

**ANHANG I**  
**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 200 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Kapselförmige rosa Filmtablette, die auf einer Seite mit der Prägung „GS JT“ versehen ist.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

#### Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Pazopanib beträgt 800 mg einmal täglich.

#### Dosismodifikationen

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte eine Dosismodifikation stufenweise in 200 mg-Schritten auf Basis der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Die Pazopanib-Dosis sollte 800 mg täglich nicht überschreiten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Pazopanib wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

#### Ältere Patienten

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

### Nierenfunktionsstörungen

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

### Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend geprüft (siehe Abschnitt 4.4). Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte wegen der potentiell erhöhten Arzneimittel-Exposition mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung geben zu können, bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird jedoch eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Pazopanib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Art der Anwendung

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.  
Schwere Leberfunktionsstörung.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Wirkungen auf die Leber

Fälle von Leberversagen (einschließlich solche mit tödlichem Ausgang) sind während der Anwendung von Pazopanib beschrieben worden. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend geprüft. Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung geben zu können. Pazopanib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Serum-Leberfunktionsuntersuchungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib und danach mindestens einmal alle 4 Wochen während der ersten 4 Monate der Behandlung durchgeführt werden, oder wie klinisch indiziert. Eine regelmäßige Überwachung sollte auch nach diesem Zeitraum weiterhin durchgeführt werden.

- Patienten mit isolierten Transaminase-Erhöhungen  $\leq$  dem 8fachen des oberen Grenzwerts (ULN) können mit Pazopanib unter wöchentlicher Kontrolle der Leberfunktion weiterbehandelt werden, bis die Transaminasenwerte wieder auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgefallen sind.
- Patienten mit Transaminase-Erhöhungen  $> 8 \times$  ULN sollten Pazopanib absetzen, bis diese wieder auf Grad 1 oder den Ausgangswert gefallen sind. Wenn der mögliche Nutzen einer Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung das Risiko einer Hepatoxizität überwiegt, dann sollte die Behandlung mit Pazopanib in einer reduzierten Dosis mit wöchentlichen Serum-Leberfunktionsuntersuchungen über 8 Wochen wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn nach Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung erneut Transaminase-Erhöhungen  $> 3 \times$  ULN auftreten, sollte Pazopanib abgesetzt werden.
- Wenn Transaminase-Erhöhungen  $> 3 \times$  ULN zusammen mit Bilirubin-Erhöhungen  $> 2 \times$  ULN auftreten, sollte eine Bilirubin-Fraktionierung durchgeführt werden. Falls das „direkte“ (konjugierte) Bilirubin  $> 35 \%$  des Gesamt-Bilirubins beträgt, sollte Pazopanib abgesetzt werden.

### Hypertonie

Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollte der Blutdruck gut eingestellt sein. Die Patienten sollten auf eine Hypertonie hin überwacht und nach Bedarf mit üblichen blutdrucksenkenden Therapien behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypertonie tritt frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf (88% während der ersten 18 Wochen). Im Falle einer trotz blutdrucksenkender Therapie persistierenden Hypertonie kann die Pazopanib-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung wird empfohlen, wenn die Hypertonie schwerwiegend ist und trotz blutdrucksenkender Therapie und Dosisreduktion von Pazopanib fortbesteht. Sobald die Hypertonie wieder angemessen kontrolliert ist, kann die Behandlung mit Pazopanib wieder aufgenommen werden.

### QT-Verlängerung und Torsade de Pointes

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

### Arterielle thrombotische Ereignisse

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

### Hämorrhagische Ereignisse

In klinischen Studien mit Pazopanib wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Pazopanib wird nicht bei Patienten mit Hämoptysen, zerebralen oder klinisch signifikanten gastrointestinalen (GI) Hämorrhagien in den vorausgegangenen 6 Monaten empfohlen.

Pazopanib sollte bei Patienten mit einem erheblichen Hämorrhagie-Risiko mit Vorsicht angewendet werden.

#### Gastrointestinale Perforationen and Fisteln

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

#### Wundheilung

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

#### Herzinsuffizienz

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz wurde bisher nicht untersucht.

#### Hypothyreose

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

#### Proteinurie

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

#### Schwangerschaft

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

#### Wechselwirkungen

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

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

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

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Wirkung anderer Arzneimittel auf Pazopanib

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

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

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

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

Die gemeinsame Gabe einer Einzeldosis Pazopanib Augentropfen (in einer niedrigen Dosis von 400 µg (80 µl von 5 mg/ml)) mit dem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor Ketoconazol bei gesunden Freiwilligen führte zu einem 2,2- bzw. 1,5-fachen Anstieg der mittleren  $AUC_{(0-t)}$ - bzw.  $C_{max}$ -Werte. Die Inhibition von P-gp und/oder BCRP durch Ketoconazol trug wahrscheinlich zur erhöhten Pazopanib-Exposition bei. Derzeit können keine Dosisempfehlungen für starke CYP3A-spezifische Hemmstoffe oder Ketoconazol gegeben werden.

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

Daher sollte die Kombination mit starken CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Hemmstoffen vermieden werden, alternativ wird die Wahl einer Begleitmedikation mit keinem oder nur geringem CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-hemmenden Potential empfohlen.

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

### Wirkung von Pazopanib auf andere Arzneimittel

*In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigten, dass Pazopanib die CYP-Enzyme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, und 2E1 hemmt. Eine potentielle Induktion der menschlichen CYP3A4-Enzyme wurde in einem PXR-Test an menschlichen Zellen *in vitro* belegt. Klinisch-pharmakologische Studien mit einmal täglicher Gabe von 800 mg Pazopanib belegen, dass Pazopanib keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Koffein (CYP1A2-Modellsubstrat), Warfarin (CYP2C9-Modellsubstrat) oder Omeprazol (CYP2C19-Modellsubstrat) bei Krebspatienten hat. Die Gabe von Pazopanib führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC- und  $C_{max}$ -Werte von Midazolam (CYP3A4-Modellsubstrat) um ungefähr 30 % und einer Erhöhung des Dextromethorphan/Dextrophan-Verhältnisses um 33 % bis 64 % im Urin nach oraler Gabe von Dextromethorphan (CYP2D6-Modellsubstrat). Die gleichzeitige Gabe von 800 mg Pazopanib einmal täglich und 80 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel (CYP3A4- und CYP2C8-Substrat) einmal wöchentlich führte zu einem mittleren Anstieg der AUC- und  $C_{max}$ -Werte von Paclitaxel um 25 % bzw. 31 %.

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

*In vitro* hemmte Pazopanib das menschliche Transport-Polypeptid für organische Anionen (OATP1B1). Ein Einfluss von Pazopanib auf die Pharmakokinetik von OATP1B1-Substraten (z. B. Rosuvastatin) kann nicht ausgeschlossen werden.

### Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Pazopanib

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

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

## Fertilität

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

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die zusammengefassten Daten aus der Nierenzellkarzinom (RCC)-Zulassungsstudie (VEG105192, n=290), Verlängerungsstudie (VEG107769, n=71) und der unterstützenden Phase-II-Studie (VEG102616, n=225) wurden im Rahmen der Gesamtbewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib bei RCC-Patienten (Gesamtzahl n=586) ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren vorübergehende transitorische ischämische Attacken, ischämische Schlaganfälle, myokardiale Ischämien, kardiale Dysfunktion, gastrointestinale Perforationen und Fisteln, QT-Verlängerung und pulmonale, gastrointestinale und zerebrale Blutungen; alle diese Nebenwirkungen wurden bei < 1 % der behandelten Patienten berichtet.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten waren) aller Grade beinhalteten: Durchfall, Verfärbung der Haare, Bluthochdruck, Übelkeit, Fatigue, Anorexie, Erbrechen, Geschmacksstörung, erhöhte Alanin-Aminotransferase- und Aspartat-Aminotransferase-Werte.

Mit der Behandlung assoziierte Nebenwirkungen aller Grade, die bei RCC-Patienten berichtet wurden, sind weiter unten nach MedDRA-Organsystemklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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

Die Häufigkeitskategorien basieren auf absolute Häufigkeiten in den klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.



Tabelle 1: In RCC-Studien berichtete, in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkungen (n=586)

Systemorgan- klasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen	All Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Häufig	Thrombozytopenie	25 (4 %)	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Häufig	Neutropenie	17 (3 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Häufig	Leukopenie	14 (2 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	Häufig	Hypothyreose	23 (4 %)	0	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>	Sehr häufig	Verminderter Appetit <sup>e</sup>	122 (21 %)	6 (1 %)	0
	Gelegentlich	Hypophosphatämie	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie	3 (< 1 %)	0	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Geschmacksstörung <sup>c</sup>	92 (16 %)	0	0
	Häufig	Kopfschmerzen	41 (7 %)	0	0
	Häufig	Schwindel	19 (3 %)	0	1 (< 1 %)
	Häufig	Lethargie	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Parästhesie	12 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Periphere sensorische Neuropathie	5 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hypoästhesie	4 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Transitorische ischämische Attacke	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Zerebrovaskulärer Insult	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Ischämischer Schlaganfall	1 (< 1 %)	0	0
<b>Augen- erkrankungen</b>	Gelegentlich	Verfärbung der Wimpern	3 (< 1 %)	0	0
<b>Herz- erkrankungen</b>	Gelegentlich	Bradykardie	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Kardiale Dysfunktion	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Myokardinfarkt	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Gelegentlich	Myokardiale Ischämie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Gefäß- erkrankungen</b>	Sehr häufig	Hypertonie	225 (38 %)	34 (6%)	0
	Häufig	Hitzewallungen	11 (2 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautrötungen	5 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hypertensive Krise	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Nasenbluten	16 (3 %)	0	0
	Häufig	Dysphonie	15 (3 %)	0	0
	Gelegentlich	Lungenembolie	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Gelegentlich	Hämoptyse	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Lungenblutung	1 (< 1 %)	0	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</b>	Sehr häufig	Durchfall	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (< 1 %)
	Sehr häufig	Übelkeit	161 (27 %)	3 (< 1 %)	0
	Sehr häufig	Erbrechen	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (< 1 %)
	Sehr häufig	Bauchschmerzen <sup>a</sup>	60 (10 %)	8 (1 %)	0
	Häufig	Dyspepsie	24 (4 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Stomatitis	24 (4 %)	0	0

	Häufig	Flatulenz	20 (3 %)	0	0
	Häufig	Blähbauch	15 (3 %)	0	0
	Gelegentlich	Geschwüre im Mund	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Häufiger Stuhlgang	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Rektale Blutung	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Dickdarmperforation	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Blutungen im Mund	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Enterokutane Fistel	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämatemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Blutstuhl	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämorrhoidenblutungen	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Dünndarmperforation	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Melaena	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Ösophagusblutung	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Pankreatitis	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Retroperitoneale Blutung	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (< 1 %)	0	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Häufig	Leberfunktionsstörung	20 (3 %)	6 (1 %)	0
	Häufig	Hyperbilirubinämie	18 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Hepatotoxizität	5 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Gelbsucht	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Leberversagen	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Hepatitis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr häufig	Verfärbung der Haare	231 (39 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Hautausschlag	52 (9 %)	3 (< 1 %)	0
	Häufig	Haarausfall	50 (9 %)	0	0
	Häufig	palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	43 (7 %)	7 (1 %)	0
	Häufig	Hypopigmentierung der Haut	25 (4 %)	0	0
	Häufig	Erythem	15 (3 %)	0	0
	Häufig	Juckreiz	13 (2 %)	0	0
	Häufig	Pigmentverlust der Haut	13 (2 %)	0	0
	Häufig	trockene Haut	12 (2 %)	0	0
	Häufig	Hyperhidrose	9 (2 %)	0	0
	Gelegentlich	Photosensibilisierung	7 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautexfoliation	7 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautausschlag mit Bläschenbildung	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Generalisierter Juckreiz	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Papulöser Hautausschlag	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Plantares Erythem	1 (< 1 %)	0	0
Gelegentlich	Erythematöser	1 (< 1 %)	0	0	

		Hautausschlag			
	Gelegentlich	Generalisierter Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Makulöser Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Juckender Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>	Häufig	Myalgie	15 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Muskelkrämpfe	12 (2 %)	0	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	Proteinurie	40 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Harnwegsblutung	1 (< 1 %)	0	0
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Gelegentlich	Menorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Metrorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Vaginalblutung	1 (< 1 %)	0	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</b>	Sehr häufig	Fatigue	139 (24 %)	16 (3 %)	0
	Häufig	Asthenie	41 (7 %)	8 (1 %)	0
	Häufig	Mukositis	27 (5 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Ödem <sup>b</sup>	19 (3 %)	0	0
	Häufig	Brustschmerzen	14 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erkrankung der Schleimhäute	1 (< 1 %)	0	0
<b>Untersuchungen</b>	Sehr häufig	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	83 (14%)	28 (5 %)	4 (< 1 %)
	Sehr häufig	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	72 (12%)	17 (3 %)	3 (< 1 %)
	Häufig	Gewichtsverlust	38 (6 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Erhöhung des Kreatinins im Blut	13 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Erhöhung des Bilirubins im Blut	11 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen <sup>d</sup>	10 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Erhöhung der Lipase	9 (2 %)	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Blutdruckerhöhung	6 (1 %)	0	0
	Häufig	TSH-Erhöhung im Blut	6 (1 %)	0	0
	Häufig	Erhöhung der Formylglutamat-Formyltransferase (gammaGT)	6 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Erhöhung der Leberenzyme	6 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Verlängertes QT-	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

		Intervall im Elektrokardiogramm			
	Gelegentlich	Erhöhung der Amylase im Blut	4 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Erniedrigte Glucosewerte im Blut	4 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Alanin- Aminotransferase	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhung Transaminasenwerte	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhung des diastolischen Blutdrucks	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Abnormale Schild- drüsenfunktionstests	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Erhöhung des systolischen Blutdrucks	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktionstests	1 (< 1 %)	0	0

Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:

<sup>a</sup> Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen

<sup>b</sup> Ödem, peripheres Ödem, Augenödem, lokalisiertes Ödem und Gesichtsoedem

<sup>c</sup> Geschmacksstörung, Verlust des Geschmackssinns und verminderte Empfindlichkeit der Geschmackswahrnehmung

<sup>d</sup> Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen, erniedrigte Neutrophilenzahl und erniedrigte Leukozytenzahl

<sup>e</sup> Verminderter Appetit und Anorexie

## 4.9 Überdosierung

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der "Vascular Endothelial Growth Factor"-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der "Platelet-Derived Growth Factor"-Rezeptoren (PDGFR)- $\alpha$  and - $\beta$  und des "Stem Cell Factor"-Rezeptors (c-KIT) mit IC<sub>50</sub>-Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit- und PDGFR- $\beta$ -Rezeptoren in Zellkulturen. *In vivo* hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen.

### Klinische Studien

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

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

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

Ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm hatte eine vorangegangene Nephrektomie (89 % und 88 % im Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm) und/oder eine vorangegangene Radiotherapie (22 % und 15% im Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm).

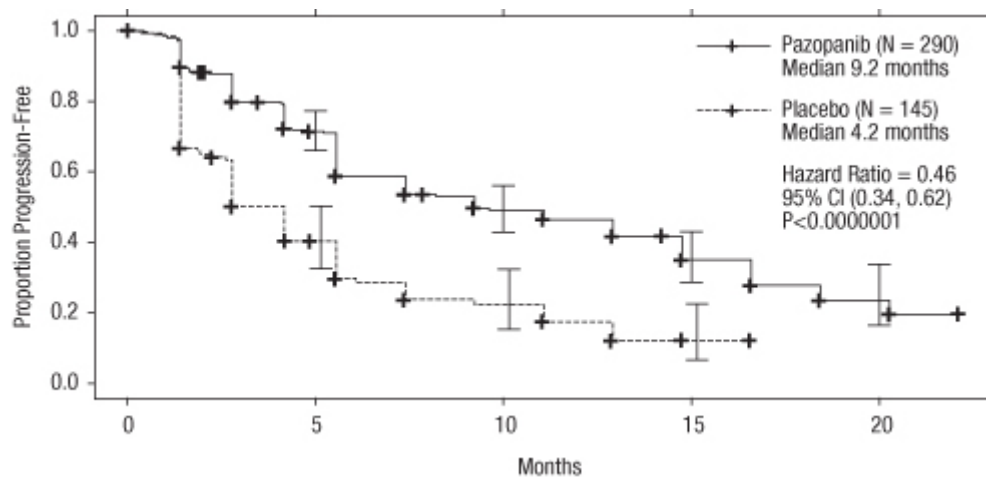
Die primäre Analyse des primären Endpunkts PFS basiert auf die Beurteilung der Erkrankung mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung des gesamten Studienkollektivs (nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Patienten).

Tabelle 2: Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit nach unabhängiger Beurteilung

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

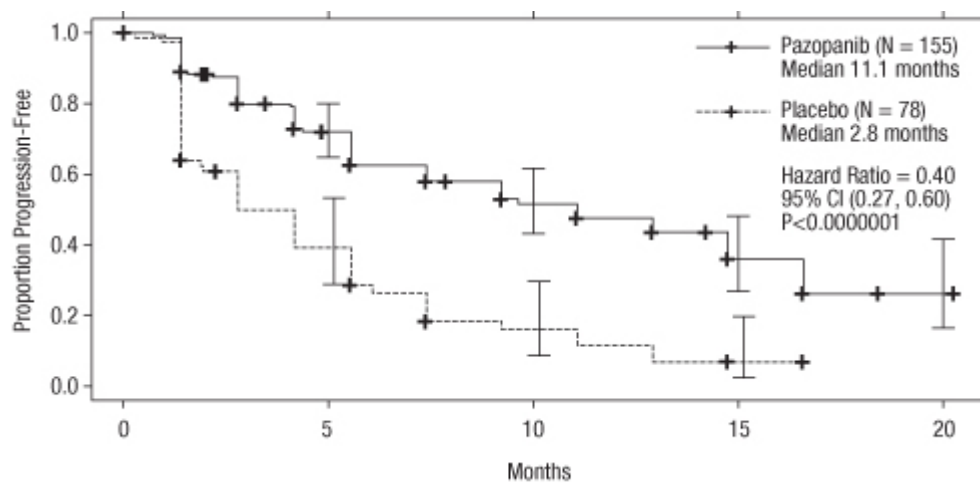
HR = Hazard-Ratio; ITT = „Intent to treat“; PFS = progressionsfreies Überleben. \* Nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Kollektive.

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



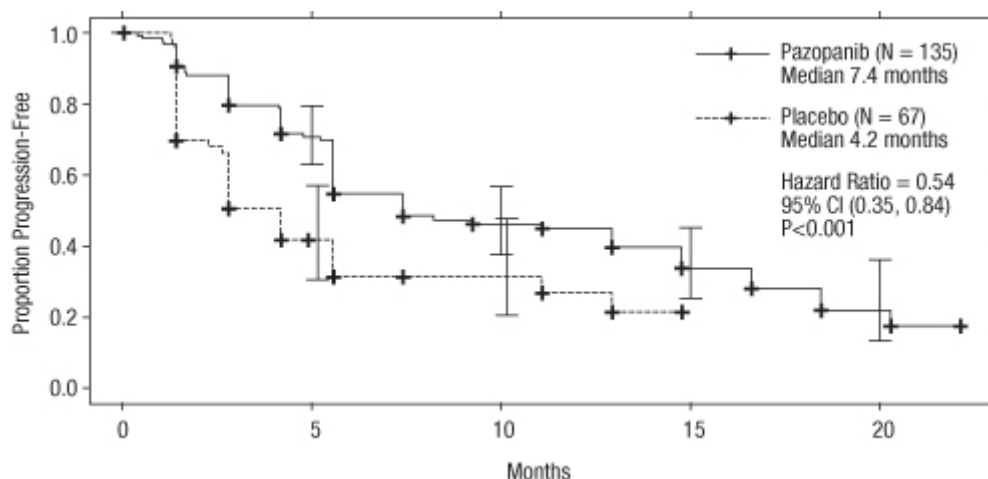
X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib — (N = 290) Median 9,2 Monate; Placebo ----- (N = 145) Median 4,2 Monate; Hazard-Ratio = 0,46; 95 % KI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

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



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

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



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

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

Zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunkts waren die Gesamt-Überlebensdaten nicht genügend ausgereift.

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

In einer Phase-II-Studie an 225 Patienten mit lokal rezidiviertem oder metastasierendem klarzelligem Nierenzellkarzinom betragen die objektive Ansprechrates 35 % und die mediane Dauer des Ansprechens 68 Wochen gemäß unabhängiger Beurteilung. Das mediane PFS betrug 11,9 Monate.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Votrient von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen beim Nierenzellkarzinom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zum Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption: Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Pazopanib an Patienten mit soliden Tumoren wurden maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von etwa  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  nach im Median 3,5 Stunden (Streuung 1,0-11,9 Stunden) und eine  $AUC_{\infty}$  von etwa  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  erzielt. Die tägliche Dosierung führt zu einem 1,23- bis 4-fachen Anstieg der  $AUC_{0-24}$ .

Nach Pazopanib-Dosen über 800 mg wurde kein konsistenter Anstieg der AUC oder der  $C_{max}$  beobachtet.

Die systemische Pazopanib-Exposition ist nach Gabe zu einer Mahlzeit erhöht. Eine Gabe von Pazopanib zu Mahlzeiten mit einem hohen oder niedrigen Fettanteil führte zu einer ungefähr 2-fachen

Erhöhung der AUC- und  $C_{\max}$ -Werte. Daher sollte Pazopanib mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

#### *Besondere Patientengruppen*

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

Leberfunktionsstörungen: Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion waren sowohl die mediane  $C_{\max}$  als auch die  $AUC_{(0-6 h)}$ , auf eine Dosis von 800 mg einmal täglich normiert, von Pazopanib um das 2-Fache erhöht im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Auf Basis der Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik sollte die Pazopanib-Dosis bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion auf 200 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Daten bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion vor. Pazopanib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinische Sicherheitsprofil von Pazopanib wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen geprüft. In Studien mit wiederholter Verabreichung an Nagern schienen die Effekte in einer Vielzahl von Geweben (Knochen, Zähne, Nagelbett, Fortpflanzungsorgane, hämatologische Gewebe, Nieren und Bauchspeicheldrüse) in Zusammenhang mit der Pharmakologie der VEGF-Inhibition oder der Hemmung und/oder Unterbrechung der VEGF-Signalwege zu stehen, wobei die meisten Effekte bei Plasma-Expositions-Schwellenwerten unterhalb der nach humantherapeutischer Anwendung beobachteten auftraten. Andere beobachtete Effekte beinhalteten Körpergewichtsverlust, Durchfall und/oder Morbiditäten, die entweder sekundär zu den durch hohe lokale Schleimhautexposition des Arzneimittels verursachten lokalen gastrointestinalen Wirkungen (Affen) oder pharmakologischen



Wirkungen (Nager) waren. Proliferative Leberläsionen (eosinophile Foci und Adenom) wurden bei weiblichen Mäusen nach dem 2,5-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC gesehen.

#### Reproduktionstoxizität, Fertilität und Teratogenität

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

#### Genotoxizität

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

#### Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Pazopanib wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern*

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Povidon (K30)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### *Filmüberzug*

Hypromellose

Eisen(III)-oxid (E172)

Macrogol (400)

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Polypropylen Verschlüssen aus Polypropylen mit je 30 oder 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glaxo Group Limited  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Vereinigtes Königreich.

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 400 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als yHdrochlorid).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette.

Kapselförmige weiße Filmtablette, die auf einer Seite mit der Prägung „GS UHL“ versehen ist.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.3 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit Motrient sollte nur durch einen in der Anwendung von Antitumormitteln erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### Erwachsene

Die empfohlene Dosis für Pazopanib beträgt 800 mg einmal täglich.

#### Dosismodifikationen

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen sollte eine Dosismodifikation stufenweise in 200 mg-Schritten auf Basis der individuellen Verträglichkeit erfolgen. Die Pazopanib-Dosis sollte 800 mg täglich nicht überschreiten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Pazopanib wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

#### Ältere Patienten

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

### Nierenfunktionsstörungen

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

### Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend geprüft (siehe Abschnitt 4.4). Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte wegen der potentiell erhöhten Arzneimittel-Exposition mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen. Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung geben zu können, bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird jedoch eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Pazopanib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Art der Anwendung

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.  
Schwere Leberfunktionsstörung.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Wirkungen auf die Leber

Fälle von Leberversagen (einschließlich solche mit tödlichem Ausgang) sind während der Anwendung von Pazopanib beschrieben worden. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend geprüft. Eine Gabe von Pazopanib bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung erfolgen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine reduzierte Dosis von 200 mg Pazopanib einmal täglich empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung geben zu können. Pazopanib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Serum-Leberfunktionsuntersuchungen sollten vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib und danach mindestens einmal alle 4 Wochen während der ersten 4 Monate der Behandlung durchgeführt werden, oder wie klinisch indiziert. Eine regelmäßige Überwachung sollte auch nach diesem Zeitraum weiterhin durchgeführt werden.

- Patienten mit isolierten Transaminase-Erhöhungen  $\leq$  dem 8fachen des oberen Grenzwerts (ULN) können mit Pazopanib unter wöchentlicher Kontrolle der Leberfunktion weiterbehandelt werden, bis die Transaminasenwerte wieder auf Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgefallen sind.
- Patienten mit Transaminase-Erhöhungen  $> 8 \times$  ULN sollten Pazopanib absetzen, bis diese wieder auf Grad 1 oder den Ausgangswert gefallen sind. Wenn der mögliche Nutzen einer Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung das Risiko einer Hepatoxizität überwiegt, dann sollte die Behandlung mit Pazopanib in einer reduzierten Dosis mit wöchentlichen Serum-Leberfunktionsuntersuchungen über 8 Wochen wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn nach Wiederaufnahme der Pazopanib-Behandlung erneut Transaminase-Erhöhungen  $> 3 \times$  ULN auftreten, sollte Pazopanib abgesetzt werden.
- Wenn Transaminase-Erhöhungen  $> 3 \times$  ULN zusammen mit Bilirubin-Erhöhungen  $> 2 \times$  ULN auftreten, sollte eine Bilirubin-Fraktionierung durchgeführt werden. Falls das „direkte“ (konjugierte) Bilirubin  $> 35 \%$  des Gesamt-Bilirubins beträgt, sollte Pazopanib abgesetzt werden.

### Hypertonie

Vor Beginn der Behandlung mit Pazopanib sollte der Blutdruck gut eingestellt sein. Die Patienten sollten auf eine Hypertonie hin überwacht und nach Bedarf mit üblichen blutdrucksenkenden Therapien behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypertonie tritt frühzeitig im Verlauf der Behandlung auf (88% während der ersten 18 Wochen). Im Falle einer trotz blutdrucksenkender Therapie persistierenden Hypertonie kann die Pazopanib-Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung wird empfohlen, wenn die Hypertonie schwerwiegend ist und trotz blutdrucksenkender Therapie und Dosisreduktion von Pazopanib fortbesteht. Sobald die Hypertonie wieder angemessen kontrolliert ist, kann die Behandlung mit Pazopanib wieder aufgenommen werden.

### QT-Verlängerung und Torsade de Pointes

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

### Arterielle thrombotische Ereignisse

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

### Hämorrhagische Ereignisse

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

### Gastrointestinale Perforationen and Fisteln

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

### Wundheilung

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

### Herzinsuffizienz

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Pazopanib bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Herzinsuffizienz wurde bisher nicht untersucht.

### Hypothyreose

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

### Proteinurie

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

### Schwangerschaft

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

## Wechselwirkungen

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

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

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Pazopanib

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

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

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

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

Die gemeinsame Gabe einer Einzeldosis Pazopanib Augentropfen (in einer niedrigen Dosis von 400 µg (80 µl von 5 mg/ml)) mit dem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor Ketoconazol bei gesunden Freiwilligen führte zu einem 2,2- bzw. 1,5-fachen Anstieg der mittleren  $AUC_{(0-t)}$ - bzw.  $C_{max}$ -Werte. Die Inhibition von P-gp und/oder BCRP durch Ketoconazol trug wahrscheinlich zur erhöhten Pazopanib-Exposition bei. Derzeit können keine Dosisempfehlungen für starke CYP3A-spezifische Hemmstoffe oder Ketoconazol gegeben werden.

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

Daher sollte die Kombination mit starken CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Hemmstoffen vermieden werden, alternativ wird die Wahl einer Begleitmedikation mit keinem oder nur geringem CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-hemmenden Potential empfohlen.

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

#### Wirkung von Pazopanib auf andere Arzneimittel

*In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen zeigten, dass Pazopanib die CYP-Enzyme 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, und 2E1 hemmt. Eine potentielle Induktion der menschlichen CYP3A4-Enzyme wurde in einem PXR-Test an menschlichen Zellen *in vitro* belegt. Klinisch-pharmakologische Studien mit einmal täglicher Gabe von 800 mg Pazopanib belegen, dass Pazopanib keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Koffein (CYP1A2-Modellsubstrat), Warfarin (CYP2C9-Modellsubstrat) oder Omeprazol (CYP2C19-Modellsubstrat) bei Krebspatienten hat. Die Gabe von Pazopanib führte zu einer Erhöhung der mittleren AUC- und  $C_{max}$ -Werte von Midazolam (CYP3A4-Modellsubstrat) um ungefähr 30 % und einer Erhöhung des Dextromethorphan/Dextrophan-Verhältnisses um 33 % bis 64 % im Urin nach oraler Gabe von Dextromethorphan (CYP2D6-Modellsubstrat). Die gleichzeitige Gabe von 800 mg Pazopanib einmal täglich und 80 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel (CYP3A4- und CYP2C8-Substrat) einmal wöchentlich führte zu einem mittleren Anstieg der AUC- und  $C_{max}$ -Werte von Paclitaxel um 25 % bzw. 31 %.

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

*In vitro* hemmt Pazopanib das menschliche Transport-Polypeptid für organische Anionen (OATP1B1). Ein Einfluss von Pazopanib auf die Pharmakokinetik von OATP1B1-Substraten (z. B. Rosuvastatin) kann nicht ausgeschlossen werden.

#### Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik von Pazopanib

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

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

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

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



### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die zusammengefassten Daten aus der Nierenzellkarzinom (RCC)-Zulassungsstudie (VEG105192, n=290), Verlängerungsstudie (VEG107769, n=71) und der unterstützenden Phase-II-Studie (VEG102616, n=225) wurden im Rahmen der Gesamtbewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pazopanib bei RCC-Patienten (Gesamtzahl n=586) ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1).

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren transitorische ischämische Attacken, ischämische Schlaganfälle, myokardiale Ischämien, kardiale Dysfunktion, gastrointestinale Perforationen und Fisteln, QT-Verlängerung und pulmonale, gastrointestinale und zerebrale Blutungen; alle diese Nebenwirkungen wurden bei < 1 % der behandelten Patienten berichtet.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen (die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten waren) aller Grade beinhalteten: Durchfall, Verfärbung der Haare, Bluthochdruck, Übelkeit, Fatigue, Anorexie, Erbrechen, Geschmacksstörung, erhöhte Alanin-Aminotransferase- und Aspartat-Aminotransferase-Werte.

Mit der Behandlung assoziierte Nebenwirkungen aller Grade, die bei RCC-Patienten berichtet wurden, sind weiter unten nach MedDRA-Organsystemklassen, Häufigkeit und Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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

Die Häufigkeitskategorien basieren auf absolute Häufigkeiten in den klinischen Studien. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: In RCC-Studien berichtete, in Zusammenhang mit der Behandlung stehende Nebenwirkungen (n=586)

Systemorgan- klasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen	All Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Häufig	Thrombozytopenie	25 (4 %)	3 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Häufig	Neutropenie	17 (3 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)
	Häufig	Leukopenie	14 (2 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	Häufig	Hypothyreose	23 (4 %)	0	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>	Sehr häufig	Verminderter Appetit <sup>c</sup>	122 (21 %)	6 (1 %)	0
	Gelegentlich	Hypophosphatämie	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Hypomagnesiämie	3 (< 1 %)	0	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Geschmacksstörung <sup>c</sup>	92 (16 %)	0	0
	Häufig	Kopfschmerzen	41 (7 %)	0	0
	Häufig	Schwindel	19 (3 %)	0	1 (< 1 %)
	Häufig	Lethargie	12 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Parästhesie	12 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Periphere sensorische Neuropathie	5 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hypoästhesie	4 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Transitorische ischämische Attacke	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Zerebrovaskulärer Insult	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Augen- erkrankungen</b>	Gelegentlich	Verfärbung der Wimpern	3 (< 1 %)	0	0
<b>Herz- erkrankungen</b>	Gelegentlich	Bradykardie	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Kardiale Dysfunktion	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Myokardinfarkt	2 (< 1 %)	0	2 (< 1 %)
	Gelegentlich	Myokardiale Ischämie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Gefäß- erkrankungen</b>	Sehr häufig	Hypertonie	225 (38 %)	34 (6%)	0
	Häufig	Hitzewallungen	11 (2 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautrötungen	5 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hypertensive Krise	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Häufig	Nasenbluten	16 (3 %)	0	0
	Häufig	Dysphonie	15 (3 %)	0	0
	Gelegentlich	Lungenembolie	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	3 (< 1 %)
	Gelegentlich	Hämoptyse	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Lungenblutung	1 (< 1 %)	0	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts</b>	Sehr häufig	Durchfall	286 (49 %)	19 (3 %)	2 (< 1 %)
	Sehr häufig	Übelkeit	161 (27 %)	3 (< 1 %)	0
	Sehr häufig	Erbrechen	89 (15 %)	7 (1 %)	1 (< 1 %)
	Sehr häufig	Bauchschmerzen <sup>a</sup>	60 (10 %)	8 (1 %)	0
	Häufig	Dyspepsie	24 (4 %)	2 (< 1 %)	0

	Häufig	Stomatitis	24 (4 %)	0	0
	Häufig	Flatulenz	20 (3 %)	0	0
	Häufig	Blähbauch	15 (3 %)	0	0
	Gelegentlich	Geschwüre im Mund	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Häufiger Stuhlgang	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Rektale Blutung	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Dickdarmperforation	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Blutungen im Mund	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Enterokutane Fistel	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämatemesis	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Blutstuhl	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hämorrhoidenblutungen	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Dünndarmperforation	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Melaena	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Ösophagusblutung	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Pankreatitis	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Peritonitis	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Retroperitoneale Blutung	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt	1 (< 1 %)	0	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Häufig	Leberfunktionsstörung	20 (3 %)	6 (1 %)	0
	Häufig	Hyperbilirubinämie	18 (3 %)	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Hepatotoxizität	5 (< 1 %)	3 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Gelbsucht	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Leberversagen	1 (< 1 %)	0	1 (< 1 %)
	Gelegentlich	Hepatitis	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr häufig	Verfärbung der Haare	231 (39 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Hautausschlag	52 (9 %)	3 (< 1 %)	0
	Häufig	Haarausfall	50 (9 %)	0	0
	Häufig	palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	43 (7 %)	7 (1 %)	0
	Häufig	Hypopigmentierung der Haut	25 (4 %)	0	0
	Häufig	Erythem	15 (3 %)	0	0
	Häufig	Juckreiz	13 (2 %)	0	0
	Häufig	Pigmentverlust der Haut	13 (2 %)	0	0
	Häufig	trockene Haut	12 (2 %)	0	0
	Häufig	Hyperhidrose	9 (2 %)	0	0
	Gelegentlich	Photosensibilisierung	7 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautexfoliation	7 (1 %)	0	0
	Gelegentlich	Hautausschlag mit Bläschenbildung	3 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Generalisierter Juckreiz	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Papulöser Hautausschlag	2 (< 1 %)	0	0
Gelegentlich	Plantares Erythem	1 (< 1 %)	0	0	

	Gelegentlich	Erythematöser Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Generalisierter Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Makulöser Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Juckender Hautausschlag	1 (< 1 %)	0	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>	Häufig	Myalgie	15 (3 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Muskelkrämpfe	12 (2 %)	0	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Häufig	Proteinurie	40 (7 %)	5 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Harnwegsblutung	1 (< 1 %)	0	0
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Gelegentlich	Menorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Metrorrhagie	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Vaginalblutung	1 (< 1 %)	0	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort</b>	Sehr häufig	Fatigue	139 (24 %)	16 (3 %)	0
	Häufig	Asthenie	41 (7 %)	8 (1 %)	0
	Häufig	Mukositis	27 (5 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Ödem <sup>b</sup>	19 (3 %)	0	0
	Häufig	Brustschmerzen	14 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erkrankung der Schleimhäute	1 (< 1 %)	0	0
<b>Untersuchungen</b>	Sehr häufig	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase	83 (14%)	28 (5 %)	4 (< 1 %)
	Sehr häufig	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase	72 (12%)	17 (3 %)	3 (< 1 %)
	Häufig	Gewichtsverlust	38 (6 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Erhöhung des Kreatinins im Blut	13 (2 %)	2 (< 1 %)	0
	Häufig	Erhöhung des Bilirubins im Blut	11 (2 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen <sup>d</sup>	10 (2 %)	1 (< 1 %)	0
	Häufig	Erhöhung der Lipase	9 (2 %)	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Blutdruckerhöhung	6 (1 %)	0	0
	Häufig	TSH-Erhöhung im Blut	6 (1 %)	0	0
	Häufig	Erhöhung der Formylglutamat-Formyltransferase (gammaGT)	6 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
	Häufig	Erhöhung der Leberenzyme	6 (1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase	5 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhte Harnstoffwerte im Blut	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0

	Gelegentlich	Verlängertes QT-Intervall im Elektrokardiogramm	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhung der Amylase im Blut	4 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Erniedrigte Glucosewerte im Blut	4 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Alanin-Aminotransferase	3 (< 1 %)	2 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhung Transaminasenwerte	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0
	Gelegentlich	Erhöhung des diastolischen Blutdrucks	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Abnormale Schilddrüsenfunktionstests	2 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Erhöhung des systolischen Blutdrucks	1 (< 1 %)	0	0
	Gelegentlich	Abnormale Leberfunktionstests	1 (< 1 %)	0	0
<p>Die folgenden Begriffe wurden zusammengefasst:</p> <p><sup>a</sup> Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterbauchschmerzen</p> <p><sup>b</sup> Ödem, peripheres Ödem, Augenödem, lokalisiertes Ödem und Gesichtsoedem</p> <p><sup>c</sup> Geschmacksstörung, Verlust des Geschmackssinns und verminderte Empfindlichkeit der Geschmackswahrnehmung</p> <p><sup>d</sup> Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen, erniedrigte Neutrophilenzahl und erniedrigte Leukozytenzahl</p> <p><sup>e</sup> Verminderter Appetit und Anorexie</p>					

#### 4.9 Überdosierung

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

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

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

## Wirkmechanismus

Pazopanib ist ein oral zu verabreichender, potenter Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der "Vascular Endothelial Growth Factor"-Rezeptoren (VEGFR)-1, -2 und -3, der "Platelet-Derived Growth Factor"-Rezeptoren (PDGFR)- $\alpha$  and - $\beta$  und des "Stem Cell Factor"-Rezeptors (c-KIT) mit  $IC_{50}$ -Werten von 10, 30, 47, 71, 84 bzw. 74 nM. In präklinischen Untersuchungen hemmte Pazopanib dosisabhängig die ligandeninduzierte Autophosphorylierung der VEGFR-2-, c-Kit- und PDGFR- $\beta$ -Rezeptoren in Zellkulturen. *In vivo* hemmte Pazopanib die VEGF-induzierte VEGFR-2-Autophosphorylierung in Mäuselungen, die Angiogenese in verschiedenen Tiermodellen und das Wachstum vieler humaner Transplantationstumore bei Mäusen.

## Klinische Studien

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

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

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

Ein vergleichbarer Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm hatte eine vorangegangene Nephrektomie (89 % und 88 % im Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm) und/oder eine vorangegangene Radiotherapie (22 % und 15% im Pazopanib- bzw. Plazebo-Arm).

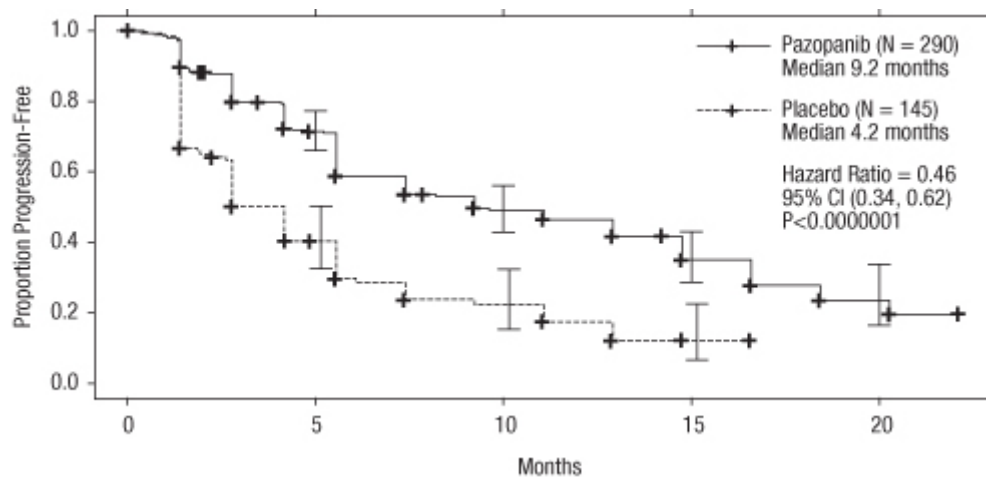
Die primäre Analyse des primären Endpunkts PFS basiert auf die Beurteilung der Erkrankung mittels unabhängiger radiologischer Überprüfung des gesamten Studienkollektivs (nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Patienten).

Tabelle 2: Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit nach unabhängiger Beurteilung

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

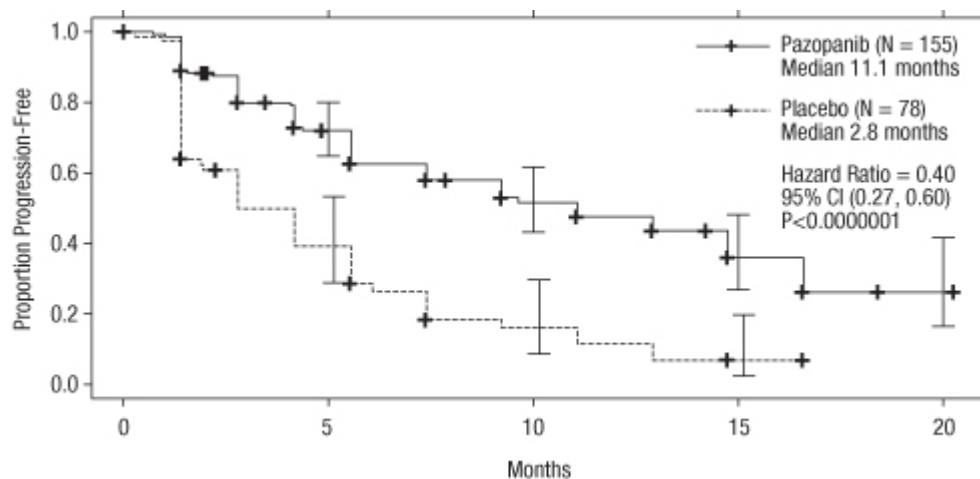
HR = Hazard-Ratio; ITT = „Intent to treat“; PFS = progressionsfreies Überleben. \* Nicht vorbehandelte und mit Zytokinen vorbehandelte Kollektive.

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



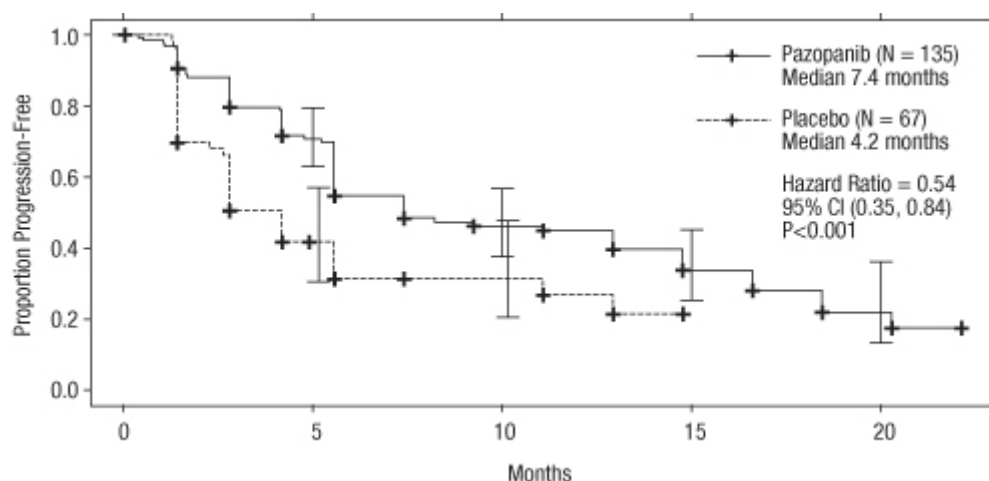
X-Achse: Monate, Y-Achse: Anteil progressionsfreier Patienten; Pazopanib — (N = 290) Median 9,2 Monate; Placebo ----- (N = 145) Median 4,2 Monate; Hazard-Ratio = 0,46; 95 % KI (0,34; 0,62), P < 0,0000001

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



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

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



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

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

Zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunkts waren die Gesamt-Überlebensdaten nicht genügend ausgereift.

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

In einer Phase-II-Studie an 225 Patienten mit lokal rezidiviertem oder metastasierendem klarzelligem Nierenzellkarzinom betragen die objektive Ansprechrates 35 % und die mediane Dauer des Ansprechens 68 Wochen gemäß unabhängiger Beurteilung. Das mediane PFS betrug 11,9 Monate.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Votrient von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen beim Nierenzellkarzinom freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zum Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption: Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 800 mg Pazopanib an Patienten mit soliden Tumoren wurden maximale Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von etwa  $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$  nach im Median 3,5 Stunden (Streubreite 1,0-11,9 Stunden) und eine  $AUC_{\infty}$  von etwa  $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  erzielt. Die tägliche Dosierung führt zu einem 1,23- bis 4-fachen Anstieg der  $AUC_{0-7}$ .

Nach Pazopanib-Dosen über 800 mg wurde kein konsistenter Anstieg der AUC oder der  $C_{max}$  beobachtet.

Die systemische Pazopanib-Exposition ist nach Gabe zu einer Mahlzeit erhöht. Eine Gabe von Pazopanib zu Mahlzeiten mit einem hohen oder niedrigen Fettanteil führte zu einer ungefähr 2-fachen



Erhöhung der AUC- und  $C_{\max}$ -Werte. Daher sollte Pazopanib mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit oder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

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

#### *Besondere Patientengruppen*

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

Leberfunktionsstörungen: Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion waren sowohl die mediane  $C_{\max}$  als auch die  $AUC_{(0-6 h)}$ , auf eine Dosis von 800 mg einmal täglich normiert, von Pazopanib um das 2-Fache erhöht im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Auf Basis der Daten zur Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik sollte die Pazopanib-Dosis bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion auf 200 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Daten bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion vor. Pazopanib ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinische Sicherheitsprofil von Pazopanib wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen geprüft. In Studien mit wiederholter Verabreichung an Nagern schienen die Effekte in einer Vielzahl von Geweben (Knochen, Zähne, Nagelbett, Fortpflanzungsorgane, hämatologische Gewebe, Nieren und Bauchspeicheldrüse) in Zusammenhang mit der Pharmakologie der VEGF-Inhibition oder der Hemmung und/oder Unterbrechung der VEGF-Signalwege zu stehen, wobei die meisten Effekte bei Plasma-Expositions-Schwellenwerten unterhalb der nach humantherapeutischer Anwendung beobachteten auftraten. Andere beobachtete Effekte beinhalteten Körpergewichtsverlust, Durchfall und/oder Morbiditäten, die entweder sekundär zu den durch hohe lokale Schleimhautexposition des Arzneimittels verursachten lokalen gastrointestinalen Wirkungen (Affen) oder pharmakologischen

Wirkungen (Nager) waren. Proliferative Leberläsionen (eosinophile Foci und Adenom) wurden bei weiblichen Mäusen nach dem 2,5-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC gesehen.

#### Reproduktionstoxizität, Fertilität und Teratogenität

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

#### Genotoxizität

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

#### Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien mit Pazopanib wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern*

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Povidon (K30)

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

#### *Filmüberzug*

Hypromellose

Macrogol (400)

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Verschlüssen aus Polypropylen mit je 30 oder 60 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Glaxo Group Limited  
Berkeley Avenue  
Greenford  
Middlesex  
UB6 0NN  
Vereinigtes Königreich.

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

**A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street  
Ware  
Hertfordshire  
SG12 0DJ  
Vereinigtes Königreich

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

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

*Pharmakovigilanz-System*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Version 7.2 beschrieben und in Modul 1.8.1 des Zulassungsantrags dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

*Risikomanagement-Plan*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanzplan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten (wie in Version 2 des Risikomanagement-Planes (RMP) vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. des Zulassungsantrags) und alle künftigen vom CHMP zugestimmten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist jeder aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächstfolgenden PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Kenntnisse erhalten werden, die eine Bedeutung haben könnten für die aktuelle Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanzplan oder die Aktivitäten zur Risikominimierung
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risiko-Minimierung) erreicht wurde
- nach Aufforderung durch die EMA

### **C. SPEZIFISCHE AUFLAGEN, DIE VOM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN ZU ERFÜLLEN SIND**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat innerhalb der vorgegebenen Zeit das folgende Studienprogramm abzuschließen, dessen Ergebnisse die Grundlage für den jährlichen Bewertungsbericht zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bilden.

Klinische Aspekte

- 1) Vorlage des Studienberichts zur VEG108844 (eine Studie mit Pazopanib versus Sunitinib in der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom) bis Februar 2012.
- 2) Vorlage einer gepoolten Analyse der Daten der Studien VEG108844 und VEG113078 (eine Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Pazopanib versus Sunitinib in der Behandlung von asiatischen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom – eine Unterstudie zur VEG108844). Die Studien sollten angemessen „gepowert“ ein, um eine Nicht-Unterlegenheit mit einer Marge von 1,22 zeigen zu können. Eine Diskussion um die Verwertbarkeit der Wirksamkeitsdaten aus der VEG113078 bzgl. der europäischen Bevölkerung sollte bis Juni 2012 vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON - 200 mg Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 200 mg Filmtabletten  
Pazopanib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

votrient 200 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT – 200 mg Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 200 mg Filmtabletten  
Pazopanib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
90 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON - 400 mg Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 400 mg Filmtabletten  
Pazopanib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

votrient 400 mg

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT – 400 mg Filmtabletten**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Votrient 400 mg Filmtabletten  
Pazopanib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 400 mg Pazopanib (als Hydrochlorid).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten  
60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen.  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/0/00/000/000

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

**Votrient 200 mg Filmtabletten**

**Votrient 400 mg Filmtabletten**

Pazopanib

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist **Votrient** und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von **Votrient** beachten?
3. Wie ist **Votrient** einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist **Votrient** aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. Was ist **Votrient** und wofür wird es angewendet?**

**Votrient** gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln, die *Proteinkinasehemmer* genannt werden. Es wird zur Behandlung von Nierenkrebs, der fortgeschritten ist oder sich auf andere Organe ausgebreitet hat, angewendet. Es wirkt durch Unterdrückung der Wirkung von Eiweißstoffen (Proteinen), die am Wachstum und an der Ausbreitung von Krebszellen beteiligt sind.

### **2. Was müssen Sie vor der Einnahme von **Votrient** beachten?**

**Nehmen Sie **Votrient** nicht ein:**

- **wenn Sie allergisch (überempfindlich)** gegen Pazopanib oder einen der sonstigen Bestandteile von **Votrient** sind (siehe Auflistung im Abschnitt 6).
- **Informieren Sie Ihren Arzt** wenn eine dieser Bedingungen bei Ihnen zutrifft. Nehmen Sie **Votrient** dann nicht ein.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von **Votrient** ist erforderlich**

**Bevor Sie **Votrient** einnehmen können**, muss Ihr Arzt von Ihnen wissen:

- wenn Sie an einer **Erkrankung des Herzens** leiden
  - wenn Sie eine **Lebererkrankung** haben
  - wenn Sie Probleme mit **Blutungen, Blutgerinnseln oder Arterienverengung** gehabt haben
  - wenn Sie **Magen- oder Darmprobleme** wie *Perforationen* (Durchbrüche) oder *Fisteln* (abnormale Durchgänge zwischen Teilen des Darms) gehabt haben.
- **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn eine von diesen Bedingungen bei Ihnen zutrifft. Ihr Arzt wird entscheiden, ob **Votrient** für Sie geeignet ist. Möglicherweise werden **zusätzliche Untersuchungen** durchgeführt werden müssen, um zu prüfen, ob Ihr Herz und Ihre Leber normal arbeiten.

**Votrient wird nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen.** Es ist bisher nicht bekannt, wie gut es in dieser Altersgruppe wirkt.

### **Bluthochdruck und Votrient**

Votrient kann Ihren Blutdruck erhöhen. Ihr Blutdruck wird überprüft werden, bevor Sie die Behandlung mit Votrient beginnen und während Sie es nehmen. Wenn sie einen hohen Blutdruck haben sollten, werden Sie mit Arzneimitteln behandelt werden, um diesen zu senken.

- **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie einen hohen Blutdruck haben.

### **Wenn Sie sich einer Operation unterziehen müssen**

Ihr Arzt wird Votrient mindestens 7 Tage vor Ihrer Operation absetzen, da es die Wundheilung behindern kann. Ihre Behandlung wird wieder aufgenommen werden, wenn Ihre Wunden ausreichend verheilt sind.

### **Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten**

Votrient kann manche Krankheiten und Zustände verschlechtern oder ernsthafte Nebenwirkungen hervorrufen, wie Herzerkrankungen, Blutungen und Schilddrüsenprobleme. Während Sie Votrient einnehmen, müssen Sie auf bestimmte Symptome achten, um das Risiko, dass bestimmte Probleme auftreten, zu reduzieren. Siehe „*Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten*“ **im Abschnitt 4.**

### **Bei Einnahme von Votrient mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, oder wenn Sie mit der Einnahme / Anwendung neuer Arzneimittel beginnen. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel oder andere nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Einige Arzneimittel können möglicherweise die Wirkung von Votrient verändern, oder die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, erhöhen. Votrient kann möglicherweise die Wirkung einiger Arzneimittel verändern. Dazu gehören:

- Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Rifampicin, Telithromycin, Voriconazol (zur **Behandlung von Infektionen**)
- Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir (zur **Behandlung der HIV-Infektion**)
- Nefazodon (zur **Behandlung der Depression**)
- **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden.

### **Votrient mit Nahrungsmitteln und Getränken**

**Nehmen Sie Votrient nicht zusammen mit Nahrungsmitteln ein**, da dadurch die Aufnahme des Arzneimittels in den Körper verändert werden kann. Sie sollten es mindestens zwei Stunden nach oder eine Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen.

**Trinken Sie keinen Grapefruitsaft**, während Sie mit Votrient behandelt werden, da dadurch das Risiko für Nebenwirkungen ansteigen kann.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

**Die Anwendung von Votrient während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.** Die Wirkung von Votrient in der Schwangerschaft ist nicht bekannt.

- **Wenn Sie schwanger sind** oder eine Schwangerschaft planen, **informieren Sie bitte Ihren Arzt**
- **Wenden Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode an**, um eine Schwangerschaft zu vermeiden, während Sie Votrient einnehmen

- **Sollten Sie während der Behandlung mit Votrient schwanger werden**, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

**Während der Behandlung mit Votrient dürfen Sie nicht stillen.** Es ist nicht bekannt, ob die Inhaltsstoffe von Votrient in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Votrient kann Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

- Führen Sie kein Fahrzeug und bedienen sie keine Maschinen, wenn Sie sich schwindlig, müde oder schwach fühlen, oder wenn Sie sich kraftlos fühlen.

### **3. Wie ist Votrient einzunehmen?**

**Nehmen Sie Votrient immer genau nach Anweisung des Arztes ein.** Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

#### **Wie viel sollten Sie einnehmen?**

**Die übliche Dosis** beträgt zwei 400 mg Tabletten Votrient (800 mg Pazopanib), einmal täglich eingenommen. Dies ist die maximale Tagesdosis. Ihr Arzt kann Ihre Dosis verringern, wenn Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

#### **Wann soll es eingenommen werden?**

**Nehmen Sie Votrient nicht zusammen mit Nahrung ein.** Sie sollten es mindestens zwei Stunden nach oder eine Stunde vor einer Mahlzeit einnehmen.

So könnten Sie es zum Beispiel zwei Stunden nach dem Frühstück oder eine Stunde vor dem Mittagessen einnehmen. Nehmen Sie Votrient jeden Tag etwa zur selben Zeit ein.

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit Wasser, eine nach der anderen, ein. Brechen oder zerkleinern Sie die Tabletten nicht, da dadurch die Aufnahme des Arzneimittels verändert und die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen erhöht werden kann.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Votrient eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, **setzen Sie sich mit einem Arzt oder Apotheker in Verbindung**, um Rat zu erhalten. Wenn möglich zeigen Sie ihnen die Packung oder diese Gebrauchsinformation.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Votrient vergessen haben**

Nehmen Sie keine zusätzlichen Tabletten ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.

#### **Setzen Sie Votrient nicht ohne vorherige Anweisungen ab**

Nehmen Sie Votrient solange ein, wie Ihr Arzt Ihnen empfiehlt. Setzen Sie es nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Ihnen dazu geraten.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Votrient Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

## Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

### Herzerkrankungen

Votrient kann den Herzrhythmus (*QT-Verlängerung*) verändern, was bei einigen Patienten zu einer möglicherweise schwerwiegenden Herzerkrankung, die als *Torsade de Pointes* bekannt ist, führen kann. Patienten mit bestehenden Herzproblemen oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, sind stärker gefährdet, diese Probleme zu bekommen. Während der Behandlung mit Votrient werden Sie auf jegliche Art von Herzproblemen hin überwacht werden.

- **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie irgendwelche **Unregelmäßigkeiten in Ihrem Herzschlag** bemerken, wie zum Beispiel zu schnelles oder zu langsames Schlagen.

### Blutungen

Votrient kann schwere Blutungen in Ihrem Verdauungssystem (wie Magen, Speiseröhre, Mastdarm oder Darm) oder in den Lungen, Nieren, im Mund, in der Vagina und im Gehirn verursachen, obwohl diese nur gelegentlich auftreten. Symptome hierfür können sein:

- Blut im Stuhl oder schwarz gefärbte Stühle
- Blut im Urin
- Magenschmerzen
- Bluthusten / -erbrechen
- **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

### Schilddrüsenprobleme

Votrient kann die Menge an Schilddrüsenhormon in Ihrem Körper verringern. Während der Behandlung mit Votrient werden Sie daraufhin überwacht werden.

### Sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 Person von 10** betreffen:

- Bluthochdruck
- Durchfall
- Übelkeit oder Erbrechen
- Magenschmerzen
- Appetitlosigkeit
- Geschmacksstörungen oder Geschmacksverlust
- Kraftlosigkeit
- Farbveränderungen der Haare
- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker** wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

### Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Anstieg von Leberenzymen

## Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 10** betreffen:

- Verdauungsstörungen, Blähbauch, Blähungen
- Gewichtsverlust
- Nasenbluten
- Schwäche- und Müdigkeitsgefühl
- abnormale Schläfrigkeit
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Hitzewallungen
- Schwellungen durch Flüssigkeit im Gesicht, in den Händen, den Fußknöcheln, den Füßen oder den Augenlidern
- Kribbeln oder Taubheitsgefühl in den Händen, Armen, Beinen oder Füßen
- Hautausschlag, Rötung, Juckreiz, trockene Haut
- Verlust an Hautpigment
- Rötung und Schwellung der Handflächen und Fußsohlen
- übermäßiges Schwitzen
- Muskel- oder Brustschmerzen, Muskelkrämpfe
- ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare
- Heiserkeit
- **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker** wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

## Häufige Nebenwirkungen, die in Blut- und Urinuntersuchungen nachweisbar sind:

- Unterfunktion der Schilddrüse
- abnormale Leberfunktion
- Eiweiß im Urin
- Abnahme der Zahl der Blutplättchen (Zellen, die für die Blutgerinnung verantwortlich sind)
- Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen
- Anstieg des *Bilirubins* (eines Stoffes, der in der Leber hergestellt wird)
- Anstieg der *Lipase* (eines Enzyms, das eine Rolle bei der Verdauung spielt)
- Anstieg des *Kreatinins* (eines Stoffes, der in den Muskeln hergestellt wird)
- Veränderungen in den Mengen anderer verschiedener chemischer Stoffe / Enzyme im Blut. Ihr Arzt wird Sie über die Ergebnisse der Blutuntersuchungen informieren

## Gelegentliche Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 Person von 100** betreffen:

- Schlaganfall
- vorübergehender Abfall der Blutversorgung des Gehirns

- Unterbrechung der Blutversorgung eines Teils des Herzens (*Herzinfarkt*)
- Verringerung der Fähigkeit des Herzens, Blut durch den Körper zu pumpen (*Herzfunktionsstörung*)
- plötzliche Kurzatmigkeit, insbesondere wenn diese von einem stechenden Schmerz in der Brust und/oder schnellem Atmen begleitet ist (*Lungenembolie*)
- schwere Blutungen im Verdauungssystem (wie Magen, Speiseröhre, Mastdarm und Darm) oder in den Lungen, Nieren, im Mund oder im Gehirn
- Herzrhythmusstörungen (*QT-Verlängerung*)
- Langsamer Herzschlag
- Löcher (*Perforationen*) im Magen und im Darm
- abnormale Durchgänge zwischen Teilen des Darms (*Fisteln*)
- starke oder unregelmäßige Monatsblutung
- plötzlicher steiler Anstieg des Blutdrucks
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (*Pankreatitis*)
- entzündete, nicht richtig arbeitende oder geschädigte Leber
- Gelbfärbung der Haut oder der Augen (*Gelbsucht*)
- Entzündung der die Bauchhöhle umgebenden Haut (*Bauchfellentzündung*)
- Geschwüre im Mund
- Ausschläge, die juckend oder entzündlich sein können (eben oder mit erhabenen Flecken oder Bläschen)
- Häufiger Stuhlgang
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

**Gelegentliche Nebenwirkungen, die in Blut- und Urin-Untersuchungen nachweisbar sind:**

- niedrige Mengen an Kalzium oder Magnesium im Blut
- Veränderungen in den Mengen verschiedener chemischer Stoffe / Enzyme im Blut. Ihr Arzt wird Sie über die Ergebnisse der Blut- / Urinuntersuchungen informieren

**Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten**

**Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen **schwer** wird oder Sie **erheblich beeinträchtigt** oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

**5. Wie ist Votrient aufzubewahren?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Votrient nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum (Verwendbar bis:) nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Falls Sie übrige Tabletten haben sollten, dürfen Sie diese nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, das Sie nicht benötigen. Dies hilft die Umwelt zu schützen.

## **6. Weitere Informationen**

### **Was Votrient enthält**

Der Wirkstoff in Votrient **ist** Pazopanibhydrochlorid. Votrient Tabletten sind in verschiedenen Stärken erhältlich.

Votrient 200 mg: jede Tablette enthält 200 mg Pazopanib.

Votrient 400 mg: jede Tablette enthält 400 mg Pazopanib.

Die sonstigen Bestandteile in den 200 mg oder 400 mg Tabletten sind: Hypromellose, Macrogol (400), Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, Polysorbat 80, Povidon (K30), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Titandioxid (E171). Die 200 mg Tabletten enthalten außerdem Eisen(III)-oxid (E172).

### **Wie Votrient aussieht und Inhalt der Packung**

Votrient 200 mg Filmtabletten sind kapselförmig, rosa und auf einer Seite mit der Prägung „GS JT“ versehen. Sie sind in Flaschen mit 30 oder 90 Tabletten erhältlich.

Votrient 400 mg Filmtabletten sind kapselförmig, weiß und auf einer Seite mit der Prägung „GS UHL“ versehen. Sie sind in Flaschen mit 30 oder 60 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Tablettenstärken in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Glaxo Group Ltd, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Vereinigtes Königreich.

### **Hersteller**

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations), Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG 12 0DJ, Vereinigtes Königreich.

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300



**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
gsk.czmail@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: + 354 530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
repcia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im**

Dieses Arzneimittel wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.  
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.  
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zum Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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