG105192)

Pääte tapahtumat/ Tutkimusjoukko	Patsopanibi	Lumelääke	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	p-arvo (yksi- suuntainen)
Taudin etenemättömyysaika Kaikki* tutkittavat (ITT) Mediaani (kk)	(N = 290) 9,2	(N = 145) 4,2	0,46 (0,34; 0,62)	< 0,0000001
Vaste, % (95 %:n luottamusväli)	(N = 290) 30 (25,1; 35,6)	(N = 145) 3 (0,5; 6,4)	–	< 0,001

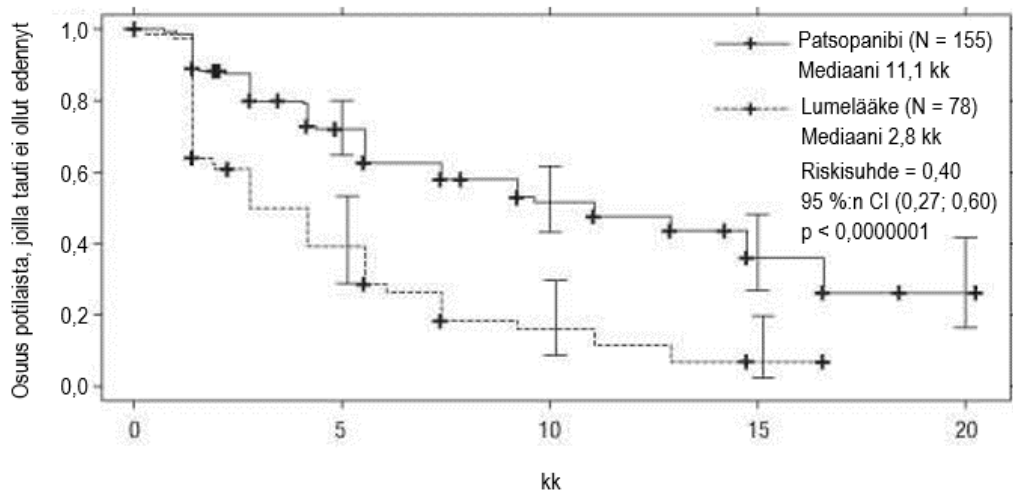
ITT (intent to treat) = hoitoaie
* Aikaisemmin hoitamattomat ja aikaisemmin sytokiineilla hoidetut potilaat

Kuva 1 Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa riippumattomaan arviointiin perustuvaa taudin etenemättömyysaikaa koko potilasjoukossa (aikaisemmin hoitamattomat ja aikaisemmin sytokiineja saaneet potilaat) (VEG105192)



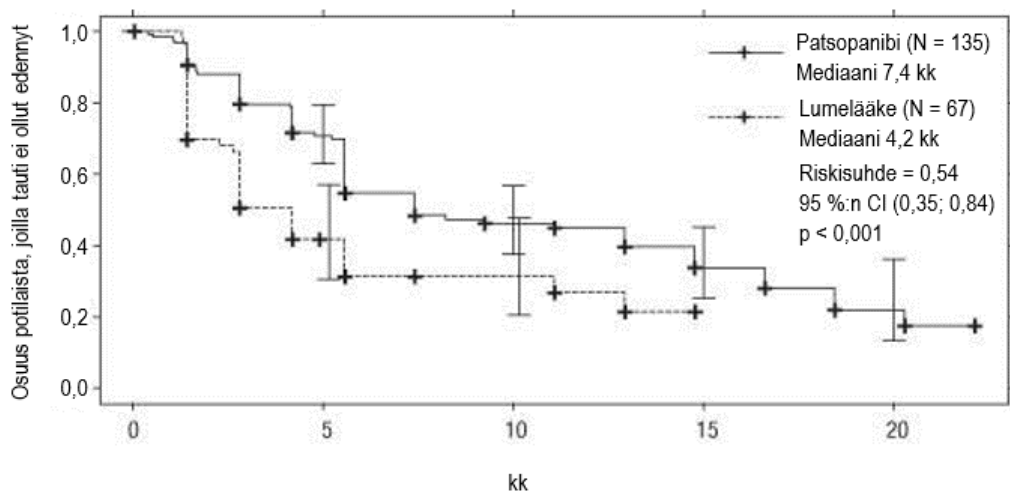
X-akseli: kuukaudet; Y-akseli: osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt; Patsopanibi — (N = 290): mediaani 9,2 kuukautta; Lumelääke - - - (N = 145): mediaani 4,2 kuukautta; Riskisuhde = 0,46, 95 %:n luottamusväli (0,34; 0,62), p < 0,0000001.

Kuva 2 Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa riippumattomaan arvioon perustuvaa taudin etenemättömyysaikaa aikaisemmin hoitamattomien potilaiden ryhmässä (VEG105192)



X-akseli: kuukaudet; Y-akseli: osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt; Patsopanibi — (N = 155): mediaani 11,1 kuukautta; Lumelääke - - - - (N = 78): mediaani 2,8 kuukautta; Riskisuhde = 0,40, 95 %:n luottamusväli (0,27; 0,60); p < 0,0000001.

Kuva 3 Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa riippumattomaan arvioon perustuvaa taudin etenemättömyysaikaa aikaisemmin sytokiineja saaneiden potilaiden ryhmässä (VEG105192)



X-akseli: kuukaudet; Y-akseli: osuus potilaista, joilla tauti ei ollut edennyt; Patsopanibi — (N = 135): mediaani 7,4 kuukautta; Lumelääke - - - - (N = 67): mediaani 4,2 kuukautta; Riskisuhde = 0,54, 95 %:n luottamusväli (0,35; 0,84); p < 0,001.

Riippumattoman arvioinnin mukaan hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden ryhmässä aika vasteen saavuttamiseen oli 11,9 viikkoa (mediaani) ja vasteen kesto oli 58,7 viikkoa (mediaani) (VEG105192).

Tutkimussuunnitelman mukaisessa elinaika-analyysissä kokonaiselinaika (OS) oli 22,9 kuukautta (mediaani) patsopanibihaarassa ja 20,5 kuukautta (mediaani) lumelääkehaarassa (riskisuhde = 0,91 [95 %:n luottamusväli: 0,71; 1,16, p = 0,224]). Tuloksissa voi olla tilastollista harhaa, sillä tutkimusta seuranneissa jatkotutkimuksissa 54 % lumelääkettä saaneista potilaista sai myös patsopanibia taudin etenemisvaiheessa. Lumelääkettä saaneista potilaista 66 % sai hoitoa tutkimuksen loputtua. Vastaava luku oli 30 % patsopanibihaarassa.

Yleisessä elämänlaadussa ei havaittu eroja hoitoryhmien välillä EORTC QLQ-C30- ja EuroQoL EQ-5D -asteikoilla mitattuna.

Vaiheen II tutkimuksessa, johon osallistuneilla 225 potilaalla oli paikallisesti uusiutunut tai metastasoitunut munuaisten kirkassolukarsinooma, objektiivinen vaste oli 35 % ja vasteen keston mediaani 68 viikkoa riippumattoman arvioinnin perusteella. Taudin etenemättömyysajan (PFS) mediaani oli 11,9 kuukautta.

Patsopanibin turvallisuutta, tehoa ja vaikutuksia elämänlaatuun verrattiin sunitinibiin satunnaistetussa, avoimessa, vähintään samanveroisuutta (non-inferiority) selvittäneessä, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen III tutkimuksessa (VEG108844).

VEG108844-tutkimuksessa potilaat (N = 1 110), joilla oli paikallisesti edennyt ja/tai metastasoitunut munuaissyöpä ja jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet systeemistä hoitoa, satunnaistettiin saamaan joko patsopanibia 800 mg kerran vuorokaudessa jatkuvasti tai sunitinibia 50 mg kerran vuorokaudessa 6 viikon sykleissä, jotka koostuivat 4 viikon hoitajaksoista ja 2 viikon jaksoista ilman hoitoa.

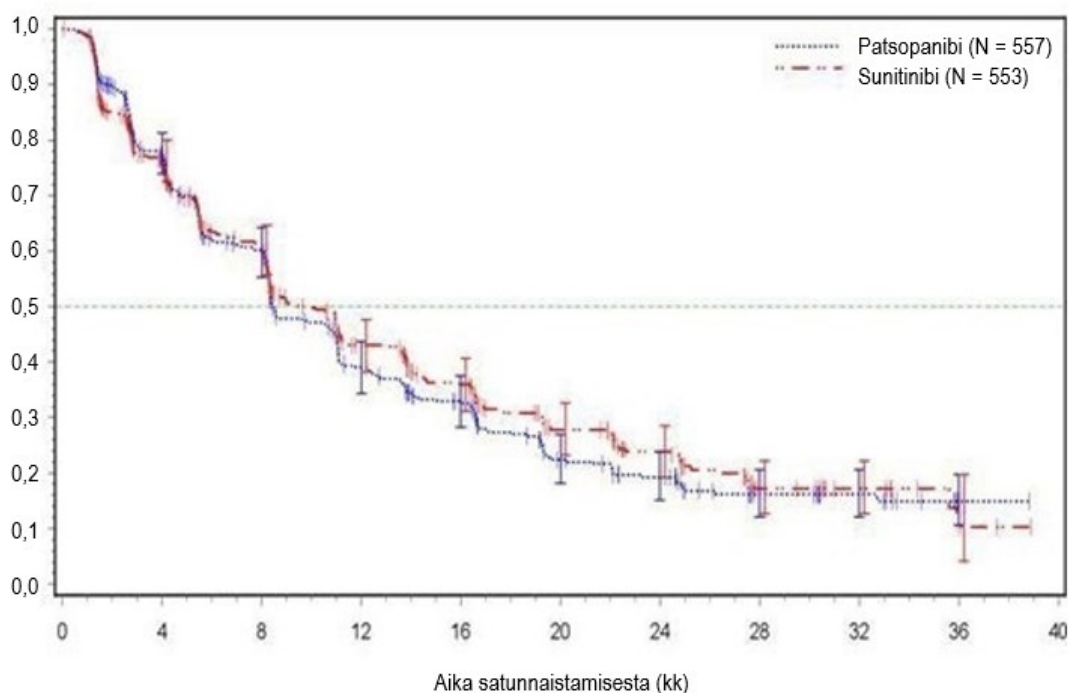
Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida ja verrata patsopanibihoitoa ja sunitinibihoitoa saaneiden potilaiden taudin etenemättömyysajan (PFS) pituutta. Demografiset tekijät olivat samankaltaiset molemmissa hoitoryhmissä. Taudinkuvat diagnoosihetkellä ja seulonnassa olivat myös samankaltaisia hoitoryhmien välillä. Valtaosalla potilaista oli kirkassoluhistologia ja IV vaiheen tauti.

VEG108844-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma eli taudin etenemättömyysaika saavutettiin, ja se osoitti, että patsopanibi oli vähintään samanveroinen (non-inferior) sunitinibin kanssa, sillä riskisuhteen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli pienempi kuin tutkimussuunnitelmassa määriteltä vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) marginaali 1,25. Kokonaistehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5 Kokonaistehoa mittaavat tulokset (VEG108844)

Päätetapahtuma	Patsopanibi N = 557	Sunitinibi N = 553	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)
Taudin etenemättömyysaika			
Kokonaisarvo			
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
Kokonaiselinaika			
Mediaani (kk) (95 %:n luottamusväli)	28,3 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 ^a (0,786; 1,065)
^a p-arvo = 0,245 (2-suuntainen)			

Kuva 4 Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa riippumattomaan arvioon perustuvaa taudin etenemättömyysaikaa koko potilasjoukossa (VEG108844)



Taudin etenemättömyysajasta tehtiin ala-analyysit 20 demografiselle ja prognostiselle tekijälle. 95 %:n luottamusvälit (CI) kaikille alaryhmille sisältävät riskisuhteen (HR) 1. Arvioitu riskisuhte ylitti arvon 1,25 näiden 20 alaryhmän kolmessa pienimmässä ryhmässä, toisin sanoen potilailla, joilla munuaisen poistoa ei ollut tehty (N = 186, HR = 1,403, 95 %:n CI [0,955; 2,061]), lähtötilan laktatidehydrogenaasi > 1,5 x viitevälin yläraja (n = 68, HR = 1,72, 95 %:n CI [0,943; 3,139]) ja MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center): matala riski (n = 119, HR = 1,472, 95 %:n CI [0,937; 2,313]).

Pehmytkudossarkooma

Patsopanibin tehoa ja turvallisuutta pehmytkudossarkoomassa tutkittiin keskeisessä vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (VEG110727). Edennyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavat potilaat (N = 369) satunnaistettiin saamaan patsopanibia 800 mg kerran vuorokaudessa tai lumelääkettä. Vain tiettyjä pehmytkudossarkooman histologisia alatyyppejä sairastavat potilaat otettiin mukaan tutkimukseen. Tästä syystä patsopanibin teho ja turvallisuus katsotaan osoitetuksi vain näissä pehmytkudossarkooman alaryhmissä ja patsopanibihoito tulee rajata vain näihin pehmytkudossarkooman alatyyppeihin.

Seuraavat tuumorityypit otettiin mukaan tutkimukseen:

Fibroblastiset (aikuisten fibrosarkooma, myksfibrosarkooma, skleroottinen epiteloidinen fibrosarkooma, maligni yksittäinen fibroottinen tuumori), niin sanotut fibrohistiosyyttiset (pleomorfinen maligni fibroottinen histiosytooma [MFH], suurisolainen MFH, tulehduksellinen MFH), leiomyosarkoomat, malignit glomustumorit, luustoon liittyvät lihakset (pleomorfinen ja alveolaarinen rabdomyosarkooma), vaskulaariset (epiteloidinen hemangioendotelioma, angiosarkooma), erilaistumiseltaan epäselvät (synoviaalinen, epiteloidinen, alveolaarinen pehmytosa, kirkassoluinen, desmoplastinen pieni pyöreäsoluinen, ekstrarenaalinen rabdoidinen, maligni mesenkymooma, PECooma, intimaalinen sarkooma), maligni perifeerinen hermotuppituumori, erilaistumaton pehmytkudossarkooma, jota ei ole muuten määritelty, ja muut sarkoomatyyppit, joita ei ollut rajattu tutkimuksen ulkopuolelle.

Seuraavia tuumorityyppejä ei otettu mukaan tutkimukseen:

Adiposyyttinen sarkooma (kaikki alatyypit), kaikki rbdomyosarkoomat, jotka eivät olleet alveolaarisia tai pleomorfisia, kondrosarkooma, osteosarkooma, Ewingin tuumorit / primitiiviset neuroektodermaaliset tuumorit (PNET), GIST, dermatofibrosarcoma protuberans, tulehduksellinen myofibroblastinen sarkooma, maligni mesoteliooma ja sekalaiset kohdun mesodermaaliset tuumorit. Adiposyyttistä sarkoomaa sairastavat potilaat suljettiin pois keskeisestä vaiheen III tutkimuksesta, koska aikaisemmassa vaiheen II tutkimuksessa (VEG20002) oli käynyt ilmi, että patsopanibin aktiiviteetti (taudin etenemättömyysaika viikolla 12) adiposyyttisessä sarkoomassa ei saavuttanut sitä ennalta määriteltyä tasoa, joka olisi puoltanut lisätutkimuksia.

Muita VEG110727-tutkimuksen keskeisiä sisäänottokriteerejä olivat: histologian perusteella korkea-asteinen tai keskiasteinen maligni pehmytkudossarkooma ja taudin eteneminen 6 kuukauden sisällä metastaattiseen tautiin annetusta hoidosta tai taudin uusiutuminen 12 kuukauden sisällä (neo)-/adjuvanttihoidosta.

98 % tutkittavista oli saanut aikaisemmin doksorubiinia, 70 % oli saanut aikaisemmin ifosfamidia ja 65 % oli saanut vähintään kolmea solunsalpaajaa ennen tutkimuksen alkua.

Potilaat ositettiin lähtötalanteessa WHO:n suorituskykyluokan (WHO PS 0 tai 1) ja edenneeseen tautiin annettujen hoitolinjojen lukumäärän perusteella (0 tai 1 vs. yli 2). Molemmista hoitoryhmissä oli hieman korkeampi prosentuaalinen osuus henkilöitä, jotka olivat saaneet vähintään 2 hoitolinjaa edenneeseen tautiin (58 % lumelääkeryhmässä ja 55 % patsopanibiryhmässä) verrattuna 0 tai 1 hoitolinjaa saaneisiin (42 % lumelääkeryhmässä ja 45 % patsopanibiryhmässä). Seuranta-ajan mediaani (määritely satunnaistamisen päivämäärästä viimeiseen kontaktiin tai kuolemaan) oli samanlainen molemmissa hoitoaaroissa (9,36 kuukautta lumelääkkeellä [vaihteluväli 0,69–23,0 kuukautta] ja 10,04 kuukautta patsopanibilla [vaihteluväli 0,2–24,3 kuukautta]).

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli taudin etenemättömyysaika riippumattoman radiologisen arvioinnin perusteella; toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika (OS), kokonaisvaste ja vasteen kesto.

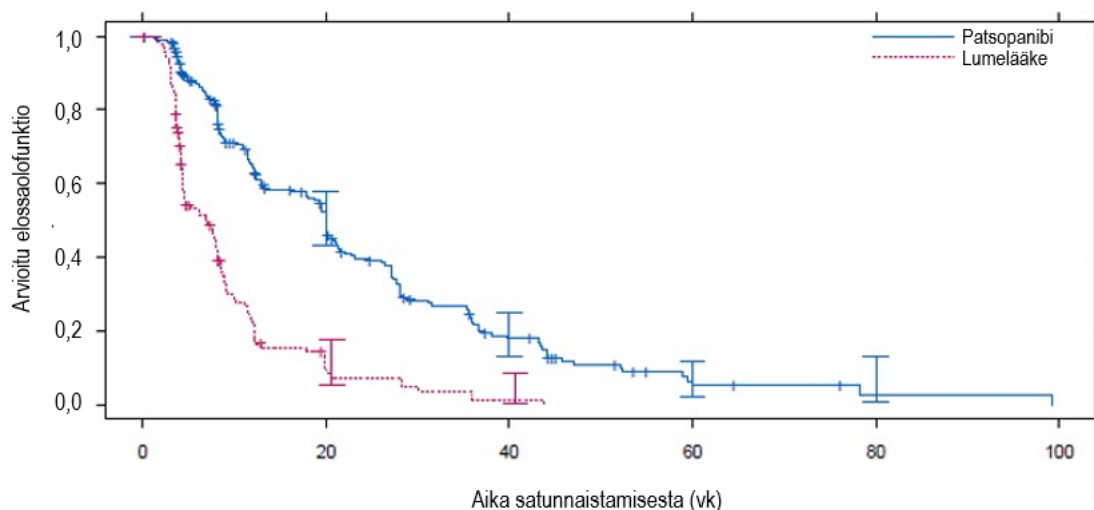
Taulukko 6 Kokonaistehoa koskevat tulokset pehmytkudossarkoomassa riippumattoman arvioinnin perusteella (VEG110727)

Päätetapahtumat/Tutkimusjoukko	Patsopanibi	Lumelääke	Riskisuhde (95%:n luottamusväli)	P-arvo (kaksisuuntainen)
Taudin etenemättömyysaika				
Kaikki tutkittavat (ITT) Mediaani (vk)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26; 0,48)	< 0,001
Leiomyosarkooma Mediaani (vk)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23; 0,60)	< 0,001
Synoviaalisarkooma-alaryhmät Mediaani (vk)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,43 (0,19; 0,98)	0,005
Muut pehmytkudossarkoomat -alaryhmät Mediaani (vk)	N = 112 20,1	N = 61 4,3	0,39 (0,25; 0,60)	< 0,001
Kokonaiselinaika				
Kaikki tutkittavat (ITT) Mediaani (kk)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67; 1,12)	0,256

Leiomysosarkooma* Mediaani (kk)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	0,84 (0,56; 1,26)	0,363
Synoviaalisarkooma-alaryhmät* Mediaani (kk)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	1,62 (0,79; 3,33)	0,115
Muut pehmytkudossarkoomat -alaryhmät* Mediaani (kk)	N = 112 10,3	N = 61 9,5	0,84 (0,59; 1,21)	0,325
Vaste (CR+PR) % (95 %-n luottamusväli)	4 (2,3; 7,9)	0 (0,0; 3,0)		
Vasteen kesto Mediaani (vk) (95 %-n luottamusväli)	38,9 (16,7; 40,0)			
ITT (intent to treat) = hoitoaie; CR (complete response) = täydellinen vaste; PR (partial response) = osittainen vaste. * Pehmytkudossarkooman eri histologisten alaryhmien (leiomysosarkooma, synoviaalisarkooma ja muut pehmytkudossarkoomat) kokonaiselinaikaa tulee tulkita varoen, sillä tutkittavien lukumäärä on pieni ja luottamusväli laaja.				

Tutkijoiden tekemässä arvioinnissa havaittiin samanlainen taudin etenemättömyysajan piteneminen patsopanibiryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna ITT-populaatiossa (riskisuhde: 0,39, 95 %-n luottamusväli: 0,30; 0,52, $p < 0,001$).

Kuva 5 Kaplan–Meierin käyrä, joka kuvaa riippumattomaan arvioon perustuvaa taudin etenemättömyysaikaa pehmytkudossarkoomapotilailla koko potilasjoukossa (VEG110727)



Potilaat, joilla edelleen riski

Patsopanibi	246	88	25	5	1
Lumelääke	123	8	1		

Huom.: Kummankin hoidon osalta on esitetty 95 %-n luottamusvälit.

Kokonaiselämän lopullisessa analyysissä, joka suoritettiin kun 76 % (280/369) tapahtumista oli ilmaantunut, ei havaittu merkitsevää eroa hoitohaarojen välillä (riskisuhde: 0,87, 95 %:n luottamusväli: 0,67; 1,12, $p = 0,256$).

Pediatriset potilaat

Vaiheen I patsopanibitutkimukseen (ADVL0815) osallistui 44 pediatrista potilasta, joilla oli erityyppisiä uusiutuneita tai resistenttejä kiinteitä kasvaimia. Ensisijainen tavoite oli tutkia patsopanibin suurinta siedettyä annosta, turvallisuusprofiilia ja farmakokineettisiä ominaisuuksia lapsilla. Tutkimuksessa altistuksen keston mediaani oli 3 kk (1–23 kk).

Vaiheen II patsopanibitutkimukseen (PZP034X2203) osallistui 57 pediatrista potilasta, joilla oli resistenttejä kiinteitä kasvaimia, kuten rabdomyosarkooma ($N = 12$), muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma ($N = 11$), Ewingin sarkooma / pPNET ($N = 10$), osteosarkooma ($N = 10$), neuroblastooma ($N = 8$) tai hepatoblastooma ($N = 6$). Tutkimus oli yhdellä valmisteella toteutettu, kontrolloimaton, avoin tutkimus, jossa selvitettiin patsopanibin terapeuttista vaikutusta 1 – <18-vuotiaisiin lapsiin ja nuoriin. Patsopanibia annettiin päivittäin tabletteina annoksella 450 mg/m² tai oraalisuspensionä annoksella 225 mg/m². Sallittu enimmäisvuorokausiannos oli tablettien osalta 800 mg ja oraalisuspension osalta 400 mg. Tutkimuksessa altistuksen keston mediaani oli 1,8 kk (1 vrk – 29 kk).

Tutkimuksen tulokset eivät osoittaneet merkittävää syövän kasvua estävää vaikutusta kyseisillä pediatrisilla potilailla. Siksi patsopanibia ei suositella näiden kasvainten hoitoon pediatrisilla potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Pazopanib Glenmark -valmisteen käytöstä munuaisten ja munuaisaltaan syöpien hoidossa (pois lukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisten medullaarinen karsinoma ja munuaisten rabdoidi tuumori) kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kun patsopanibia annettiin 800 mg:n kerta-annoksena suun kautta potilaille, joilla oli kiinteitä kasvaimia, maksimipitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 19 ± 13 mikrog/ml, ja se saavutettiin keskimäärin 3,5 tunnin kuluttua (mediaani, vaihteluväli 1,0–11,9 tuntia), ja $AUC_{0-\infty}$ oli noin 650 ± 500 mikrog.h/ml. Päivittäinen anto johtaa AUC_{0-T} -arvon 1,23–4-kertaiseen nousuun.

Yli 800 mg:n patsopanibiannoksiin ei liittynyt johdonmukaista AUC - eikä C_{max} -arvojen suurenemista.

Systeeminen patsopanibialtistus lisääntyy, jos lääke otetaan ruoan kanssa. Jos patsopanibia annetaan runsaasti rasvaa sisältävän tai vähärasvaisen aterian yhteydessä, AUC - ja C_{max} -arvot suurenevät noin kaksinkertaisiksi. Siksi patsopanibi on annettava vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen tai vähintään tunti ennen ruokailua (ks. kohta 4.2).

Kun 400 mg:n patsopanibitabletti annettiin murskattuna, $AUC_{(0-72)}$ -arvo suureni 46 %, C_{max} -arvo suureni noin kaksinkertaiseksi ja t_{max} lyheni noin 2 tuntia kokonaisena niellyn tabletin jälkeen saatuihin arvoihin verrattuna. Nämä tulokset osoittavat, että kun tabletti annetaan murskattuna, patsopanibin hyötyosuus ja suun kautta annetun annoksen imeytymisnopeus suurenevät kokonaisena niellyn tablettiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Patsopanibi sitoutui ihmisen plasman proteiineihin *in vivo* yli 99-prosenttisesti pitoisuudesta riippumatta pitoisuusalueella 10–100 mikrog/ml. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että patsopanibi on P-gp:n ja BCRP:n substraatti.

Biotransformaatio

In vitro -tutkimusten tulokset osoittavat, että patsopanibin metabolia välittyy pääasiassa CYP3A4-entsyymien kautta ja vähäisessä määrin CYP1A2- ja CYP2C8-entsyymien välityksellä. Patsopanibin neljän pääasiallisen metaboliitin osuus on vain 6 % plasman lääkeainealtistuksesta. Yksi näistä metaboliiteista estää VEGF:n stimuloimaa ihmisen napalaskimon endoteelisolujen proliferaatiota yhtä voimakkaasti kuin patsopanibi; muiden metaboliittien aktiivisuus on 10–20 kertaa heikompi. Patsopanibin aktiivisuus riippuu siis pääasiassa altistuksesta lähtöaineelle, patsopanibille.

Eliminaatio

Patsopanibi eliminoituu hitaasti. Suositellun 800 mg:n annoksen jälkeen puoliintumisajan keskiarvo on 30,9 tuntia. Patsopanibi erittyy pääasiassa ulosteeseen. Munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation osuus on < 4 % annetusta annoksesta.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tulokset osoittavat, että alle 4 % suun kautta annetusta patsopanibiannoksesta erittyy virtsaan patsopanibina ja metaboliitteina. Populaatiofarmakokineettisen mallintamisen tulokset (niiden tutkittavien tulokset, joiden kreatiniinipuhdistuman lähtöarvo on 30,8–150 ml/min) osoittavat, ettei munuaisten vajaatoiminnalla todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta patsopanibin farmakokinetiikkaan. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min. Varovaisuutta on noudatettava, jos kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, sillä patsopanibin käytöstä ei ole kokemuksia tässä populaatiossa (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä

Potilailla, joilla on lieviä muutoksia maksa-arvoissa (määritelmänä joko normaali bilirubiini ja pienikin ALAT-arvojen nousu tai bilirubiinin nousu aina 1,5 x viitevälin ylärajaan asti riippumatta ALAT-arvosta), kerran vuorokaudessa annetun 800 mg:n patsopanibiannoksen jälkeen patsopanibin vakaan tilan C_{max} - ja $AUC_{(0-24)}$ -mediaaniarvot vastasivat mediaaniarvoja potilailla, joilla on normaali maksan toiminta (ks. Taulukko 7). Suositeltu patsopanibiannos on 800 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on lieviä muutoksia seerumista mitattavissa maksan toimintakokeissa (ks. kohta 4.2).

Kohtalainen

Suurin siedetty annos kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa (määritelmänä bilirubiinin nousu > 1,5–3 x viitevälin yläraja riippumatta ALAT-arvosta) oli 200 mg kerran vuorokaudessa. Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa kerran vuorokaudessa annetun 200 mg:n patsopanibiannoksen jälkeen vakaassa tilassa mitattu C_{max} -mediaaniarvo oli noin 44 % ja $AUC_{(0-24)}$ -mediaaniarvo noin 39 % niistä vastaavista mediaaniarvoista, joita havaitaan kerran vuorokaudessa annetun 800 mg annoksen jälkeen potilailla, joilla on normaali maksan toiminta (ks. Taulukko 7).

Turvallisuutta ja siedettävyyttä koskevien tietojen perusteella kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden patsopanibiannos tulisi pienentää 200 mg:aan kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

Vaikea

Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa kerran vuorokaudessa annetun 200 mg:n patsopanibiannoksen jälkeen vakaassa tilassa mitattu C_{max} -mediaaniarvo oli noin 18 % ja $AUC_{(0-24)}$ -mediaaniarvo noin 15 % niistä vastaavista mediaaniarvoista, joita havaitaan kerran vuorokaudessa annetun 800 mg:n annoksen

jälkeen potilailla, joilla on normaali maksan toiminta. Vähäisemmästä altistumisesta ja rajoitetusta maksan kapasiteetista johtuen patsopanibia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (määritelmänä kokonaisbilirubiinin nousu > 3 x viitevälin yläraja riippumatta ALAT-arvosta (ks. kohta 4.2).

Taulukko 7 Patsopanibin farmakokineettisiä vakaan tilan mediaaniarvoja maksan vajaatoimintapotilailla

Ryhmä	Tutkittu annos	C _{max} (mikrog/ml)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mikrog x hr/ml)	Suosittelun annostus
Normaali maksan toiminta	800 mg kerran vuorokaudessa	52,0 (17,1–85,7)	888,2 (345,5–1482)	800 mg kerran vuorokaudessa
Lievä maksan vajaatoiminta	800 mg kerran vuorokaudessa	33,5 (11,3–104,2)	774,2 (214,7–2034,4)	800 mg kerran vuorokaudessa
Kohtalainen maksan vajaatoiminta	200 mg kerran vuorokaudessa	22,2 (4,2–32,9)	256,8 (65,7–487,7)	200 mg kerran vuorokaudessa
Vaikea maksan vajaatoiminta	200 mg kerran vuorokaudessa	9,4 (2,4–24,3)	130,6 (46,9–473,2)	Ei suositella

Pediatriset potilaat

Kun patsopanibia annettiin pediatrialle potilaille oraalisuspensionä annoksella 225 mg/m², farmakokineettiset parametrit (C_{max}, T_{max} ja AUC) olivat samankaltaisia kuin aiemmin ilmoitetut parametrit 800 mg patsopanibia saaneilla aikuispotilailla. Tuloksissa lasten ja aikuisten välillä ei todettu selvää eroa patsopanibin puhdistumassa suhteessa kehon pinta-alaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Patsopanibin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin hiirillä, rotilla, kaniineilla ja apinoilla. Jyrsijöille tehdyissä toistuvan annoksen tutkimuksissa eri kudoksiin (luustoon, hampaisiin, kynnenalustaan, lisääntymiselimiin, hematologisiin kudoksiin, munuaisiin ja haimaan) kohdistuvat vaikutukset näyttävät liittyvän farmakologiseen vaikutukseen eli VEGF-reseptorien estoon ja/tai VEGF:n signaalivälitysketjun toiminnan häiriintymiseen. Useimmat vaikutukset ilmenivät kliinistä altistusta pienemmillä altistustasoilla. Muita havaittuja vaikutuksia ovat painon lasku, ripuli ja/tai sairastavuus, jotka johtuivat joko lääkeaineen suurten paikallisten limakalvoaltistusten aiheuttamista paikallisista maha-suolikanavaan kohdistuvista vaikutuksista (apinat) tai lääkkeen farmakologisista vaikutuksista (jyrsijät). Proliferatiivisia maksavaurioita (eosinofiiliset fokukset ja adenooma) todettiin naarashiirillä, kun altistus oli 2,5-kertainen ihmisten altistukseen verrattuna AUC-arvon perusteella.

Juveniilitokisuustutkimuksissa, joissa rotille annettiin ennen vieroitusta patsopanibia 9 päivän iästä 14 päivän ikään, havaittiin kuolleisuutta ja elinten epänormaalia kasvua/maturaatiota munuaisissa, keuhkoissa, maksassa ja sydämessä annoksilla, jotka olivat noin 0,1-kertaisia aikuisten ihmisten kliiniseen altistukseen verrattuna AUC-arvon perusteella. Kun rotille annettiin vieroituksen jälkeen patsopanibia 21 päivän iästä 62 päivän ikään, toksikologiset löydökset olivat samanlaiset kuin aikuisilla rotilla altistusten ollessa verrannollisia. Lapsipotilailla on aikuisiin verrattuna lisääntynyt riski saada luihin ja hampaisiin kohdistuvia vaikutuksia, sillä näitä muutoksia, mukaan lukien kasvun hidastuminen (lyhyemmät raajat), hauraat luut ja muutokset hampaissa, oli havaittavissa juveniiliroissa annoksilla ≥ 10 mg/kg/vrk (vastaa noin 0,1–0,2-kertaista AUC-arvoon perustuvaa kliinistä altistumista aikuisilla ihmisillä) (ks. kohta 4.4).

Lisääntymiseen ja hedelmällisyyteen kohdistuvat ja teratogeeniset vaikutukset

Patsopanibin on osoitettu aiheuttavan alkioon kohdistuvia vaikutuksia ja sikiöpämuodostumia rotille ja kaniineille altistuksen ollessa yli 300 kertaa vähäisempää ihmisen altistukseen verrattuna (AUC-arvon perusteella). Vaikutuksia olivat naaraiden hedelmällisyyden heikkeneminen, implantaatiota edeltävien ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntyminen, varhaiset resorptiot,

alkiokuolleisuus, sikiöiden painon lasku ja kardiovaskulaariset epämuodostumat. Jyrsijöillä on todettu myös keltarauhasen pienenemistä, kystien lisääntymistä ja munasarjojen atrofiaa. Urosrottien fertilitteettitutkimuksessa ei havaittu paritteluun eikä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Sen sijaan todettiin kivesten ja lisäkivesten painon laskua ja siittiöiden tuotannon ja liikkuvuuden vähenemistä, sekä lisäkivesten ja kivesten siemennestemäärien vähenemistä altistuksen ollessa 0,3-kertainen ihmisen altistukseen verrattuna AUC-arvon perusteella.

Genotoksisuus

Genotoksisuustutkimuksissa (Amesin testissä, ihmisen perifeeristen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuustesteissä ja *in vivo* rotan mikrotumatestissä) patsopanibi ei aiheuttanut geenivaurioita. Patsopanibin valmistusprosessin synteettinen välituote, jota on pieniä määriä myös lopullisessa lääkeaineessa, ei ollut mutageeninen Amesin testissä, mutta se oli genotoksinen hiiren lymfoomatestissä ja *in vivo* hiiren mikrotumatestissä.

Karsinogeenisuus

Patsopanibilla tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin hiirillä maksan adenoomien ja rotilla pohjukaissuolen adenokarsinoomien määrän lisääntymistä. Jyrsijöille ominaiseen patogeneesiin ja mekanismiin perustuen näiden löydösten ei katsota viittaavaan lisääntyneeseen karsinogeenisuusriskiin patsopanibia saavilla potilailla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Pazopanib Glenmark 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni (E 1201)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli (E 1521)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Polysorbaatti 80 (E 433)

Pazopanib Glenmark 400 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Povidoni (E 1201)
Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E 464)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli (E 1521)
Polysorbaatti 80 (E 433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Pazopanib Glenmark 200 mg kalvopäällysteiset tabletit:

30, 90, monipakkauksessa 90 (kolme 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia kirkkaassa/läpinäkyvässä alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksessa.

30 x 1, 90 x 1, monipakkauksessa 90 x 1 (kolme 30 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia kirkkaassa/läpinäkyvässä yksittäispakatusta alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksessa.

Pazopanib Glenmark 400 mg kalvopäällysteiset tabletit:

30, 60, monipakkauksessa 60 (kaksi 30 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia kirkkaassa/läpinäkyvässä alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksessa.

30 x 1, 60 x 1, monipakkauksessa 60 x 1 (kaksi 30 x 1 tabletin pakkausta) kalvopäällysteistä tablettia kirkkaassa/läpinäkyvässä yksittäispakatusta alumiini-PVC/PE/PVDC-läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

200 mg: 42929

400 mg: 42930

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.08.2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.08.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdragerade tabletter
Pazopanib Glenmark 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 200 mg pazopanib (som hydroklorid).

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 400 mg pazopanib (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdragerade tabletter

Kapselformad, rosa, filmdragerad tablett märkt med "200" på en sida, med måtten cirka 14 mm x 6 mm.

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdragerade tabletter

Kapselformad, vit, filmdragerad tablett märkt med "400" på en sida, med måtten cirka 18 mm x 7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Njurcellscancer (RCC)

Pazopanib Glenmark är avsett som första linjens behandling av avancerad njurcellscancer (RCC) för vuxna och till patienter som tidigare erhållit cytokinbehandling för avancerad sjukdom.

Mjukdelssarkom (STS)

Pazopanib Glenmark är avsett för behandling av vuxna patienter med specifika undergrupper av avancerat mjukdelssarkom (STS) som tidigare erhållit kemoterapi för metastaserande sjukdom eller för vilka sjukdomen har progredierat inom 12 månader efter (neo) adjuvant behandling.

Effekt och säkerhet har endast fastställts för vissa histologiska undertyper av mjukdelssarkom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Pazopanib Glenmark ska endast inledas av läkare med erfarenhet av administrering av läkemedel mot cancer.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av pazopanib för behandling av RCC eller STS är 800 mg en gång dagligen.

Dosjustering

Dosjustering (minskning eller ökning) ska göras stegvis med 200 mg åt gången baserat på patientens tolerabilitet för att hantera biverkningar. Pazopanibdosen får inte överskrida 800 mg.

Pediatrik population

Pazopanib ska av säkerhetsskäl inte ges till barn under 2 år med hänsyn till organtillväxt och –mognad (se avsnitt 4.4 och 5.3).

Säkerhet och effekt för pazopanib för barn i åldern 2-18 år har ännu inte fastställts.

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Det finns begränsade uppgifter om användning av pazopanib till patienter i åldrarna 65 år och äldre. I RCC-studierna med pazopanib iaktogs totalt sett inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet vid pazopanibanvändning mellan patienter som var 65 år eller äldre och yngre patienter. Klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre patienter kan inte uteslutas.

Nedsatt njurfunktion

Det är inte sannolikt att nedsatt njurfunktion har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för pazopanib med hänsyn till den låga utsöndringen i njurarna av pazopanib och dess metaboliter (se avsnitt 5.2). Därför behövs ingen dosjustering hos patienter med kreatininclearance över 30 ml/min. Försiktighet tillråds hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min eftersom det inte finns någon erfarenhet av pazopanib hos denna patientpopulation.

Nedsatt leverfunktion

Doseringsrekommendationer till patienter med nedsatt leverfunktion baseras på farmakokinetiska studier på pazopanib hos patienter med varierande grad av leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Alla patienter bör kontrolleras avseende leverfunktionsnedsättning före och under behandling med pazopanib (se avsnitt 4.4). Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska ske med försiktighet och under noggrann övervakning av tolerabiliteten. Dosen 800 mg pazopanib en gång dagligen rekommenderas till patienter med lätta avvikelser i leverfunktionstester i serum (definierat som antingen normalt bilirubin- och förhöjda alaninaminotransferas-värden (ALAT) eller som en förhöjning av bilirubin (>35 % direkt) upp till 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde). En minskning av pazopanibdosen till 200 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (definierat som en förhöjning av bilirubin >1,5 till 3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 5.2).

Pazopanib rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin >3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde).

Se avsnitt 4.4 för leverövervakning och dosjustering för patienter med läkemedelsinducerad hepatotoxicitet.

Administreringssätt

Pazopanib Glenmark är för oral användning och ska tas utan mat, minst en timme före eller två timmar efter en måltid (se avsnitt 5.2). De filmdragerade tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten och får inte delas eller krossas (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Fall av leversvikt (även dödsfall) har rapporterats under behandling med pazopanib. Administrering av pazopanib till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion ska göras med försiktighet och under noggrann övervakning. Dosen 800 mg pazopanib en gång dagligen rekommenderas till patienter med lätta avvikelser i leverfunktionstester i serum (antingen som normala bilirubin- och förhöjda ALAT-värden eller som en förhöjning av bilirubin upp till 1,5 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde). En minskad pazopanibdosis till 200 mg en gång dagligen rekommenderas till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (förhöjning av bilirubin >1,5 till 3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Pazopanib rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin >3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 4.2 och 5.2). Exponeringen av en dos på 200 mg är hos dessa patienter kraftigt reducerad, om än mycket varierande, med värden som inte anses tillräckliga för att erhålla klinisk effekt.

I kliniska studier med pazopanib iaktogs ökning av aminotransferaser (ALAT, Aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin i serum (se avsnitt 4.8). I flertalet fall har isolerade ökning av ALAT och ASAT rapporterats utan samtidigt förhöjt alkaliskt fosfat eller bilirubin. Patienter äldre än 60 år kan ha en ökad risk att utveckla lätt (>3 gånger den övre gränsen för normalvärde) till kraftig (>8 gånger den övre gränsen för normalvärde) förhöjning av ALAT. Patienter som är bärare av HLA-B*57:01-allelen har också en ökad risk för pazopanib-associerad ALAT-förhöjning. Leverfunktionen ska följas hos alla personer som får pazopanib, oavsett genotyp eller ålder (se avsnitt 5.1).

Levertester i serum ska kontrolleras innan behandling med pazopanib inleds och vecka 3, 5, 7 och 9. Därefter ska kontroll ske vid månad 3 och vid månad 4 samt efter kliniskt behov. Regelbundna kontroller ska sedan fortsätta efter månad 4.

Se tabell 1 för dosjustering hos patienter med utgångsvärde av totalbilirubin ≤1,5 gånger övre gränsen för normalvärde och ASAT och ALAT ≤2 gånger övre gränsen för normalvärde:

Tabell 1 Dosjustering vid läkemedelsinducerad hepatotoxicitet

Levertestvärden	Dosjustering
Transaminashöjning 3-8 gånger övre gränsen för normalvärde	Fortsätt med pazopanib med veckovisa kontroller av leverfunktionen tills transaminasnivåerna återgår till grad 1 eller utgångsvärdet.
Transaminashöjning >8 gånger övre gränsen för normalvärde	Avbryt pazopanib tills transaminaserna återgår till grad 1 eller utgångsvärdet. Om den potentiella nyttan att återinsätta pazopanibbehandlingen anses överväga risken för hepatotoxicitet, återinsätt en reducerad dos av pazopanib om 400 mg dagligen och kontrollera serumlevertester varje vecka i 8 veckor. Om transaminashöjning på >3 gånger övre gränsen för normalvärdet efter återinsättning av pazopanib inträffar igen, bör pazopanib sättas ut permanent.
Transaminashöjning >3 gånger övre gränsen för normalvärde och samtidig bilirubinhöjning >2 gånger övre gränsen för normalvärde	Avbryt pazopanibbehandlingen permanent. Patienter bör monitoreras tills de återgår till grad 1 eller utgångsvärde. Pazopanib är en UGT1A1-hämmare. Mild, indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi kan förekomma hos patienter med Gilberts syndrom. Patienter med enbart en mild indirekt hyperbilirubinemi, känd eller misstänkt Gilberts syndrom, och höjning av ALAT >3 gånger övre gränsen för normalvärde bör hanteras enligt rekommendationerna för isolerade ALAT-höjningar.

Samtidig användning av pazopanib och simvastatin ökar risken för förhöjt ALAT (se avsnitt 4.5) och ska hanteras med försiktighet och under noggrann övervakning.

Hypertoni

I kliniska studier med pazopanib har fall av hypertoni inträffat, inklusive nyligen diagnostiserade symtomatiska episoder av förhöjt blodtryck (hypertensiv kris). Blodtryck ska vara välkontrollerat innan behandling med pazopanib inleds. Patienten ska övervakas för hypertoni tidigt efter

behandlingsstart (senast en vecka efter insättande av behandling med pazopanib) och vid upprepade tillfällen därefter för att säkerställa blodtryckskontroll. Förhöjt blodtryck (systoliskt blodtryck ≥ 150 mm Hg eller diastoliskt blodtryck ≥ 100 mm Hg) uppträdde tidigt under behandlingen (cirka 40 % av fallen uppträdde fram till dag 9 och cirka 90 % av fallen uppträdde under de första 18 veckorna). Blodtrycket ska övervakas och behandlas omedelbart med en kombination av blodtryckssänkande behandling och ändring av pazopanibdosen (behandlingsavbrott och återinsättning av en reducerad dos enligt klinisk bedömning) (se avsnitt 4.2 och 4.8). Pazopanib bör sättas ut om det finns bevis på hypertensiv kris eller om hypertoni är allvarlig och kvarstår trots blodtryckssänkande behandling och sänkning av pazopanibdosen.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)/reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS)

PRES/RPLS har rapporterats i samband med användning av pazopanib. PRES/RPLS kan uppvisas som huvudvärk, hypertoni, kramper, letargi, förvirring, blindhet och som andra visuella och neurologiska störningar och kan vara livshotande. Patienter som utvecklar PRES/RPLS bör avbryta behandlingen med pazopanib permanent.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

ILD, vilken kan vara dödlig, har rapporterats i samband med pazopanib (se avsnitt 4.8). Patienter ska övervakas för lungsymtom som tyder på ILD/pneumonit och pazopanib ska sättas ut hos patienter som utvecklar ILD eller lunginflammation.

Hjärt dysfunktion/hjärtsvikt

Hänsyn ska tas till pazopanibs risker och nyttoeffekter före start av behandling på patienter med redan existerande hjärt dysfunktion. Pazopanibs säkerhet och farmakokinetik för patienter med måttlig till svår hjärtsvikt eller för patienter med lägre vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) än normalt har inte undersökts.

I kliniska studier med pazopanib har händelser av hjärt dysfunktion såsom kronisk hjärtsvikt och minskad LVEF inträffat (se avsnitt 4.8). I en randomiserad studie som jämförde pazopanib och sunitinib i RCC (VEG108844), mättes LVEF på studiepatienterna vid utgångsläget och vid uppföljning. Myokardiell dysfunktion inträffade hos 13 % (47/362) av studiepatienterna i pazopanibgruppen jämfört med 11 % (42/369) av studiepatienterna i sunitinibgruppen. Kronisk hjärtsvikt observerades hos 0,5 % av studiepatienterna i varje behandlingsgrupp. Kronisk hjärtsvikt har rapporterats för 3 av 240 studiepatienter (1 %) i fas III- studien VEG110727-STS. Minskad LVEF-funktion upptäcktes vid mätning efter utgångsläget och vid uppföljning för 11 % (15/140) i pazopanibgruppen jämfört med 3 % (1/39) i placebogruppen.

Riskfaktorer

I fas III-studien av STS fick 13 av de 15 patienterna i pazopanibarmen samtidig hypertoni, vilket kan ha förvärrat hjärt dysfunktionen för riskpatienter på grund av ökad sk. after-load på hjärtat. 99 % av patienterna (243/246) som deltog i fas III-studien av STS, inklusive de 15 patienterna, fick antracyclin. Tidigare antracyclinbehandling kan vara en riskfaktor för hjärt dysfunktion.

Utfall

Av den 15 patienterna återhämtade sig 4 (inom 5 % jämfört med utgångsläget) och 5 blev partiellt bättre (inom normalområdet men >5 % under utgångsläget); 1 patient återhämtade sig inte och för övriga 5 patienter fanns inga uppföljningsdata tillgängliga.

Behandling

Behandlingsavbrott av pazopanib och/eller dosminskning ska kombineras med hypertoni behandling (om detta inträffar, se varningsavsnittet ovan om hypertoni) för patienter med väsentligt minskad LVEF-funktion enligt klinisk bedömning.

Patienterna ska övervakas noggrant för kliniska tecken eller symtom på kronisk hjärtsvikt. Kontroll av LVEF-värdet rekommenderas vid utgångsläget och därefter vid upprepade tillfällen hos patienter med risk för hjärt dysfunktion.

QT-förlängning och torsade de pointes

I kliniska studier med pazopanib har händelser med QT-förlängning och torsade de pointes förekommit (se avsnitt 4.8). Pazopanib bör användas med försiktighet till patienter med tidigare QT-förlängning, patienter som tar antiarytmika eller andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet och patienter med relevant redan befintlig hjärtsjukdom. När pazopanib används rekommenderas elektrokardiogram och kontroll av att elektrolytprover (t ex kalcium, magnesium, kalium) ligger inom normalområdet, vid behandlingsstart och regelbundet därefter.

Aterotrombotiska händelser

I kliniska studier med pazopanib iaktogs myokardinfarkt, myokardischemi, ischemisk stroke och transitorisk ischemisk attack (se avsnitt 4.8). Fatale händelser har observerats. Pazopanib bör användas med försiktighet till patienter som har förhöjd risk för trombotiska händelser eller som har en anamnes med trombotiska händelser. Pazopanib har inte studerats hos patienter som har haft en händelse de senaste 6 månaderna. Ett behandlingsbeslut bör fattas mot bakgrund av en bedömning av fördelarna/riskerna för den enskilda patienten.

Venösa tromboemboliska händelser

I kliniska studier med pazopanib har venösa tromboemboliska händelser, inklusive ventrombos och dödlig lungemboli, inträffat. Under observationen i både RCC- och STS-studien var frekvensen högre i STS-populationen (5 %) än i RCC-populationen (2 %).

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

TMA har rapporterats i kliniska studier med pazopanib som monoterapi, i kombination med bevacizumab och i kombination med topotekan (se avsnitt 4.8). Patienter som utvecklar TMA ska avbryta behandlingen med pazopanib permanent. En tillbakagång av effekterna av TMA har observerats efter att behandlingen avbrutits. Pazopanib är inte indicerat för användning i kombination med andra medel.

Blödningar

I kliniska studier med pazopanib har blödningar rapporterats (se avsnitt 4.8). Fatale blödningshändelser har förekommit. Pazopanib har inte studerats hos patienter som tidigare haft hemoptys, cerebral eller kliniskt signifikant gastrointestinal (GI) blödning under de föregående 6 månaderna. Pazopanib ska användas med försiktighet till patienter med signifikant blödningsrisk.

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan pazopanib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysmer.

Gastrointestinala perforationer och fistlar

I kliniska studier med pazopanib har händelser med GI-perforation eller fistel förekommit (se avsnitt 4.8). Fatale perforationshändelser har förekommit. Pazopanib ska användas med försiktighet till patienter med risk för GI-perforation eller fistel.

Sårläkning

Det har inte utförts några formella studier avseende pazopanibs effekt på sårläkning. Eftersom VEGF-hämmare (vascular endothelial growth factor) kan försämra sårläkning bör behandling med pazopanib stoppas minst 7 dagar före planerad kirurgi. Beslutet att återuppta behandlingen med pazopanib efter kirurgi ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårläkning. Pazopanib ska sättas ut hos patienter med sprickbildning i såret.

Hypotyreos

I kliniska studier med pazopanib har händelser med hypotyreos förekommit (se avsnitt 4.8). Laboratoriebestämning av sköldkörtelfunktionen vid utgångsläget rekommenderas och patienter med hypotyreos bör behandlas enligt vanlig medicinsk praxis innan behandling med pazopanib påbörjas. Alla patienter bör iaktas noga med avseende på tecken och symtom på sköldkörteldysfunktion under

behandling med pazopanib.

Laboratoriekontroller av sköldkörtelfunktionen ska utföras regelbundet och hanteras enligt vanlig medicinsk praxis.

Proteinuri

I kliniska studier med pazopanib har proteinuri rapporterats. Urinanalys vid utgångsläget och regelbundet under behandlingen rekommenderas och patienterna bör övervakas med avseende på förvärrad proteinuri. Pazopanib ska sättas ut om patienten utvecklar nefrotiskt syndrom.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Förekomsten av TLS, inklusive dödlig TLS, har associerats med användningen av pazopanib (se avsnitt 4.8). Patienter med ökad risk för TLS är de med snabbt växande tumörer, en hög tumörbörda, nedsatt njurfunktion eller uttorkning. Förebyggande åtgärder, såsom behandling av höga urinsyranivåer och intravenös hydrering, ska övervägas innan pazopanib initieras. Patienter i riskzonen ska övervakas noggrant och behandlas som kliniskt indicerat.

Pneumothorax

I kliniska studier av pazopanib på avancerat mjukdelssarkom har händelser av pneumothorax inträffat (se avsnitt 4.8). Patienter som står på behandling med pazopanib ska observeras noggrant för tecken och symptom på pneumothorax.

Pediatrik population

Eftersom pazopanibs verkningsmekanism kan ha en kraftig påverkan på organtillväxten och -mognaden för gnagare i det tidiga postnatale utvecklingsskedet (se avsnitt 5.3) ska pazopanib inte ges till barn under 2 år.

Infektioner

Fall av allvarliga infektioner (med eller utan neutropeni), i vissa fall med dödlig utgång, har rapporterats.

Kombination med andra systemiska cancerbehandlingar

Kliniska studier med pazopanib i kombination med ett antal andra cancerbehandlingar (inkluderande till exempel pemetrexed, lapatinib eller pembrolizumab) avslutades i förtid p.g.a. risk för ökad toxicitet och/eller mortalitet, och en säker och effektiv kombinationsdos har därför inte kunnat fastställas för dessa regimer.

Graviditet

Prekliniska djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Om pazopanib används under graviditet eller om patienten blir gravid under tiden pazopanib används, ska den potentiella risken för fostret förklaras för patienten. Kvinnor i fertil ålder ska rådas att undvika graviditet under behandlingen med pazopanib (se avsnitt 4.6).

Interaktioner

Samtidig behandling med kraftiga hämmare av CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) eller BCRP (breast cancer resistance protein) bör undvikas på grund av risken för ökad exponering för pazopanib (se avsnitt 4.5). Vid val av samtidigt använda läkemedel bör alternativ utan eller med minimal risk att hämma CYP3A4, P-gp eller BCRP övervägas.

Samtidig behandling med inducerare av CYP3A4 ska undvikas på grund av risken för minskad exponering för pazopanib (se avsnitt 4.5).

Fall av hyperglykemi har iakttagits vid samtidig behandling med ketokonazol.

Samtidig administrering av pazopanib och UGT1A1-substrat (uridindifosfat glukuronosyl-transferas) (t ex irinotekan) ska ske med försiktighet, eftersom pazopanib är en hämmare av UGT1A1 (se avsnitt 4.5).

Grapefruktjuice ska undvikas under behandling med pazopanib (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på pazopanib

In vitro-studier tyder på att den oxidativa metabolismen av pazopanib i humana levermikrosomer medieras primärt av CYP3A4 med mindre bidrag från CYP1A2 och CYP2C8. Hämmare och inducerare av CYP3A4 kan därför ändra metabolismen av pazopanib.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-hämmare

Pazopanib är ett substrat för CYP3A4, P-gp och BCRP.

Samtidig administrering av pazopanib (400 mg en gång dagligen) och den kraftiga CYP3A4- och P-gp-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen) 5 dagar i följd resulterade i en ökning av de genomsnittliga värdena för $AUC_{(0-24)}$ och C_{max} med 66 % respektive 45 % jämfört med om enbart pazopanib administrerats (400 mg en gång dagligen under 7 dagar). Jämförelser mellan farmakokinetiska parametrar för pazopanibs C_{max} (medelvärdesintervall 27,5 till 58,1 mikrog/ml) och $AUC_{(0-24)}$ (medelvärdesintervall 48,7 till 1040 mikrog*h/ml) efter administrering av enbart 800 mg pazopanib samt efter administrering av pazopanib 400 mg plus ketokonazol 400 mg (medelvärde för C_{max} 59,2 mikrog/ml, medelvärde för $AUC_{(0-24)}$ 1300 mikrog*h/ml) visade att, i närvaro av en stark CYP3A4- och P-gp-hämmare kommer en sänkning av dosen till 400 mg pazopanib en gång dagligen hos majoriteten av patienterna resultera i en systemisk exponering liknande den som observerades efter administrering av 800 mg pazopanib en gång dagligen. Vissa patienter kan dock ha en systemisk exponering av pazopanib som är större än vad som observerats efter administrering av enbart 800 mg pazopanib.

Samtidig administrering av pazopanib och andra kraftiga hämmare av CYP3A4-familjen (t ex itrakonazol, klaritromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromycin, vorikonazol) kan öka koncentrationerna av pazopanib. Grapefruktjuice innehåller en hämmare av CYP3A4 och kan även öka pazopanibkoncentrationerna i plasma.

Administrering av 1 500 mg lapatinib (ett substrat för och en svag hämmare av CYP3A4 och P-gp samt en potent hämmare av BCRP) tillsammans med 800 mg pazopanib resulterade i en ökning på omkring 50 % till 60 % av genomsnittligt $AUC_{(0-24)}$ och C_{max} för pazopanib jämfört med administrering av enbart 800 mg pazopanib. Hämmning av P-gp och/eller BCRP genom lapatinib bidrog sannolikt till den ökade exponeringen för pazopanib.

Samtidig administrering av pazopanib och en CYP3A4-, P-gp- och BCRP-hämmare, t ex lapatinib, resulterar i en ökning av pazopanibkoncentrationerna i plasma. Samtidig administrering med potenta P-gp- eller BCRP-hämmare kan även ändra exponeringen och distributionen av pazopanib, bland annat distributionen i det centrala nervsystemet (CNS).

Samtidig administrering av pazopanib och en kraftig CYP3A4-hämmare ska undvikas (se avsnitt 4.4). Om det inte finns något medicinskt godtagbart alternativ till en kraftig CYP3A4-hämmare ska pazopanibdosen sänkas till 400 mg dagligen under den tid som läkemedlen tas. I dessa fall ska stor uppmärksamhet fästas på biverkningar och ytterligare dossänkning kan övervägas om eventuella läkemedelsrelaterade biverkningar uppvisas.

En kombination med kraftiga P-gp- eller BCRP-hämmare ska undvikas eller också bör ett läkemedelsalternativ utan eller med minimal risk att hämma P-gp eller BCRP väljas.

CYP3A4-, P-gp-, BCRP-inducerare

CYP3A4-inducerare som t ex rifampin kan minska pazopanibkoncentrationerna i plasma. Samtidig

administrering av pazopanib och potenta P-gp- eller BCRP-inducerare kan ändra exponeringen och distributionen av pazopanib, bland annat distributionen i det centrala nervsystemet (CNS). Vid val av samtidigt använda läkemedel bör alternativ utan eller med minimal enzym- eller transportörinduktionspotential väljas.

Effekter av pazopanib på andra läkemedel

In vitro-studier med humana levermikrosomer visade att pazopanib hämmade CYP-enzymerna 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 2E1. Möjlig induktion av human CYP3A4 påvisades i en human-PXR-analys *in vitro*. Kliniska läkemedelsstudier med pazopanib 800 mg en gång dagligen har visat att pazopanib inte har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för koffein (CYP1A2 testsubstrat), warfarin (CYP2C9 testsubstrat) eller omeprazol (CYP2C19 testsubstrat) hos cancerpatienter. Pazopanib resulterade i en ökning på omkring 30 % av medelvärdet för AUC och C_{max} för midazolam (CYP3A4 testsubstrat) och ökningsgrad på 33 % till 64 % av förhållandet mellan dextrometorfan- och dextrofankoncentrationerna i urinen efter oral administrering av dextrometorfan (CYP2D6 testsubstrat). Samtidig administrering av pazopanib 800 mg en gång dagligen och paklitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 och CYP2C8 substrat) en gång i veckan resulterade i en genomsnittlig ökning på 26 % och 31 % av AUC respektive C_{max} för paklitaxel.

Baserat på *in vitro* IC₅₀- och *in vivo* plasma C_{max} -värden kan pazopanibmetaboliterna GSK1268992 och GSK1268997 bidra till den hämmande nettoeffekten av pazopanib gentemot BCRP. Vidare kan det inte uteslutas att BCRP och P-gp hämmas av pazopanib i mag-tarmkanalen. Försiktighet ska iaktas när pazopanib administreras samtidigt med andra orala BCRP- och P-gp-substrat.

In vitro hämmade pazopanib human organisk anjonisk transportpolypeptid (OATP1B1). Det kan inte uteslutas att pazopanib påverkar farmakokinetiken för OATP1B1-substrat (t ex, se "Effekt vid samtidig användning av pazopanib och simvastatin" nedan).

Pazopanib är en hämmare av enzymet uridindifosfat glukuronosyl-transferas 1A1 (UGT1A1) *in vitro*. Den aktiva metaboliten till irinotekan, SN-38, är ett substrat till OATP1B1 och UGT1A1. Samtidig administrering av pazopanib 400 mg en gång dagligen med cetuximab 250 mg/m² och irinotekan 150 mg/m² resulterade i en ca 20 % ökning av den systemiska exponeringen för SN-38. Pazopanib kan ha en större inverkan på disponeringen av SN-38 hos personer med UGT1A1*28-polymorfism jämfört med patienter med vildtyp-allelen. UGT1A1-genotypen var dock inte alltid prediktiv för effekten av pazopanib på disponeringen av SN-38. Försiktighet bör iaktas när pazopanib administreras samtidigt med substrat till UGT1A1.

Effekt vid samtidig användning av pazopanib och simvastatin

Samtidig användning av pazopanib och simvastatin ökar incidensen av förhöjt ALAT. Resultat från en metaanalys där sammanställda data från kliniska studier med pazopanib använts visade att ett ALAT >3 gånger den övre gränsen för normalvärdet hade rapporterats hos 126/895 (14 %) av patienterna som inte använde statiner jämfört med 11/41 (27 %) av patienterna som samtidigt använde simvastatin (p=0,038). Om en patient som får samtidig behandling med simvastatin utvecklar förhöjt ALAT, följ riktlinjer för pazopanibdoserering och avbryt simvastatinbehandlingen (se avsnitt 4.4). Dessutom ska samtidig användning av pazopanib och andra statiner ske med försiktighet eftersom det finns otillräckligt med data tillgängligt för att kunna utvärdera deras påverkan på ALAT-värden. Det kan inte uteslutas att pazopanib kommer att påverka farmakokinetiken hos andra statiner (t ex atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin).

Effekten av mat på pazopanib

Administrering av pazopanib tillsammans med en måltid med högt eller lågt fettinnehåll resulterar i omkring två gånger så hög AUC och C_{max} . Pazopanib ska därför administreras minst 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.

Läkemedel som höjer gastriskt pH

Samtidig administrering av pazopanib med esomeprazol minskar biotillgängligheten av pazopanib med cirka 40 % (AUC och C_{max}) och samtidig administrering av pazopanib med läkemedel som ökar magsäckens pH ska undvikas. Om samtidig användning av en proton-pump inhibitor (PPI) är

medicinskt nödvändigt, rekommenderas att dosen av pazopanib tas utan mat en gång dagligen på kvällen tillsammans med PPI. Om samtidig administrering av en H2-receptorantagonist är medicinskt nödvändig, bör pazopanib tas utan mat i minst 2 timmar före eller minst 10 timmar efter en dos av en H2-receptorantagonist. Pazopanib ska ges minst 1 timme före eller 2 timmar efter administrering av kortverkande antacida. Rekommendationerna för hur protonpumpshämmare och H2-receptorantagonister ges samtidigt baseras på fysiologiska faktorer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet/Preventivmedel hos män och kvinnor

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av pazopanib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Pazopanib ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med pazopanib. Om pazopanib används under graviditet eller om patienten blir gravid under tiden pazopanib används, ska den potentiella risken för fostret förklaras för patienten.

Kvinnor i fertil ålder ska tillrådas att använda ett tillförlitligt preventivmedel under behandlingen och minst 2 veckor efter den sista dosen av pazopanib samt undvika graviditet under behandlingen med pazopanib.

Manliga patienter (även de som genomgått vasektomi) ska använda kondom vid samlag under behandling med pazopanib och minst 2 veckor efter den sista dosen av pazopanib, för att undvika risk för läkemedelsexponering till gravid eller fertil kvinnlig partner.

Amning

Säker användning av pazopanib under amning har inte fastställts. Det är inte känt om pazopanib utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga uppgifter om utsöndring av pazopanib i mjölk hos djur. Det kan inte uteslutas att det finns en risk för det ammade barnet. Amning ska avbrytas före behandling med pazopanib.

Fertilitet

Djurstudier tyder på att manlig och kvinnlig fertilitet kan påverkas av behandling med pazopanib (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pazopanib Glenmark har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Någon menlig effekt på sådana aktiviteter kan inte förutses med hänsyn till pazopanibs farmakologi. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för pazopanib ska betänkas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver bedömningsförmåga, motorisk eller kognitiv förmåga. Patienter ska undvika att framföra fordon eller använda maskiner om de känner sig yra, trötta eller svaga.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Poolade data från den pivotala RCC-studien (VEG105192, n=290), förlängningsstudien (VEG107769, n=71), den stödande fas II-studien (VEG102616, n=225) och den randomiserade, öppna, parallellgrupperade fas III non-inferiority-studien (VEG108844, n=557) utvärderades vid den totala utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet för pazopanib (total n=1149) hos patienter med RCC (se avsnitt 5.1).

Poolade data från den pivotala STS-studien (VEG110727, n=369) och den stödande fas II-studien (VEG20002, n=142) bedömdes vid den slutliga utvärderingen av säkerhet och tolerabilitet för pazopanib (total säkerhetspopulation n=382) för patienter med STS (se avsnitt 5.1).

De viktigaste allvarliga biverkningarna som identifierats i RCC- eller STS-studien var transitorisk ischemisk attack, ischemisk stroke, myokardischemi, myokardiell och cerebral infarkt, hjärtdysfunktion, gastrointestinal perforation och fistel, QT-förlängning, torsades de pointes samt pulmonell, gastrointestinal och cerebral blödning. Dessa biverkningar rapporterades hos <1 % av de behandlade patienterna. Andra viktiga och allvarliga biverkningar som identifierats i STS-studierna omfattade venösa tromboemboliska händelser, vänsterkammardysfunktion och pneumothorax.

Dödsfall som ansågs möjligen relaterade till pazopanib omfattade gastrointestinal blödning, pulmonell blödning/hemoptys, onormal leverfunktion, tarmperforation och ischemisk stroke.

De vanligaste biverkningarna (som upplevdes av minst 10 % av patienterna) i någon grad i RCC- och STS-studierna omfattade: diarré, ändrad hårfärg, hypopigmentering av huden, exfoliativa utslag, hypertoni, illamående, huvudvärk, trötthet, anorexi, kräkning, dysgeusi, stomatit, viktnedgång, värk, förhöjt alaninaminotransferas och förhöjt aspartataminotransferas.

Biverkningar, alla grader, som rapporterats för RCC- och STS-patienter eller under perioden efter marknadsintroduktion redovisas nedan enligt MedDRA-organsystemklass, frekvens och svårighetsgrad. Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Kategorierna har tilldelats baserat på absoluta frekvenser i data från kliniska studier. Data efter marknadsintroduktion angående säkerhet och tolererbarhet från samtliga kliniska studier och från spontana rapporter har också utvärderats. Inom varje organsystemklass presenteras biverkningar med samma frekvens efter fallande svårighetsgrad.

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 2 Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i RCC-studier (n=1149) eller under perioden efter marknadsintroduktion

Organsystemklass	Frekvens (alla grader)	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Infektioner (med eller utan neutropeni)†	not known	not known	not known
	Mindre vanliga	Gingival infektion	1 (<1%)	0	0
		Infektiös peritonit	1 (<1%)	0	0
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Tumörsmärta	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Trombocytopeni	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropeni	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leukopeni	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Mindre vanliga	Polycytemi	6 (0,03%)	1	0
	Sällsynta	Trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopen purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom)†	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Endokrina systemet	Vanliga	Hypotyreos	83 (7%)	1 (<1%)	0
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Vanliga	Hypofosfatemi	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Dehydrering	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Mindre vanliga	Hypomagnesemi	10 (<1%)	0	0

	Ingen känd frekvens	Tumörlyssyndrom*	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia	30 (3%)	0	0
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Dysgeusi ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Huvudvärk	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Vanliga	Yrsel	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Letargi	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Parestesi	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Perifer sensorisk neuropati	17 (1%)	0	0
	Mindre vanliga	Hypestesi	8 (<1%)	0	0
		Transitorisk ischemisk attack	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolens	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Cerebrovaskulär sjukdom	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Sällsynta	Ischemisk stroke	2 (<1%)	0	1 (<1%)
		Posterior reversible encefalopati/ reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom †	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
	Ögon	Vanliga	Dimsyn	19 (2%)	1 (<1%)
Mindre vanliga		Näthinneavlossning †	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Näthinneruptur †	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Missfärgade ögonfransar	4 (<1%)	0	0
Hjärtat	Mindre vanliga	Bradykardi	6 (<1%)	0	0
		Myokardinfarkt	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Hjärt dysfunktion †	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Myokardis kemi	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni	473 (41%)	115 (10%)	<1%
	Vanliga	Värmevallningar	16 (1%)	0	0
		Venös tromboembolisk händelse ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Rodnad	12 (1%)	0	0
	Mindre vanliga	Hypertensiv kris	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Blödning	1 (<1%)	0	0
Sällsynta	Aneurysms and artery dissections†	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Dysfoni	48 (4%)	0	0
		Dyspné	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Hemoptys	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Mindre vanliga	Rinorré	8 (<1%)	0	0
		Pulmonell blödning	2 (<1%)	0	0
		Pneumothorax	1 (<1%)	0	0
Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit †	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Illamående	386 (34%)	14 (1%)	0
		Kräkning	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Buksmärt ^a	139 (12%)	15 (1%)	0

	Vanliga	Stomatit	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dyspepsi	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulens	43 (4%)	0	0
		Utspänd buk	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Munsår	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Muntorrhet	27 (2%)	0	0
	Mindre vanliga	Pankreatit	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Rektal blödning	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hematochezi	6 (<1%)	0	0
		Gastrointestinal blödning	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Melena	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Frekventa tarmtömningar	3 (<1%)	0	0
		Anal blödning	2 (<1%)	0	0
		Perforation av grovtarmen	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Blödning i munnen	2 (<1%)	0	0
		Övre gastrointestinal blödning	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Enterokutan fistel	1 (<1%)	0	0
		Hematemes	1 (<1%)	0	0
		Hemorroidal blödning	1 (<1%)	0	0
		Perforation av ileum	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Esofageal blödning	1 (<1%)	0	0		
Retropitoneal blödning	1 (<1%)	0	0		
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Onormal leverfunktion	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hepatotoxicitet	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Mindre vanliga	Gulsot	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Läkemedelsinducerad leverskada	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Leversvikt†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ändrad hårfärg	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Palmplantar erytrodysestesi	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopeci	130 (11%)	0	0
		Utslag	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Vanliga	Hypopigmentering av huden	52 (5%)	0	0
		Torr hud	50 (4%)	0	0
		Klåda	29 (3%)	0	0
		Erytem	25 (2%)	0	0
		Depigmentering av huden	20 (2%)	0	0
		Hyperhidros	17 (1%)	0	0
	Mindre vanliga	Nagelsjukdomar	11 (<1%)	0	0
		Hudexfoliering	10 (<1%)	0	0
		Ljuskänslighetsreaktion	7 (<1%)	0	0
		Erytematöst utslag	6 (<1%)	0	0
		Hudsjukdom	5 (<1%)	0	0
		Makulärt utslag	4 (<1%)	0	0
		Kliande utslag	3 (<1%)	0	0
		Vesikulärt utslag	3 (<1%)	0	0
		Generaliserad klåda	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Generaliserat utslag	2 (<1%)	0	0
Papulöst utslag		2 (<1%)	0	0	
Plantart erytem		1 (<1%)	0	0	
Hudsår†		ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	
Vanliga		Artralgi	48 (4%)	8 (<1%)	0

Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	35 (3%)	2 (<1%)	0
		Muskelryckningar	25 (2%)	0	0
	Mindre vanliga	Muskuloskeletal smärta	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Proteinuri	135 (12%)	32 (3%)	0
	Mindre vanliga	Blödning i urinvägarna	1 (<1%)	0	0
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Menorragi	3 (<1%)	0	0
		Vaginal blödning	3 (<1%)	0	0
		Metrorragi	1 (<1%)	0	0
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Vanliga	Slemhinneinflammation	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asteni	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Ödem ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
		Bröstmärta	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Mindre vanliga	Köldfrossa	4 (<1%)	0	0
Slemhinnerubbningar		1 (<1%)	0	0	
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Förhöjt aspartataminotransferas	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Vanliga	Viktminskning	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Förhöjt blodbilirubin	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Förhöjt blodkreatinin	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Förhöjt lipas	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Sänkt värde för vita blodkroppar ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
		Förhöjt tyreoidestimulerande hormon i blodet	36 (3%)	0	0
		Förhöjt blodamylas	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Förhöjt gammaglutamyltransferas	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Förhöjt blodtryck	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Förhöjt blodurea	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Onormalt leverfunktionstest	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
		Sänkt blodglukos	7 (<1%)	0	1 (<1%)
		Förlängt QT i elektrokardiogram	7 (<1%)	2 (<1%)	0
		Förhöjt transaminas	7 (<1%)	1 (<1%)	0
		Onormalt tyreoidafunktionstest	3 (<1%)	0	0
		Förhöjt diastoliskt blodtryck	2 (<1%)	0	0
			Förhöjt systoliskt blodtryck	1 (<1%)	0

† Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterade perioden efter att produkten introducerats på marknaden (spontana fallrapporter och allvarliga biverkningar från alla kliniska studier på pazopanib).

* Behandlingsrelaterad biverkan som enbart rapporterats under perioden efter marknadsgodkännande. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

Följande biverkningar har kombinerats:

^a Buksmärta, smärta i övre buken och smärta i nedre buken

^b Ödem, perifert ödem, ögonödem, lokaliserat ödem och ansiktsödem

^c Dysgeusi, ageusi och hypogeusi

^d Sänkt värde för vita blodkroppar, sänkt värde för neutrofiler och sänkt värde för leukocyter

^e Aptitförlust och anorexi

^f Hjärt dysfunktion, vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och restriktiv kardiomyopati

^g Venös tromboembolisk händelse, djup ventrombos, pulmonär emboli och trombos

Neutropeni, trombocytopeni och palmoplantar erythrodysestesi observerades mer frekvent hos personer med östasiatisk härkomst.

Tabell 3 Behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterats i STS-studier eller under perioden efter marknads godkännande (n=382)

Organsystemklass	Frekvens (alla grader)	Biverkningar	Alla grader n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
Infektioner och infestationer	Vanliga	Tandköttinfektion	4 (1%)	0	0
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket vanliga	Tumörmärta	121 (32%)	32 (8%)	0
Blood and lymphatic system disorders^f	Mycket vanliga	Leukopeni	106 (44%)	3 (1%)	0
		Trombocytopeni	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropeni	79 (33%)	10 (4%)	0
	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati (inklusive trombotisk trombocytopenisk purpura och hemolytiskt uremiskt syndrom)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Endokrina systemet	Vanliga	Hypotyreos	18 (5%)	0	0
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hyperalbuminemi ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Vanliga	Dehydrering	4 (1%)	2 (1%)	0
	Mindre vanliga	Hypomagnesemi	1 (<1%)	0	0
	Ingen känd frekvens	Tumörlyssyndrom [*]	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni	5 (1%)	1 (<1%)	0
Nervous system disorders	Very common	Dysgeusi ^c	79 (21%)	0	0
		Huvudvärk	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Vanliga	Perifer sensorisk neuropati	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Yrsel	15 (4%)	0	0
	Mindre vanliga	Somnolens	3 (<1%)	0	0
		Parestesi	1 (<1%)	0	0
		Cerebral infarkt	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Ögon	Vanliga	Dimsyn	15 (4%)	0	0
Hjärtat	Vanliga	Hjärdysfunktion ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Vänsterkammardysfunktion	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradykardi	4 (1%)	0	0
	Mindre vanliga	Myokardinfarkt	1 (<1%)	0	0
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni	152 (40%)	26 (7%)	0

	Vanliga	Venösa tromboemboliska händelser ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)
		Värmevallning	12 (3%)	0	0
		Rodnad	4 (1%)	0	0
	Mindre vanliga	Blödning	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Sällsynta	Aneurysmer och arteriella dissektioner	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Dysfoni	20 (5%)	0	0
		Dyspné	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Hosta	12 (3%)	0	0
		Pneumothorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Hicka	4 (1%)	0	0
		Pulmonell blödning	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Mindre vanliga	Orofaryngeal smärta	3 (<1%)	0	0
		Bronkialblödning	2 (<1%)	0	0
		Rinnoré	1 (<1%)	0	0
		Hemoptys	1 (<1%)	0	0
	Sällsynta	Interstitiell lungsjukdom, pneumonit †	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
	Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré	174 (46%)	17 (4%)
Illamående			167 (44%)	8 (2%)	0
Kräkningar			96 (25%)	7 (2%)	0
Buksmärta ^a			55 (14%)	4 (1%)	0
Stomatit			41 (11%)	1 (<1%)	0
Vanliga		Utspänd buk	16 (4%)	2 (1%)	0
		Muntorrhet	14 (4%)	0	0
		Dyspepsi	12 (3%)	0	0
		Blödning i munnen	5 (1%)	0	0
		Flatulens	5 (1%)	0	0
		Anal blödning	4 (1%)	0	0
Mindre vanliga		Gastrointestinal blödning	2 (<1%)	0	0
		Rektal blödning	2 (<1%)	0	0
		Enterokutan fistel	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Gastrisk blödning	1 (<1%)	0	0
		Melena	2 (<1%)	0	0
		Esophageal blödning	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Peritonit	1 (<1%)	0	0
		Retroperitoneal blödning	1 (<1%)	0	0
		Övre gastrointestinalblödning	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Perforation av ileum	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormal leverfunktion	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Ingen känd frekvens	Leversvikt *	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens	ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Ändrad hårfärg	93 (24%)	0	0
		Hypopigmentering av huden	80 (21%)	0	0

		Exfoliativa utslag	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Vanliga	Alopeci	30 (8%)	0	0
		Hudproblem ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Torr hud	21 (5%)	0	0
		Hyperhydros	18 (5%)	0	0
		Nagelproblem	13 (3%)	0	0
		Pruritus	11 (3%)	0	0
		Erytem	4 (1%)	0	0
	Mindre vanliga	Hudsår	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Utslag	1 (<1%)	0	0
		Papulöst utslag	1 (<1%)	0	0
		Överkänslighetsreaktion	1 (<1%)	0	0
		Palmplantar erytrodysestesi	2 (<1%)	0	0
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskuloskeletala värk	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Myalgi	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Muskelkramper	8 (2%)	0	0
	Mindre vanliga	Artralgi	2 (<1%)	0	0
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Proteinuri	2 (<1%)	0	0
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	Mindre vanliga	Vaginal blödning	3 (<1%)	0	0
		Menorragi	1 (<1%)	0	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet 178	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Vanliga	Ödem ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Bröstmärta	12 (3%)	4 (1%)	0
		Köldfrossa	10 (3%)	0	0
	Mindre vanliga	Slemhinneinflammation ^c	1 (<1%)	0	0
		Asteni	1 (<1%)	0	0
Undersökningar^h	Mycket vanliga	Viktninskning	86 (23%)	5 (1%)	0
	Vanliga	Onormala värden för öron-, näs- och halsundersökning ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Förhöjt alaninaminotransferas	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Onormalt blodkolesterol	6 (2%)	0	0
		Förhöjt aspartataminotransferas	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Förhöjt gammaglutamyltransferas	4 (1%)	0	3 (<1%)
		Förhöjt blodbilirubin	2 (<1%)	0	0
		Aspartataminotransferas	2 (<1%)	0	2 (<1%)
	Mindre vanliga	Alaninaminotransferas	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Minskat antal trombocyter	1 (<1%)	0	1 (<1%)

		Förlängt QT I elektrokardiogra m	2 (<1%)	1 (<1%)	0
<p>† Behandlingsrelaterade biverkningar som har rapporterats efter marknads godkännande (spontanrapporter och allvarliga biverkningar från samtliga kliniska studier med pazopanib).</p> <p>* Behandlingsrelaterad biverkan som enbart rapporterats under perioden efter marknads godkännande. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data. Följande biverkningar har kombinerats:</p> <p>^a Buksmärta, smärta i övre buken och gastrointestinal smärta</p> <p>^b Ödem, perifert ödem och ögonlocksödem</p> <p>^c Majoriteten av dessa fall var palmoplantar erytrodysestesi</p> <p>^d Venösa tromboemboliska händelser – omfattar djup ventrombos, lungemboli och trombosbiverkningar</p> <p>^e Majoriteten av dessa fall beskriver mukosit</p> <p>^f Frekvensen baseras på tabeller över laborativvärden från VEG110727 (N=240). Dessa rapporterades mindre frekvent som biverkningar av provarna än vad som framgår av tabellerna över laborativvärdena.</p> <p>^g Händelser av hjärtdysfunktion – omfattar vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och restriktiv kardiomyopati.</p> <p>^h Frekvensen baseras på biverkningar som rapporterats av provarna. Onormala laborativvärden rapporterades mindre frekvent som biverkningar av provarna än vad som framgår av tabellerna över laborativvärdena.</p>					

Neutropeni, trombocytopeni och palmoplantar erytrodysestesi observerades mer frekvent hos personer med östasiatisk härkomst.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen hos pediatrika patienter liknade den som rapporterades med pazopanib hos vuxna i de godkända indikationerna baserat på data från 44 pediatrika patienter från fas I studien ADVL0815 och 57 pediatrika patienter från fas II studien PZP034X2203 (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Pazopanibdoser upp till 2 000 mg har utvärderats i kliniska studier. Fatigue grad 3 (dosbegränsande toxicitet) och hypertoni grad 3 observerades hos 1 av 3 patienter som fick 2000 mg respektive 1000 mg dagligen.

Det finns ingen specifik antidot för överdosering med pazopanib och behandling av överdosering ska ges i form av allmänna stödåtgärder.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ntineoplastiska medel, proteinkinashämmare, övriga proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX03

Verkningsmekanism

Pazopanib är en peroralt administrerad, potent tyrosinkinashämmare (TKI) av VEGFR-1, -2 och -3 (vascular endothelial growth factor receptors), PDGFR-alfa och -beta (platelet-derived growth factor) samt stamcellsfasorreceptor (c-KIT) med IC₅₀-värden på 10, 30, 47, 71, 84 respektive 74 nM. I prekliniska experiment hämmade pazopanib dosberoende ligandinducerad autofosforylering av VEGFR-2-, c-Kit- och PDGFR-betareceptorer i celler. *In vivo* hämmade pazopanib VEGF-inducerad VEGFR-2-fosforylering i muslunga, angiogenes i olika djurmodeller och tillväxt av flera humana tumörxenograft i möss.

Farmakodynamisk effekt

I en farmakogenetisk meta-analys av 31 kliniska studier med pazopanib, som monoterapi eller i kombination med andra läkemedel, förekom ALAT-förhöjningar >5 gånger den övre gränsen för normalvärde (NCI CTC grad 3) hos 19 % av patienterna som var bärare av HLA-B*57:01-allelen jämfört med 10 % hos icke-bärare. I patientunderlaget var 133/2235 (6 %) bärare av HLA-B*57:01-allelen (se avsnitt 4.4).

Klinisk effekt och säkerhet

Njurcellscancer (RCC)

Säkerheten och effekten av pazopanib vid RCC utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie. Patienter (n=435) med lokalt avancerad och/eller metastaserande RCC randomiserades till att erhålla pazopanib 800 mg en gång dagligen eller placebo. Studiens primära effektmått var att utvärdera och jämföra de två behandlingsgrupperna för progressionsfri överlevnad (PFS) och sekundärt effektmått var total överlevnad (OS). Övriga mål var att utvärdera den totala svarsfrekvensen och svardurationen.

Av de totalt 435 patienterna i studien var 233 behandlingsnaiva och 202 patienter var andralinjens patienter som erhållit en tidigare IL-2- eller INF- α -baserad terapi. Funktionsstatus (performance status, ECOG) var likartad i pazopanib- och placebogruppen (ECOG 0: 42 % jämfört med 41 %, ECOG 1: 58 % jämfört med 59 %). Majoriteten av patienterna hade antingen gynnsamma (39 %) eller intermediära (54 %) prognosfaktorer enligt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzer. Samtliga patienter hade klarcellig histologi eller övervägande klarcellig histologi. Hos omkring hälften av alla patienter var tre eller flera organ drabbade av sjukdomen och de flesta patienterna hade metastaser i lungan (74 %) och/eller lymfkörtlarna (54 %) vid inklusion i studien.

En liknande andel patienter i varje grupp var behandlingsnaiva och förbehandlade med cytokiner (53 % och 47 % i pazopanibgruppen, 54 % och 46 % i placebogruppen). I den undergrupp som förbehandlats med cytokiner hade majoriteten (75 %) erhållit interferonbaserad behandling.

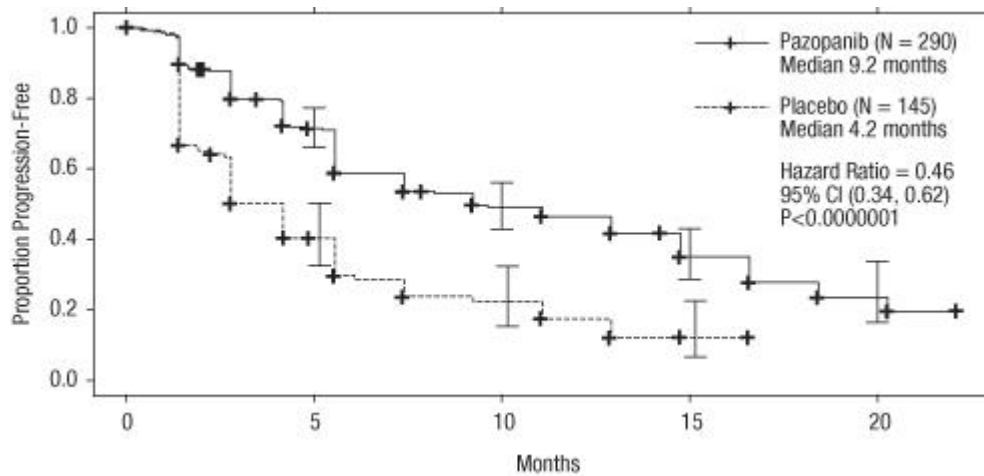
Ungefär samma andel patienter i varje grupp hade tidigare genomgått nefrektomi (89 % och 88 % i pazopanib- respektive placebogruppen) och/eller tidigare strålbehandlats (22 % och 15 % i pazopanibrespektive placebogruppen).

Analysen av primärt effektmått, PFS, baseras på bedömning av sjukdomen genom oberoende radiologisk granskning av hela studiepopulationen (behandlingsnaiva och förbehandlade med cytokiner).

Tabell 4 Resultat för total effekt på RCC vid oberoende granskning (VEG105192)

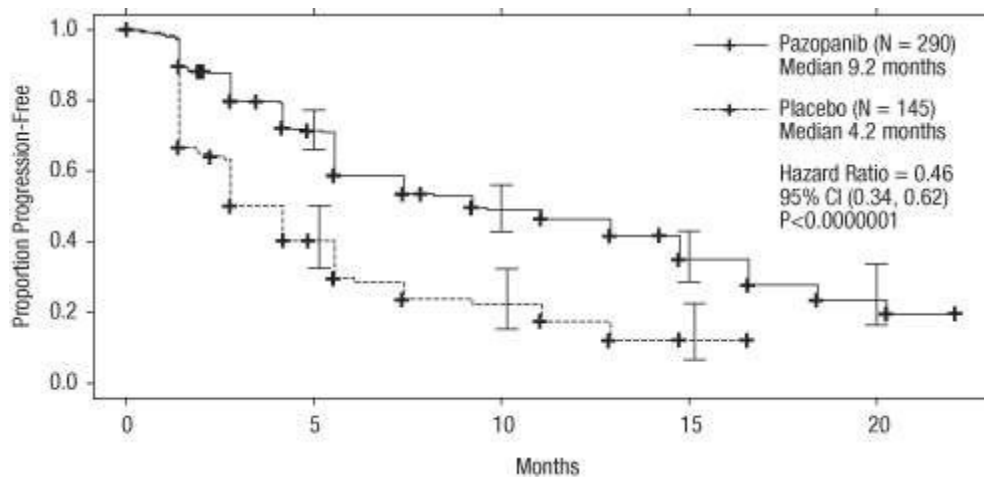
Effektmått/studiepopulation	pazopanib	placebo	HR (95% CI)	p-värde (ensidigt)
PFS				
Total * ITT median (månader)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Responshäns % (95% CI)	N = 290 30 (25,1, 35,6)	N = 145 3 (0,5, 6,4)	–	<0,001
HR=riskkvot; ITT=intent-to-treat; PFS=progressionsfri överlevnad; * - behandlingsnaiva populationer och populationer som förbehandlats med cytokiner.				

Figur 1 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende radiologisk granskning för den totala populationen (behandlingsnaiv population och population som förbehandlats med cytokiner) (VEG105192)



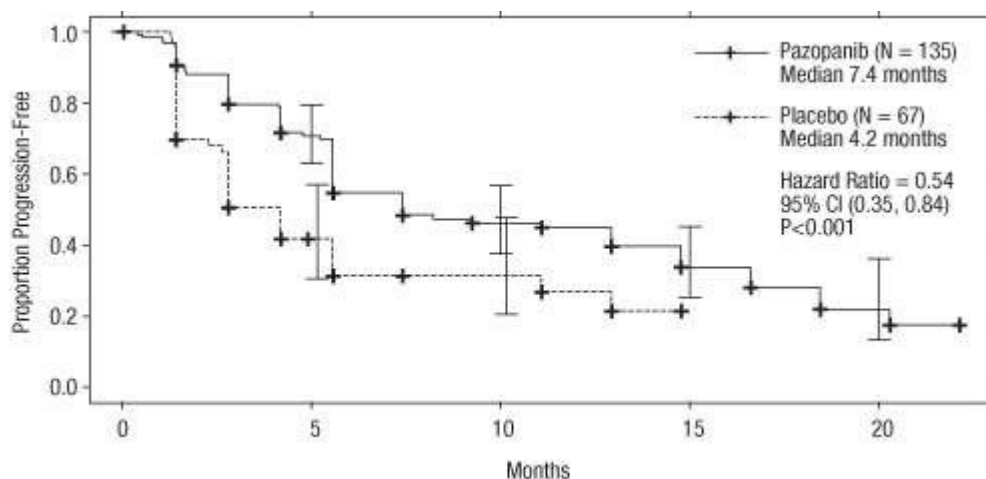
X-axel: månader, y-axel: andel progressionsfri överlevnad, pazopanib — (n=290) median 9,2 månader; placebo - - - (n=145) median 4,2 månader; riskkvot (hazard ratio)=0,46; 95 % CI (0,34; 0,62); P <0,0000001.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende radiologisk granskning för den behandlingsnaiva populationen (VEG105192)



X-axel: månader, y-axel: andel progressionsfri överlevnad, pazopanib — (n=155) median 11,1 månader; placebo - - - (n=78) median 2,8 månader; riskkvot=0,40; 95 % CI (0,27; 0,60); P <0,0000001.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende radiologisk granskning för populationen som förbehandlats med cytokiner (VEG105192)



X-axel: månader, y-axel: andel progressionsfri överlevnad, pazopanib — (n=135) median 7,4 månader; placebo - - - - (n=67) median 4,2 månader; riskkvot=0,54; 95 % CI (0,35; 0,84), P < 0,001.

För patienter som svarade på behandlingen var mediantiden till svar 11,9 veckor och medianturationen av svaret 58,7 veckor enligt oberoende granskning (VEG105192).

Medianen för total överlevnadsdata (OS,) för de i protokollet specificerade finala överlevnadsanalyserna var 22,9 månader och 20,5 månader [HR=0,91 (95 % CI: 0,71; 1,16; p=0,224)] för patienter randomiserade till pazopanib- respektive placebogrupperna. Resultaten för total överlevnad är föremål för eventuell påverkan då 54 % av patienterna i placebogrupperna även fick pazopanib i studiens förlängningsfas som följde efter sjukdomsprogression. Sextiosex procent av placebopatienterna fick behandling efter studien jämfört med 30 % av pazopanib-patienterna.

Inga statistiska skillnader iaktogs mellan behandlingsgrupperna avseende livskvalitet enligt EORTC QLQ-C30 och EuroQoL EQ-5D.

I en fas 2-studie med 225 patienter med lokalt recidiverande eller metastaserande RCC med klarcellig histologi var den objektiva responsfrekvensen 35 % och medianturationen av svaret 68 veckor enligt oberoende granskning. PFS var i median 11,9 månader.

Säkerheten, effektiviteten och livskvaliteten av pazopanib jämfört med sunitinib har utvärderats i en randomiserad, öppen, parallellgrupperad fas III non-inferiority-studie (VEG108844).

I VEG108844 randomiserades patienter (n=1100) med lokalt avancerad och/eller metastatisk RCC vilka tidigare inte erhållit systemisk terapi, att få antingen pazopanib 800 mg en gång dagligen fortlöpande eller sunitinib 50 mg en gång dagligen i 6-veckorsdoseringscykler med 4 veckors behandling följt av 2 veckor utan behandling.

Det primära målet med studien vara att utvärdera och jämföra PFS hos patienter som behandlats med pazopanib med de som behandlats med sunitinib. Demografiska karakteristika var liknande mellan behandlingsgrupperna. Sjukdomskaraktistika vid initial diagnos och vid screening balanserades mellan behandlingsgrupperna där majoriteten av patienterna hade ren cellhistologi och sjukdom i stadie 4.

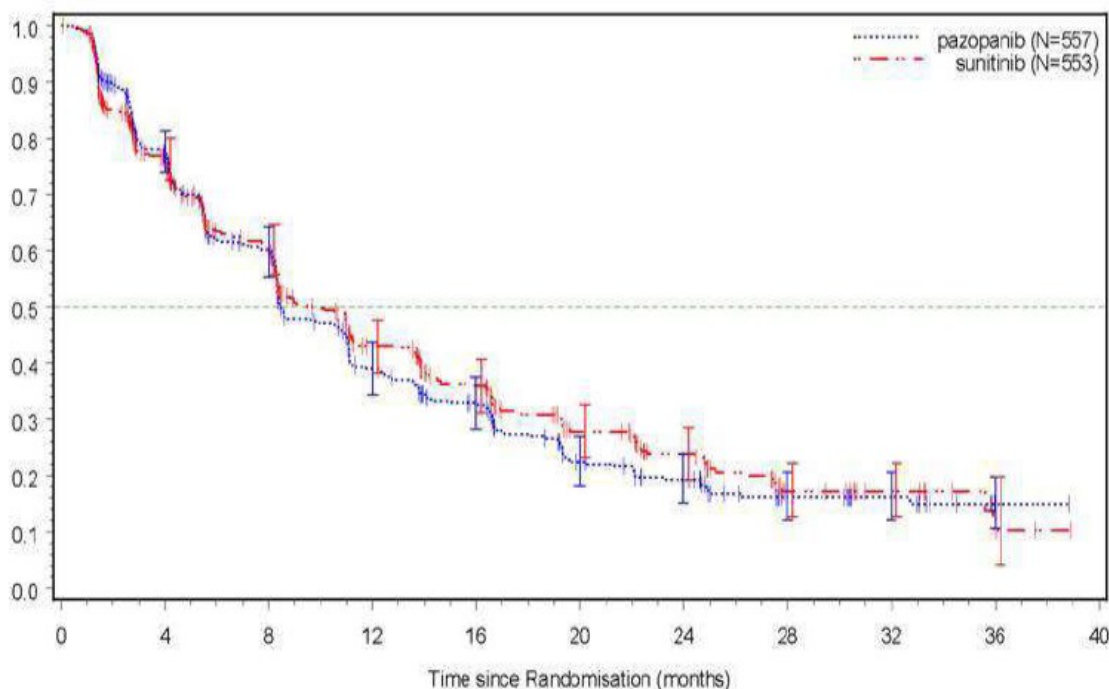
VEG108844 uppnådde primärt effektmått av PFS och demonstrerade att pazopanib var non-inferior eftersom den övre gränsen av 95 % konfidensintervall för riskkvoten var lägre än den i protokollet specificerade gränsen för riskkvoten på 1, 25. Resultat för total effekt summeras i tabell 5.

Tabell 5 Resultat för total effekt (VEG108844)

Effektmått	pazopanib N = 557	sunitinib N = 553	HR (95% CI)

PFS			
Total			
median (månader)	8,4	9,5	1,047
(95% CI)	(8,3; 10,9)	(8,3; 11,0)	(0,898, 1,220)
Total överlevnad			
median (månader)	28,3	29,1	0,915 ^a
(95% CI)	(26,0, 35,5)	(25,4, 33,1)	(0,786, 1,065)
HR=riskkvot; PFS=progressionsfri överlevnada; p-värde = 0,245 (2-sidigt).			

Figur 4 Kaplan-Meier-kurva avseende progressionsfri överlevnad baserad på oberoende granskning av totalpopulationen (VEG10884)



Subgruppsanalyser av PFS utfördes avseende 20 demografiska och prognostiska faktorer. Konfidensintervallen på 95 % för samtliga subgrupper inkluderar en riskkvot på 1. I de tre minsta av de 20 subgrupperna överstiger den beräknade punkten för riskkvoten 1,25; t.ex. hos personer utan tidigare nefrektomi (n=186, HR=1,403, 95 % CI (0,955; 2,061)), baslinje LDH>1,5 gånger den övre gränsen för normalvärde (n=68, HR=1,72, 95 % CI (0,943; 3,139)) och MSKCC: dålig prognos (n=119, HR=1,472, 95 % CI (0,937; 2,313)).

Mjukdelssarkom (STS)

Pazopanibs effekt och säkerhet för STS utvärderades i en pivotal, fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie (VEG110727). Totalt 369 patienter med avancerat mjukdelssarkom randomiserades till att få pazopanib 800 mg en gång dagligen eller placebo. Observeras bör att endast patienter med specifika histologiska undergrupper av mjukdelssarkom tilläts delta i studien. Därför kan pazopanibs effekt och säkerhet endast betraktas som fastställd för dessa undergrupper och behandlingen med pazopanib bör ges restriktivt till sådana patienter.

Följande tumörtyper var selekterade i studien:

Fibroblastiska (fibrosarkom hos vuxna, myxofibrosarkom, skleroserande epiteloitt fibrosarkom, maligna solitära fibrösa tumörer), s.k. fibrohistiocytära (pleomorft malignt fibröst histiocytom [MFH], jättecells-MFH, inflammatoriska MFH), leiomyosarkom, maligna glomustumörer, skelettmuskulatur (pleomorft och alveolärt rabdomyosarkom), vaskulära (epiteloitt hemangioendoteliom, angiosarkom), oklar differentiering (synoviala, epiteloidea, alveolära, klarcelliga, desmoplastiska små rundcelliga, sarkom, extrarenala rabdoidea, magligt mesenkymom, PECOM, kärlderiverade tumörer), maligna perifera nervskidetumörer, icke-differentierade mjukdelssarkom utan annan specificering (NOS) och

övriga typer av sarkom (inte listade som icke-valbara).

Följande tumörtyper var inte selekterade:

Adipocytiskt sarkom (alla undergrupper, alla rbdomyosarkom som inte var alveolära eller pleomorfa, kondrosarkom, osteosarkom, Ewingtumörer/primitiva neuroektodermala tumörer (PNET), GIST, dermatofibrosarkoma protuberans inflammatoriskt myofibroblastiskt sarkom, malignt mesoteliom och blandade mesodermala tumörer i uterus).

Observeras bör att patienter med adipocytiskt sarkom exkluderades från den pivotala fas III-studien, eftersom den aktivitet (PFS vid vecka 12) som observerades för pazopanib i en preliminär fas II-studie (VEG20002) för adipocytiskt sarkom inte uppnådde den nödvändiga effekten för att tillåta ytterligare kliniska tester.

Andra selektionskriterier i VEG110727-studien var: histologisk diagnos av malignt mjukdelssarkom av hög eller intermediär grad och sjukdomsprogression inom 6 månaders behandling för metastaserande sjukdom eller återfall inom 12 månader efter (neo)-/adjuvant behandling.

Av patienterna hade 99 % (98 %) tidigare fått doxorubicin, 70 % hade tidigare fått ifosfamid och 65 % hade fått minst tre eller fler kemoterapeutika före inklusion i studien.

Patienterna var stratifierade enligt WHO:s kliniska funktionsstatus (WHO PS) (0 eller 1) vid utgångsläget och antalet tidigare genomgångna systemiska behandlingar för avancerad sjukdom (0 eller 1 jämfört med 2+). I varje behandlingsgrupp var det ett något större antal patienter i 2+-linjerna för tidigare systemisk behandling av avancerad sjukdom (58 % respektive 55 % för placebo och pazopanibgrupperna) jämfört med 0- eller 1-linjerna för tidigare systemisk behandling (42 % respektive 45 % för placebo och pazopanibgrupperna). Mediandurationen vid uppföljning av patienterna (definierat som datum för randomisering till sista kontakten eller dödsfall) var likartad för båda behandlingsgrupperna (9,36 månader för placebo [mellan 0,69 och 23,0 månader] och 10,04 månader för pazopanib [mellan 0,2 och 24,3 månader]).

Primärt effektmått i studien var progressionsfri överlevnad (PFS enligt bedömning vid oberoende radiologisk granskning); sekundära effektmått var total överlevnad (OS), total responsfrekvens och responsduration.

Tabell 6 Resultat för total effekt på STS vid oberoende bedömning (VEG110727)

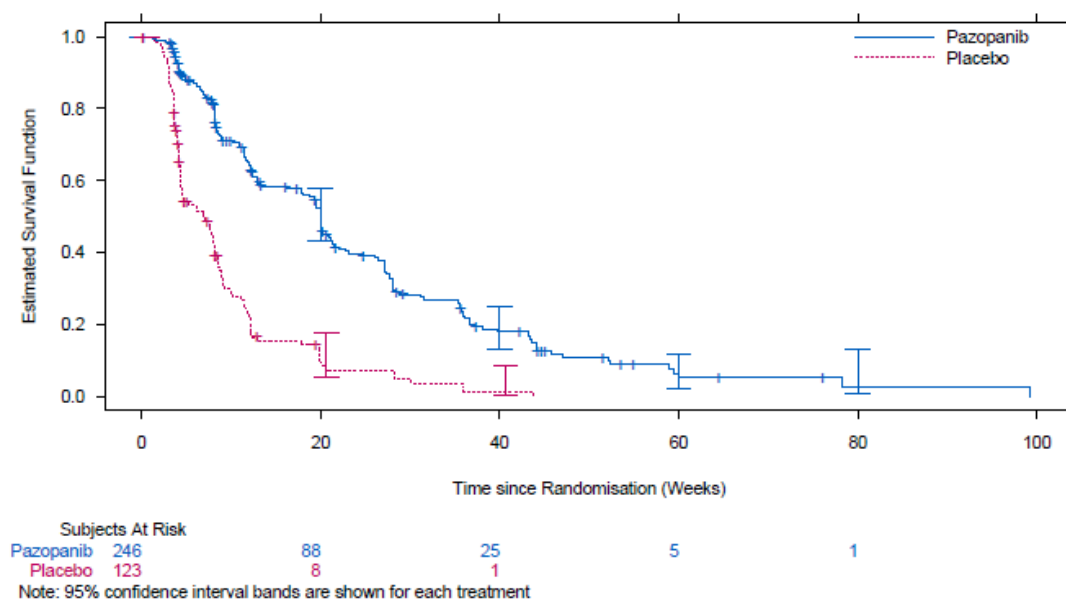
Effektmått/studiepopulation	pazopanib	placebo	HR (95% CI)	p-värde (dubbelsidigt)
PFS				
Total ITT median (veckor)	N = 246 20,0	N = 123 7,0	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Leiomyosarkom median (veckor)	N = 109 20,1	N = 49 8,1	0,37 (0,23, 0,60) 0,43 (0,19, 0,98)	<0,001
Synoviala sarkom inkl. undergrupper median (veckor)	N = 25 17,9	N = 13 4,1	0,39 (0,25, 0,60)	0,005
‘Övriga STS’ inkl. Undergrupper median (veckor)	N = 112 20,1	N = 61 4,3		<0,001
OS				
Total ITT median (veckor)	N = 246 12,6	N = 123 10,7	0,87 (0,67, 1,12) 0,84 (0,56, 1,26)	0,256
Leiomyosarkom* median (veckor)	N = 109 16,7	N = 49 14,1	1,62 (0,79, 3,33)	0,363

Synoviala sarkom inkl. undergrupper* median (veckor)	N = 25 8,7	N = 13 21,6	0,84 (0,59, 1,21)	0,115
'Övriga STS' inkl. undergrupper* median (veckor)	N = 112 10,3	N = 61 9,5		0,325
Responshänsyn (CR+PR) % (95% CI) Responsduration median (veckor) (95% CI)	4 (2,3, 7,9) 38,9 (16,7, 40,0)	0 (0,0, 3,0)		

HR=riskkvot; ITT=intent-to-treat; PFS=progressionsfri överlevnad; CR=komplett respons; PR=partiell respons; OS=total överlevnad
 * Den totala överlevnaden för respektive histologiska undergrupper av mjukdelssarkom (leiomyosarkom, synoviala sarkom och 'Övriga' STS) bör tolkas med försiktighet på grund av det lilla antalet patienter och de vida konfidensintervallen.

En liknande förbättring för PFS baserat på prövarens bedömning observerades i pazopanibgruppen jämfört med placebogruppen (i den totala ITT-populationen HR: 0,39; 95 % CI, 0,30 till 0,52, p<0,001).

Figur 5 Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad för STS enligt oberoende bedömning för totalpopulationen (VEG110727)



Ingen väsentlig skillnad sågs för OS mellan de två behandlingsgrupperna vid den slutliga OS-analysen som utfördes när 76 % (280/369) av händelserna hade inträffat (HR 0,87, 95 % CI 0,67; 1,12, p=0,256).

Pediatrik population

En fas I studie (ADVL0815) av pazopanib utfördes hos 44 pediatrika patienter med olika recidiverande eller refraktära solida tumörer. Det primära effektmåttet var att undersöka den maximalt tolererade dosen (MTD), säkerhetsprofilen och de farmakokinetiska egenskaperna av pazopanib hos barn. Mediandurationen av exponering i studien var 3 månader (1-23 månader).

En fas II studie (PZP034X2203) av pazopanib utfördes hos 57 pediatrika patienter med refraktära solida tumörer inklusive raddomyosarkom (N=12), icke-raddomyosarkom mjukdelssarkom (N=11),

Ewingsarkom/pNET (N=10), osteosarkom (N=10), neuroblastom (N=8) och hepatoblastom (N=6). Studien var en monoterapi, icke-kontrollerad, öppen studie för att bestämma den terapeutiska aktiviteten av pazopanib hos barn och ungdomar i åldern 1 till <18 år. Pazopanib administrerades dagligen som en tablett vid en dos om 450 mg/m²/dos eller som oral suspension vid 225 mg/m²/dos. Den maximala tillåtna dagliga dosen var 800 mg för tablettens och 400 mg för den orala suspensionen. Mediandurationen av exponering var 1,8 månader (1 dag-29 månader).

Resultaten av denna studie visade ingen meningsfull antitumöraktivitet i respektive pediatrik population. Pazopanib rekommenderas därför inte för behandling av dessa tumörer i den pediatrika populationen (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller pazopanib för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av njur- och njurbäckenskarinom (exklusive nefroblastom, nefroblastomat, klarcellssarkom, mesoblastiskt nefrom, medullärt njurkarinom och rabdoid njurtumör) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av en singeldos pazopanib på 800 mg till patienter med solida tumörer erhöles maximal plasmakoncentration (C_{max}) på cirka 19 ± 13 mikrog/ml efter en mediantid på 3,5 timmar (intervall 1,0-11,9 timmar) och ett $AUC_{0-\infty}$ på cirka 650 ± 500 mikrog.h/ml. Daglig dosering leder till en 1,23- till 4-faldig ökning av AUC_{0-T} .

Det fanns ingen konsekvent ökning av AUC eller C_{max} vid pazopanibdoser över 800 mg.

Systemisk exponering för pazopanib ökade vid administrering tillsammans med mat. Administrering av pazopanib tillsammans med en måltid med högt eller lågt fettinnehåll resulterar i omkring två gångers ökning av AUC och C_{max} . Pazopanib ska därför administreras minst två timmar efter mat eller minst en timme före mat (se avsnitt 4.2).

Administrering av en krossad pazopanibtablett på 400 mg ökade $AUC_{(0-72)}$ med 46 % och C_{max} med ungefär 2 gånger samt minskade t_{max} med omkring 2 timmar jämfört med administrering av den hela tablettens. Dessa resultat tyder på att biotillgängligheten och hastigheten för oral absorption av pazopanib ökar efter administrering av en krossad tablett i förhållande till administrering av en hel tablett (se avsnitt 4.2).

Distribution

Bindningen av pazopanib till humant plasmaprotein *in vivo* översteg 99 % utan något koncentrationsberoende över intervallet 10–100 mikrog/ml. *In vitro*-studier tyder på att pazopanib är ett substrat för P-gp och BCRP.

Metabolism

Resultat från *in vitro*-studier visade att metabolismen av pazopanib främst sker via CYP3A4 med mindre bidrag från CYP1A2 och CYP2C8. De fyra huvudsakliga pazopanibmetaboliterna svarar endast för 6 % av exponeringen i plasma. En av dessa metaboliter hämmar proliferationen av VEGFstimulerade humana umbilikalvensendotelceller med en liknande potens som pazopanib, de övriga är 10 till 20 gånger mindre aktiva. Aktiviteten hos pazopanib är därför huvudsakligen beroende av moderläkemedlets exponering.

Eliminering

Pazopanib elimineras långsamt med en genomsnittlig halveringstid på 30,9 timmar efter

administrering av den rekommenderade dosen på 800 mg. Eliminering sker framförallt via feces och eliminering via njurarna svarar för <4 % av den tillförda dosen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Resultaten tyder på att mindre än 4 % av en peroralt administrerad pazopanibdos utsöndras i urinen som pazopanib och metaboliter. Resultat från populationsfarmakokinetisk modellering (data från personer med CLCR-utgångsvärden som varierade mellan 30,8 ml/min och 150 ml/min) tydde på att det är osannolikt att nedsatt njurfunktion har någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för pazopanib. Ingen dosjustering krävs hos patienter med kreatininclearance över 30 ml/min. Försiktighet tillråds hos patienter med kreatininclearance under 30 ml/min eftersom det inte finns någon erfarenhet av pazopanib hos denna patientpopulation (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Lätt nedsatt

Medianvärdet för steady-state pazopanib C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ hos patienter med lätt avvikande levervärden (definierat som antingen normala bilirubin- och förhöjda ALAT-värden eller som en förhöjning av bilirubin upp till 1,5 gånger övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) efter administrering av 800 mg en gång dagligen liknar medianvärdet för patienter med normal leverfunktion (se tabell 7). 800 mg pazopanib en gång dagligen är rekommenderad dos till patienter med lätta avvikelser i leverfunktionstester i serum (se avsnitt 4.2).

Måttligt nedsatt

Den maximalt tolererbara dosen (MTD) pazopanib hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (definierad som en förhöjning av bilirubin >1,5 till 3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) var 200 mg en gång dagligen. Medianvärdet för steady-state C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ efter administrering av 200 mg pazopanib en gång dagligen var hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion ungefär 44 % respektive 39 % av motsvarande medianvärden efter administrering av 800 mg en gång dagligen hos patienter med normal leverfunktion (se tabell 7).

Baserat på säkerhets- och tolerabilitetsdata bör doseringen av pazopanib minskas till 200 mg en gång dagligen till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Kraftigt nedsatt

Medianvärdena för steady-state C_{max} och $AUC_{(0-24)}$ efter administrering av 200 mg pazopanib en gång dagligen var hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ungefär 18 % respektive 15 % av motsvarande medianvärden efter administrering av 800 mg en gång dagligen hos patienter med normal leverfunktion. Baserat på den minskade exponeringen och begränsad leverreserv rekommenderas pazopanib inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (definierat som totalt bilirubin >3 gånger den övre gränsen för normalvärde oavsett ALAT-värde) (se avsnitt 4.2).

Tabell 7 Medianvärden för pazopanibs farmakokinetik, vid steady state, uppmätt hos personer med nedsatt leverfunktion

Grupp	Studerad dos	C_{max} (mikrog/ml)	AUC (0-24) (mikrog x h/ml)	Rekommenderad dos
Normal leverfunktion	800 mg en gång dagligen	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg en gång dagligen
Lätt nedsatt leverfunktion	800 mg en gång dagligen	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg en gång dagligen
Måttligt nedsatt leverfunktion	200 mg en gång dagligen	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg en gång dagligen
Kraftigt nedsatt leverfunktion	200 mg en gång dagligen	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	Ej rekommenderat

Pediatrik population

Efter administrering av pazopanib 225 mg/m² (som oral suspension) till pediatrika patienter var de farmakokinetiska parametrarna (C_{max} , T_{max} och AUC) liknande de som tidigare rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med 800 mg pazopanib. Resultaten indikerade ingen markant skillnad i clearance av pazopanib, normaliserad efter kroppsytta, mellan barn och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för pazopanib bedömdes hos möss, råttor, kaniner och apor. I studier med upprepad dos till gnagare tycks effekterna i en mängd olika vävnader (ben, tänder, nagelbädd, reproduktionsorgan, hematologiska vävnader, njure och pankreas) ha samband med farmakologin för VEGFR-hämning och/eller hämning av VEGF-signalerings vägar, varvid de flesta effekterna uppstår på plasmaexponeringsnivåer som ligger under dem som observeras på kliniken. Andra iakttagna effekter omfattar viktminskning, diarré och/eller morbiditet som var antingen sekundär till lokala gastrointestinala effekter orsakade av hög lokal slemhinneexponering för läkemedlet (apor) eller farmakologiska effekter (gnagare). Proliferativa leverlesioner (eosinofila foci och adenom) sågs hos honmöss vid exponering 2,5 gånger human exponering baserat på AUC.

I studier av tidig toxicitet, när pazopanib gavs från dag 9 post partum till dag 14 post partum till råttor innan avvänjning, inträffade dödsfall och onormal organtillväxt/mognad i njurar, lungor, lever och hjärta vid en dos som var cirka 0,1 gånger högre än klinisk exponering, baserat på AUC för vuxna patienter. När råttor efter avvänjning fick doser från dag 21 post partum till dag 62 post partum var de toxikologiska fynden likartade dem för vuxna råttor vid jämförbara exponeringar. Barnpatienter har en ökad risk för ben- och tandeffekter jämfört med vuxna, eftersom dessa förändringar, inklusive hämning av tillväxten (förkortade extremiteter), skört skelett och remodelering av tänderna sågs hos juvenila råttor vid en dos om ≥ 10 mg/kg/dag (vilket är cirka 0,1–0,2 gånger högre än klinisk exponering, baserat på AUC för vuxna patienter) (se avsnitt 4.4).

Reproduktionseffekt, fertilitetseffekt och teratogen effekt

Pazopanib har visat sig vara embryotoxiskt och teratogent när det administrerats till råttor och kaniner vid exponeringar som var mer än 300-faldigt lägre än human exponering (baserat på AUC). Effekterna omfattade minskad fertilitet hos honor, pre- och postimplantationsavstötningar, tidiga resorptioner, embryoletalitet, minskad fostervikt och kardiovaskulär missbildning. Minskad förekomst av corpora lutea, ökad förekomst av cystor och ovarieatrofi har även noterats hos gnagare. I en fertilitetsstudie på hanråttor sågs ingen effekt på parning eller fertilitet, men minskad testikel- och bitestikelvikt noterades med minskad spermproduktionshastighet, spermamotilitet och spermakoncentrationer i bitestiklar och testiklar som iaktogs vid exponeringar på 0,3 gånger human exponering baserat på AUC.

Genotoxicitet

Pazopanib orsakade inte genetisk skada enligt testning med genotoxicitetsanalyser (Ames test, human perifer lymfocyt-kromosom aberrationstest och *in vivo* mikronukleustest på råttor). En syntetisk intermediärform av pazopanib, som bildas vid tillverkningen och som även finns i den slutliga läkemedelssubstansen i låga mängder, var inte mutagen i Ames test men genotoxisk i muslymfomtest och *in vivo* mikronukleustest på mus.

Karcinogenicitet

I tvååriga karcinogenicitetsstudier med pazopanib noterades ett ökat antal leveradenom hos möss respektive duodenala adenokarcinom hos råttor. Utifrån den specifika patogenesen och mekanismen hos gnagare, anses inte resultaten utgöra en ökad cancerrisk för patienter som tar pazopanib.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Röd järnoxid (E172)
Polysorbat 80 (E433)

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pazopanib Glenmark 200 mg filmdragerade tabletter

30, 90, multipelförpackning med 90 (3 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter i klara/genomskinliga aluminium-PVC/PE/PVDC blister.

30 x 1, 90 x 1, multipelförpackning med 90 x 1 (3 förpackningar med 30 x 1) filmdragerade tabletter i klara/genomskinliga aluminium-PVC/PE/PVDC perforerade endosblister.

Pazopanib Glenmark 400 mg filmdragerade tabletter

30, 60, multipelförpackning med 60 (2 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter i klara/genomskinliga aluminium-PVC/PE/PVDC blister.

30 x 1, 60 x 1, multipelförpackning med 60 x 1 (2 förpackningar med 30 x 1) filmdragerade tabletter i klara/genomskinliga aluminium-PVC/PE/PVDC perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 42929
400 mg: 42930

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.08.2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.08.2024