

PAZOFRA

FRAPHARMA

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

PAZOFRA 200 mg pelliculé comprimés

PAZOFRA 400 mg comprimés pelliculés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

PAZOFRA 200 mg comprimés pelliculés

Chaque pelliculé tablette contient 200 mg pazopanib

(comme chlorhydrate). PAZOFRA 400 mg, comprimés

pelliculés

Chaque pelliculé tablette contient 400 mg pazopanib

(comme chlorhydrate). Pour la liste complète des

excipients, voir rubrique 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Rénal cellule carcinome (CCR)

PAZOFRA est indiqué dans adultes pour le Première ligne traitement de avancé

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
cellule rénale carcinome (RCC) et pour les patients qui ont déjà reçu un
traitement par cytokines pour une maladie avancée.

Mouchoir doux sarcome (STS)

PAZOFRA est indiqué pour le traitement de adulte les patients avec sélectif
sous-types de Sarcome avancé des tissus mous (STS) qui ont déjà reçu une
chimiothérapie pour une maladie métastatique ou qui ont progressé dans les 12
mois suivant un traitement (néo)adjuvant.

Efficacité et sécurité a seulement a été établi dans certain STS histologique
tumeur sous-types (voir rubrique 5.1).

3.2 Posologie et méthode de administration

PAZOFRA traitement devrait seulement être initié par un médecin
expérimenté dans le administration de médicaments anticancéreux.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Posologie

Adultes

Le recommandé dose de pazopanib pour le traitement de RCC ou STS est 800 mg une fois tous les jours.

Modifications posologiques

Dose modification (diminuer ou augmenter) devrait être dans 200 mg décrets ou incréments dans un une approche progressive basée sur la tolérance individuelle afin de gérer les effets indésirables. La dose de pazopanib ne doit pas dépasser 800 mg.

Pédiatrique population

Pazopanib devrait pas être utilisé dans enfants plus jeune que 2 ans de âge parce que de sécurité préoccupations concernant la croissance et la maturation des organes (voir sections 4.4 et 5.3).

Le sécurité et efficacité de pazopanib dans enfants vieilli 2 à 18 années de âge avoir pas encore été établi.

Actuellement disponible données sont décrit dans articles 4.8, 5.1 et 5.2 mais Non recommandation sur un une posologie peut être effectuée.

Âgé

Là sont limité Données sur le utiliser de pazopanib dans les patients vieilli 65 années et plus vieux. Dans le RCC études sur le pazopanib, dans l'ensemble, aucune différence cliniquement significative en termes de sécurité du pazopanib n'a été observée entre les sujets âgés d'au moins 65 ans et les sujets plus jeunes. L'expérience clinique n'a pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut être exclue.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Insuffisance rénale

Rénal il est peu probable que la déficience ait un cliniquement effet pertinent sur la pharmacocinétique du pazopanib compte tenu de la faible excrétion rénale du pazopanib et de ses métabolites (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. La prudence est recommandée chez les patients présentant de la créatinine autorisation ci-dessous 30 ml/min comme là est Non expérience de pazopanib dans ce patient population.

Hépatique déficience

Les recommandations posologiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sont basées sur des études pharmacocinétiques du pazopanib. dans les patients avec variable degrés de hépatique dysfonctionnement (voir paragraphe 5.2). Tous les patients avoir dû foie tests de fonctionnement pour déterminer si ils ont une insuffisance hépatique avant de commencer et pendant le traitement par le pazopanib (voir rubrique 4.4). L'administration du pazopanib aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être entreprise avec prudence et une surveillance étroite de la tolérance. 800 mg de pazopanib une fois par jour est la dose recommandée chez les patients présentant de légères anomalies des tests hépatiques sériques (définis soit comme une bilirubine normale et tout degré d'élévation de l'alanine aminotransférase (ALT), soit comme une élévation de la bilirubine (> 35 % directe) jusqu'à à 1,5 x limite supérieure de la normale (LSN) quelle que soit la valeur ALT). Une dose réduite de pazopanib à 200 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. une déficience (définie comme une élévation de la bilirubine > 1,5 à 3 x LSN outre le fait que le ALT valeur) (voir section 5.2).

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Pazopanib est pas recommandé dans les patients avec grave hépatique déficience (défini comme bilirubine totale >3 X LSN indépendamment de de la ALT valeur).

Voir section 4.4 pour foie surveillance et dose modification pour les patients avec hépatotoxicité d'origine médicamenteuse .

Méthode de administration

Pazopanib est pour oral utiliser. Il devrait être pris sans nourriture, à moins un heure avant ou deux heures après un repas (voir section 5.2). Les comprimés pelliculés doivent être pris entiers avec de l'eau et non brisés ou écrasés (voir rubrique 5.2).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substance ou à n'importe lequel de le excipients répertoriés dans section 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Hépatique effets

Des cas d'insuffisance hépatique (y compris des décès) ont été rapportés lors de l'utilisation du pazopanib. L'administration du pazopanib aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée doit être entreprise avec prudence et de manière prudente. surveillance. 800 mg pazopanib une fois tous les jours est le dose recommandée chez les patients présentant légères anomalies dans les tests sériques hépatiques (soit normal bilirubine et tout degré d'élévation de l'ALT ou élévation de bilirubine en haut à 1,5 fois LSN indépendamment de de le ALT valeur). UN réduit dose de pazopanib de 200 mg

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

une fois tous les jours est recommandé dans les patients avec modéré hépatique déficience (élévation de bilirubine > 1,5 à 3 x LSN quelle que soit la valeur ALT) (voir rubriques 4.2 et 5.2). Le pazopanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 x LSN quelle que soit la valeur de l'ALT) (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'exposition à la dose de 200 mg est nettement réduite, bien que très variable, chez ces patients, avec des valeurs considérées comme insuffisantes pour obtenir un effet cliniquement pertinent.

Dans les études cliniques avec le pazopanib, augmentation des transaminases sériques (ALT, aspartate aminotransférase [AST]) et bilirubine étaient observé (voir paragraphe 4.8). Dans la majorité de le cas, isolé augmente des taux d'ALT et d'AST ont été rapportés, sans élévation concomitante de la phosphatase alcaline ou de la bilirubine. Les patients de plus de 60 ans peuvent présenter un risque plus élevé de développer des symptômes légers (> 3 x LSN) à sévères. (>8 X LSN) élévation de ALTER. Les patients OMS porter le HLA-B*57:01 allèle avoir un augmenté risque des élévations des ALAT associées au pazopanib. La fonction hépatique doit être surveillée chez tous les sujets recevant du pazopanib, quel que soit le génotype ou l'âge (voir rubrique 5.1).

Des tests hépatiques sériques doivent être effectués avant le début du traitement par pazopanib, aux semaines 3, 5, 7 et 9, alors à mois 3 et 4, avec supplémentaire des tests comme cliniquement indiqué. Périodique essai devrait puis continuez après le mois 4.

Voir Tableau 1 pour dose modification conseils pour les patients avec ligne de base valeurs de total bilirubine

□ 1,5 X LSN et AST et ALT □ 2 x LSN :

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Tableau 1 Dose modifications pour induit par la drogue hépatotoxicité

Foie valeurs de test	Modification de la dose
Transaminases élévation entre 3 et 8 X LSN	Continuer sur pazopanib avec hebdomadaire surveillance de foie fonctionner jusqu'à ce que les transaminases reviennent au grade 1 ou à la ligne de base.
Transaminases élévation de >8 x LSN	Interrompre pazopanib jusqu'à transaminases retour à Grade 1 ou ligne de base. Si le bénéfice potentiel de la reprise du traitement par le pazopanib est considéré comme supérieur au risque d'hépatotoxicité, réintroduire le pazopanib à une dose réduite de 400 mg par jour et effectuer des analyses sériques hépatiques chaque semaine pendant 8 semaines. Suivant réintroduction de le pazopanib, si transaminase élévations >3 X La LSN récursive, le pazopanib doit alors être définitivement arrêté.
Transaminases élévations > 3 x LSN en même temps que la bilirubine élévations >2 X LSN	En permanence cesser pazopanib. Les patients doivent être surveillés jusqu'au retour au grade 1 ou au niveau de référence. Le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Une hyperbilirubinémie légère et indirecte (non conjuguée) peut survenir chez les patients atteints du syndrome de Gilbert. Les patients avec seulement un bénin indirect hyperbilirubinémie, syndrome de Gilbert connu ou suspecté et élévation du taux d'ALT >3 X LSN devrait être géré comme par le recommandations présentées pour les élévations isolées de l'ALT.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Concomitant utiliser de pazopanib et simvastatine augmente le risque de ALT élévations (voir section 4.5) et doit être entreprise avec prudence et une surveillance étroite.

Hypertension

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements d'hypertension, y compris des épisodes symptomatiques nouvellement diagnostiqués de élevé sang pression (hypertendu crise) avoir s'est produit. Sang pression devrait être bien contrôlé avant de commencer le pazopanib. Les patients doivent être surveillés pour détecter toute hypertension précoce après le début du traitement (pas plus d'une semaine après le début du pazopanib) et fréquemment par la suite pour garantir le contrôle de la pression artérielle. Sang élevé des niveaux de pression artérielle (pression artérielle systolique \geq 150 mm Hg ou pression artérielle diastolique \geq 100 mm Hg) sont survenus au début du traitement (environ 40 % des cas sont survenus au jour 9 et environ 90 % des cas sont survenus au cours des 18 premières semaines). Pression artérielle devrait être surveillé et géré rapidement en utilisant un combinaison de anti-hypertenseur traitement et modification de la dose du pazopanib (interruption et reprise à une dose réduite basée sur le jugement clinique) (voir rubriques 4.2 et 4.8). Le pazopanib doit être arrêté s'il existe des signes de crise hypertensive ou si l'hypertension est sévère et persiste malgré le traitement antihypertenseur et la réduction de la dose de pazopanib.

Postérieur réversible encéphalopathie syndrome (PRES)/Réversible postérieur leucoencéphalopathie syndrome (SLPR)

PRES/RPLS a a été signalé dans association avec pazopanib. PRES/RPLS peut présent avec maux de tête, hypertension, convulsions, léthargie, confusion, cécité et autres troubles visuels et neurologiques, et peuvent être mortels. Les

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
patients développant un SEPR/RPLS doivent interrompre définitivement le traitement par le pazopanib.

Interstitiel poumon maladie (PID)/Pneumopathie

Une PID, qui peut être mortelle, a été rapportée en association avec le pazopanib (voir rubrique 4.8). Les patients devraient être surveillés pour pulmonaire symptômes indicatif de PID/pneumopathie et pazopanib devrait être interrompu chez les patients développant une PID ou une pneumopathie.

Cardiaque dysfonctionnement/Cœur échec

Les risques et les bénéfices du pazopanib doivent être pris en compte avant de commencer le traitement chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque préexistant. L'innocuité et la pharmacocinétique du pazopanib chez les patients atteints de à grave cœur échec ou ceux avec un ci-dessous gauche normale ventriculaire éjection fraction (FEVG) n'ont pas été étudiés.

Dans Etudes cliniques avec le pazopanib, événements de cardiaque dysfonctionnement tel comme congestif cœur échec et une diminution de la FEVG est survenue (voir rubrique 4.8). Dans une étude randomisée comparant le pazopanib et le sunitinib dans le traitement du CCR (VEG108844), les sujets ont subi des mesures de base et de suivi de la FEVG.

Un dysfonctionnement myocardique est survenu chez 13 % (47/362) des sujets du bras pazopanib, contre 11 % (42/369) des sujets du bras sunitinib. Une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez 0,5 % des sujets dans chaque bras de traitement. Une insuffisance cardiaque congestive a été signalée chez 3 sujets sur 240 (1 %) dans l'étude de phase III VEG110727 STS. Diminution de la FEVG chez les sujets ayant eu une FEVG après l'inclusion et le suivi les mesures étaient détecté dans 11% (15/140) dans le pazopanib bras,

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
par rapport avec 3% (1/39) dans le bras placebo.

Facteurs de risque

Treize des 15 sujets du bras pazopanib de l'étude STS de phase III souffraient d'hypertension concomitante. lequel peut avoir exacerbé cardiaque dysfonctionnement dans les patients à risque par en augmentant post-charge cardiaque. 99 % des patients (243/246) inclus dans l'étude STS de phase III, y compris les 15 sujets, ont reçu de l'anthracycline. Un traitement antérieur aux anthracyclines peut être un facteur de risque de dysfonctionnement cardiaque.

Résultat

Quatre de le 15 sujets avait récupération complète (dans 5% de ligne de base) et 5 avait partiel récupération (dans la plage normale, mais > 5 % en dessous de la valeur de base). Un sujet ne s'est pas rétabli et les données de suivi n'étaient pas disponibles pour les 5 autres sujets.

Gestion

Interruption de pazopanib et/ou dose réduction devrait être combiné avec traitement de hypertension (le cas échéant, se référer à la section d'avertissement sur l'hypertension ci-dessus) chez les patients présentant des réductions significatives de la FEVG, comme indiqué cliniquement.

Les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme clinique d'insuffisance cardiaque congestive. Référence et périodique évaluation de FEVG est recommandé dans les patients à risque de cardiaque dysfonctionnement.

QT prolongement et torsade de pointes

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes sont survenus (voir rubrique 4.8). Le

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

pazopanib doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, chez les patients prenant des antiarythmiques ou d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT. et dans les patients avec pertinent préexistant cardiaque maladie. Quand en utilisant le pazopanib, ligne de base et une surveillance périodique des électrocardiogrammes et le maintien des électrolytes (par exemple calcium, magnésium, potassium) dans les limites normales sont recommandés.

Artériel thrombotique événements

Dans clinique études avec le pazopanib, myocardique infarctus du myocarde l'ischémie, ischémique accident vasculaire cérébral et un accident ischémique transitoire ont été observés (voir rubrique 4.8). Des événements mortels ont été observés.

Le pazopanib doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque accru d'événements thrombotiques ou qui avoir avait un histoire de thrombotique événements. Pazopanib a pas a été étudié dans les patients OMS avoir a eu un événement au cours des 6 mois précédents. Une décision de traitement doit être prise sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Veineux thromboembolique événements

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements thromboemboliques veineux, notamment une thrombose veineuse et des événements mortels pulmonaire embolie avoir s'est produit. Alors que observé dans les deux RCC et STS études, le l'incidence était plus élevée dans la population STS (5 %) que dans la population RCC (2 %).

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Thrombotique microangiopathie (TMA)

Une MAT a été rapportée dans les études cliniques avec le pazopanib en monothérapie, en association avec le bevacizumab et en association avec le topotécan (voir rubrique 4.8). Les patients développant une MAT doivent interrompre définitivement le traitement par pazopanib. Une inversion des effets de la TMA a été observée après traitement était interrompu. Pazopanib est pas indiqué pour utilisation dans combinaison avec autre agents.

Hémorragique événements

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements hémorragiques ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Des événements hémorragiques mortels sont survenus. Le pazopanib n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hémoptysie, d'hémorragie cérébrale ou d'hémorragie gastro-intestinale (GI) cliniquement significative. 6 mois. Pazopanib devrait être utilisé avec prudence dans les patients avec significatif risque de hémorragie.

Anévrismes et artère dissection

L'utilisation d'inhibiteurs de la voie du VEGF chez les patients avec ou sans hypertension peut favoriser la formation de anévrismes et/ou artère dissection. Avant initier le pazopanib, ce risque devrait être soigneusement étudié chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrismes.

Gastro-intestinal (GI) perforations et fistule

Dans clinique études avec le pazopanib, événements de GI perforation ou fistule avoir s'est produit (voir paragraphe 4.8). Des événements de perforation mortels se sont produits. Le pazopanib doit être utilisé avec

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

prudence chez les patients présentant un risque de perforation gastro-intestinale ou de fistule.

Cicatrisation des plaies

Non officiel études de le effet de pazopanib sur blesser guérison avoir a été menée. Étant donné que les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) peuvent altérer la cicatrisation des plaies, le traitement par le pazopanib doit être arrêté à moins 7 jours avant à programmé chirurgie. Le décision à CV pazopanib après la chirurgie doit être basé sur le jugement clinique d'une cicatrisation adéquate de la plaie. Le pazopanib doit être arrêté chez les patients présentant une déhiscence de la plaie.

Hypothyroïdie

Dans les études cliniques avec le pazopanib, des événements d'hypothyroïdie sont survenus (voir rubrique 4.8). Une mesure de base en laboratoire de la fonction thyroïdienne est recommandée et les patients souffrant d'hypothyroïdie doivent être traité comme par standard médical pratique avant à le commencer de pazopanib traitement. Tous les patients doit être étroitement surveillé pour détecter tout signe et symptôme de dysfonctionnement thyroïdien sous traitement par le pazopanib.

Laboratoire surveillance de thyroïde fonction devrait être effectué périodiquement et géré comme selon la pratique médicale standard.

Protéinurie

Dans clinique études avec le pazopanib, protéinurie a a été signalé. Référence et périodique une analyse d'urine pendant le traitement est recommandée et les patients doivent être surveillés pour déceler une aggravation de la protéinurie. Pazopanib devrait être abandonné si le patient développe

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
néphrotique syndrome. Syndrome de lyse tumorale (TLS)

La survenue de TLS, y compris mortels, a été associée à l'utilisation du pazopanib (voir rubrique 4.8). Les patients à augmenté risque de TLS sont ceux avec rapidement croissance tumeurs, un haut charge tumorale, rénal dysfonctionnement, ou déshydratation. Préventif mesures, tel comme traitement de haut urique les niveaux d'acide et l'hydratation intraveineuse devraient être envisagé avant le début de PAZOFRA. Les patients à risque doivent être étroitement surveillés et traités selon les indications cliniques.

Pneumothorax

Dans les études cliniques avec le pazopanib dans le sarcome avancé des tissus mous, des événements de pneumothorax sont survenus. (voir section 4.8). Les patients sur pazopanib traitement devrait être observé étroitement pour panneaux et des symptômes de pneumothorax.

Pédiatrique population

Étant donné que le mécanisme d'action du pazopanib peut gravement affecter la croissance et la maturation des organes au cours tôt postnatal développement dans rongeurs (voir section 5.3), pazopanib devrait pas être donné aux patients pédiatriques de moins de 2 ans.

Infections

Cas de sérieux infections (avec ou sans neutropénie), dans quelques cas avec fatal résultat, avoir été signalé.

Combinaison avec autre systémique anti-cancer thérapies

Les études cliniques sur le pazopanib en association avec un certain nombre

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
d'autres traitements anticancéreux (notamment le pemetrexed, le lapatinib ou le pembrolizumab) ont été interrompues prématurément en raison de préoccupations concernant une augmentation toxicité et/ou mortalité, et un sûr et efficace combinaison dose a pas a été établis avec ces régimes.

Grossesse

Pré-clinique études dans animaux avoir montré reproducteur toxicité (voir paragraphe 5.3). Si pazopanib est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle reçoit du pazopanib, le risque potentiel pour le fœtus doit être être expliqué à le patient. Femmes en âge de procréer devrait être conseillé éviter de tomber enceinte pendant un traitement par pazopanib (voir rubrique 4.6).

Interactions

Un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) doit être évité en raison du risque d'exposition accrue au pazopanib (voir rubrique 4.5). Sélection de alternative concomitant médicinal des produits avec Non ou minimal potentiel pour inhiber le CYP3A4, la P-gp ou la BCRP doivent être envisagées.

Concomitant traitement avec inducteurs de CYP3A4 devrait être évité exigible à risque de diminué exposition au pazopanib (voir rubrique 4.5).

Cas de hyperglycémie avoir a été observé pendant concomitant traitement avec kétoconazole.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Concomitant administration de pazopanib avec uridine diphosphate glucuronosyl transférabilité Les substrats de l'UGT1A1 (par exemple l'irinotécan) doivent être utilisés avec prudence car le pazopanib est un inhibiteur de l'UGT1A1 (voir rubrique 4.5).

Pamplemousse jus devrait être évité pendant traitement avec pazopanib

(voir paragraphe 4.5). Excipients

Ce médicament contient moins que 1 mmol sodium (23 mg) par pelliculé tablette, que est à disons essentiellement « sans sodium ».

Interaction avec autre médicament des produits et autre formes de interaction

Effets de autre médicament des produits sous pazopanib

Dans vitro études suggéré que le oxydant métabolisme de pazopanib dans humain foie microsomes est médiée principalement par le CYP3A4, avec mineure contributions du CYP1A2 et du CYP2C8. Par conséquent, les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 peuvent altérer le métabolisme du pazopanib.

CYP3A4, P-gp, BCRP inhibiteurs

Pazopanib est un substrat pour CYP3A4, P-gp et BCRP.

Administration concomitante de pazopanib (400 mg une fois par jour) avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp kétoconazole (400 mg une fois tous les jours) pour 5 consécutifs jours abouti dans un 66% et 45% augmentation de l'ASC moyenne du pazopanib (0-24) et C_{max} , respectivement, par rapport à l'administration de pazopanib seul (400 mg une fois par jour pendant 7 jours). Comparaisons des paramètres

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
pharmacocinétiques du pazopanib C_{max} (plage de moyennes 27,5 à 58,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) et AUC₍₀₋₂₄₎ (plage de moyennes 48,7 à 1 040 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) après administration de 800 mg de pazopanib seul et après administration de 400 mg de pazopanib plus 400 mg de kétoconazole (C_{max} 59,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ASC moyenne₍₀₋₂₄₎ 1 300 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) a indiqué qu'en présence d'un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp, une réduction de la dose à 400 mg de pazopanib une fois par jour sera, chez la majorité des patients. , résultat dans systémique exposition similaire à que observé après administration de 800 mg pazopanib une fois par jour seul. Certains patients peuvent toutefois présenter une exposition systémique au pazopanib supérieure à celle observée après l'administration de 800 mg de pazopanib seul.

Co-administration de pazopanib avec autre fort inhibiteurs de le CYP3A4 famille (par exemple itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine, voriconazole) peuvent augmenter les concentrations de pazopanib. Le jus de pamplemousse contient un inhibiteur du CYP3A4 et peut également augmenter les concentrations plasmatiques de pazopanib.

Administration de 1 500 mg de lapatinib (un substrat et un faible inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp et un puissant inhibiteur de BCRP) avec 800 mg pazopanib abouti dans un environ 50% à 60% augmentation de l'ASC moyenne du pazopanib₍₀₋₂₄₎ et C_{max} par rapport à l'administration de 800 mg de pazopanib seul.

Inhibition de P-gp et/ou BCRP par lapatinib probable contribué à le augmenté exposition à pazopanib.

La co-administration du pazopanib avec un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp et de la BCRP, tel que le lapatinib, entraînera dans un augmenter dans plasma pazopanib concentration. Co-administration avec puissant P-gp ou Les inhibiteurs de la BCRP peuvent également modifier l'exposition et la

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

distribution du pazopanib, y compris sa distribution dans le système nerveux central (SNC).

Concomitant utiliser de pazopanib avec un fort CYP3A4 inhibiteur devrait être évité (voir section 4.4). Si aucune alternative médicalement acceptable à un inhibiteur puissant du CYP3A4 n'est disponible, la dose de pazopanib doit être réduite à 400 mg par jour en cas d'administration concomitante. Dans de tels cas, il convient de porter une attention particulière aux effets indésirables du médicament et une réduction supplémentaire de la dose peut être envisagée si d'éventuels événements indésirables liés au médicament sont observés.

L'association avec des inhibiteurs puissants de la P-gp ou de la BCRP doit être évitée, ou la sélection d'un autre traitement concomitant. médicinal produit avec Non ou minimal potentiel à inhiber P-gp ou BCRP est recommandé.

CYP3A4, P-gp, BCRP inducteurs

CYP3A4 inducteurs tel comme rifampicine peut diminuer plasma pazopanib concentration. Co-administration de pazopanib avec puissant P-gp ou BCRP inducteurs peut modifier le exposition et distribution de pazopanib, y compris la distribution dans le SNC. La sélection d'un autre médicament concomitant avec un potentiel d'induction d'enzymes ou de transporteurs nul ou minime est recommandée.

Effets de pazopanib sur autre médicinal des produits

in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le pazopanib inhibait les enzymes CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1. L'induction potentielle du CYP3A4 humain a été démontrée dans un test PXR humain *in vitro*. Des études de pharmacologie clinique, utilisant du pazopanib à la dose de 800 mg une fois par jour, ont démontré que le pazopanib n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la caféine (substrat de la

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
sonde CYP1A2), de la warfarine (substrat de la sonde CYP2C9) ou de l'oméprazole (substrat de la sonde CYP2C19) chez les patients cancéreux. . Le pazopanib a entraîné une augmentation d'environ 30 % de l'ASC et de la C_{max} moyennes . de midazolam (substrat de la sonde CYP3A4) et augmentations de 33 % à 64 % du rapport des concentrations de dextrométhorphan aux concentrations de dextrophane dans l'urine après administration orale de dextrométhorphan (CYP2D6 sonde substrat). Co-administration de pazopanib 800 mg une fois tous les jours et le paclitaxel 80 mg/m² (substrat du CYP3A4 et du CYP2C8) une fois par semaine ont entraîné une augmentation moyenne de 26 % et 31 % de l'ASC et de la C_{max} du paclitaxel , respectivement.

Basé sur la CI₅₀ *in vitro* et C_{max} plasmatique *in vivo* valeurs, métabolites du pazopanib GSK1268992 et GSK1268997 peut contribuer à le filet inhibiteur effet de pazopanib vers BCRP. De plus, l'inhibition de la BCRP et de la P-gp par le pazopanib dans le tractus gastro-intestinal ne peut être exclue. Des précautions doivent être prises lorsque le pazopanib est co-administré avec d'autres substrats oraux de la BCRP et de la P-gp.

Dans vitro , pazopanib inhibé humain organique anion transporter polypeptide (OATP1B1). Il ne peut pas être exclu que le pazopanib affectera la pharmacocinétique du substrats de l'OATP1B1 (par exemple statines, voir « Effet de l'utilisation concomitante du pazopanib et de la simvastatine » ci-dessous).

Pazopanib est un inhibiteur de le uridine diphosphoglucuronosyl-transférase 1A1 (UGT1A1) enzyme *in vitro* . Le métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38, est un substrat de l'OATP1B1 et de l'UGT1A1.

Co-administration de pazopanib 400 mg une fois tous les jours avec cétuximab 250 mg/m² et irinotécan

Une dose de 150 mg/m² a entraîné une augmentation d'environ 20 % de l'exposition systémique au SN-38. Le pazopanib peut avoir un plus grand

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

impact sur SN-38 disposition dans sujets avec le UGT1A1*28 polymorphisme relatif aux sujets porteurs de l'allèle de type sauvage. Cependant, le génotype UGT1A1 n'était pas toujours prédictif de l'effet du pazopanib sur l'élimination du SN-38. Des précautions doivent être prises lorsque le pazopanib est co-administré avec des substrats de l'UGT1A1.

Effet de concomitant utiliser de pazopanib et simvastatine

L'utilisation concomitante de pazopanib et de simvastatine augmente l'incidence des élévations des ALAT. Résultats de un méta-analyse en utilisant mis en commun données depuis clinique études avec pazopanib montrer que ALT Un taux > 3 fois la LSN a été rapporté chez 126/895 (14 %) des patients n'ayant pas utilisé de statines, contre 11/41 (27 %) des patients ayant reçu une utilisation concomitante de simvastatine (p = 0,038). Si un patient recevant de manière concomitante de la simvastatine développe des élévations des taux d'ALAT, suivez les recommandations concernant la posologie du pazopanib et arrêtez la simvastatine (voir rubrique 4.4). De plus, l'utilisation concomitante de pazopanib et d'autres statines doit être entreprise avec prudence comme là sont insuffisant données disponible à évaluer leur impact sur ALT les niveaux. Il ne peut être exclu que le pazopanib affecte la pharmacocinétique d'autres statines (par exemple atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, rosuvastatine).

Effet de nourriture sur pazopanib

L'administration de pazopanib avec un repas riche en graisses ou faible en graisses entraîne une augmentation d'environ 2 fois dans AUC et Cmax . _
Donc, pazopanib devrait être administré à moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Médicinal des produits que augmenter pH gastrique

L'administration concomitante de pazopanib et d'ésoméprazole diminue la biodisponibilité de pazopanib par environ 40% (ASC et C_{max}), et co-administration de pazopanib avec les médicaments qui augmentent le pH gastrique doivent être évités. Si l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est médicalement nécessaire, c'est recommandé que le dose de pazopanib être pris sans nourriture une fois tous les jours le soir en concomitance avec l'IPP. Si l'administration concomitante d'un récepteur H₂ antagoniste est médicalement nécessaire, pazopanib doit être pris sans nourriture au moins 2 heures avant ou au moins 10 heures après une dose d'un antagoniste des récepteurs H₂. Le pazopanib doit être administré au moins 1 heure avant ou 2 heures après administration de courte durée d'action antiacides. Les recommandations pour la manière dont les IPP et les antagonistes des récepteurs H₂ sont co-administrés repose sur des considérations physiologiques.

3.5 La fertilité, grossesse et lactation

Grossesse/ La contraception dans mâles et les femelles

Il n'y a pas de données adéquates depuis le utiliser de pazopanib dans enceinte femmes. Études dans animaux ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

Pazopanib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si la clinique condition de la femme a besoin d'un traitement avec pazopanib. Si pazopanib est utilisé pendant grossesse, ou si le patient devient enceinte pendant qu'elle reçoit du pazopanib, le risque potentiel pour le fœtus doit être expliqué à la patiente.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Femmes de maternité potentiel devrait être informé à utiliser adéquat contraception pendant traitement et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de pazopanib et pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par pazopanib.

Les patients de sexe masculin (y compris ceux qui ont subi une vasectomie) doivent utiliser des préservatifs pendant les rapports sexuels pendant qu'ils prennent du pazopanib et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose de pazopanib pour éviter tout risque potentiel. exposition à le médicinal produit pour les femmes enceintes les partenaires et femelle les partenaires de potentiel reproductif .

Allaitement maternel

L'innocuité de l'utilisation du pazopanib pendant l'allaitement n'a pas été établie. On ne sait pas si le pazopanib ou c'est métabolites sont excrété dans humain lait. Là sont Non animal données sur le excrétion du pazopanib dans animal lait. UN risque à les allaités enfant ne peut pas être exclu. Allaitement maternel devrait être interrompu pendant le traitement par le pazopanib.

La fertilité

Animal études indiquer que mâle et femelle la fertilité peut être affecté par traitement avec pazopanib (voir rubrique 5.3).

3.6 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

PAZOFRA a non ou influence négligeable sur la capacité de conduire et utiliser Machines. UN effet néfaste sur tel activités ne peut pas être prédit depuis le

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

pharmacologie de pazopanib. Le clinique statut de le patient et le profil d'événements indésirables du pazopanib doivent être gardés à l'esprit lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui nécessitent du jugement, des capacités motrices ou cognitives. Les patients doivent éviter de conduire ou d'utiliser des machines s'ils se sentent étourdis, fatigués ou faibles.

Indésirable effets

Résumé de le profil de sécurité

Données regroupées de l'étude pivot RCC (VEG105192, n = 290), de l'étude d'extension (VEG107769, n = 71), de l'étude de soutien de phase II (VEG102616, n = 225) et du groupe parallèle, ouvert et randomisé. Phase III non-infériorité étude (VEG108844, n = 557) étaient évalué dans le dans l'ensemble évaluation de sécurité et de tolérabilité du pazopanib (n total = 1 149) chez les sujets atteints de CCR (voir rubrique 5.1).

Données regroupées de l'étude pivot STS (VEG110727, n = 369) et de l'étude complémentaire de phase II (VEG20002, n = 142) était évalué dans le dans l'ensemble évaluation de sécurité et tolérance de pazopanib (population totale de sécurité n = 382) chez les sujets atteints de STS (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables graves les plus importants identifiés dans les études RCC ou STS étaient des effets ischémiques transitoires. attaque, ischémique accident vasculaire cérébral, myocardique l'ischémie, myocardique et cérébral infarctus, dysfonctionnement cardiaque, perforation et fistule gastro-intestinales, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes et pulmonaires, gastro-intestinales et hémorragie cérébrale, tous les effets indésirables étant signalé dans <1% des patients traités. D'autres effets indésirables graves importants identifiés dans les études STS comprenaient des événements thromboemboliques veineux, un dysfonctionnement ventriculaire gauche et un

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
pneumothorax.

Fatal événements qui étaient considérés peut-être en rapport à pazopanib inclus gastro-intestinal hémorragie, hémorragie pulmonaire/hémoptysie, fonction hépatique anormale, perforation intestinale et accident vasculaire cérébral ischémique.

Les plus communes réactions négatives (expérimentées par au moins 10% de les patients) de n'importe lequel grade dans le RCC et STS essais inclus: diarrhée, changement de couleur des cheveux, hypopigmentation de la peau, éruption cutanée, hypertension, nausée, mal de tête, fatigue, anorexie, vomissement, dysgueusie, stomatite, diminution de poids, douleur, augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase élevée.

Négatives réactions médicamenteuses, toutes les notes, qui étaient signalées dans RCC et STS sujets ou pendant le

la période post-commercialisation est répertoriée ci-dessous par MedDRA classe d'organes du système corporel, fréquence et note de gravité. La convention suivante a été utilisée pour la classification de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Les catégories ont été attribuées en fonction de absolues fréquences en clinique données d'essai. Données post-commercialisation sur sécurité et tolérance à travers tous pazopanib Etudes cliniques et depuis spontanés rapports ont également été évalués. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables de même fréquence sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Tabulé liste de négatif réactions

Tableau 2 Liés au traitement négatif réactions signalé dans RCC études (n = 1149) ou pendant la période post-commercialisation

Système Cours d'orgue	Fréquence (toutes notes)	Négatif réactions	Tous notes n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations	Commun	Infections (avec ou sans neutropénie)†	pas connu	pas connu	pas connu
	Rare	Gingivale infection	1 (<1%)	0	0
		Infectieux péritonite	1 (<1%)	0	0
Tumeurs bénin, malin et non précisé (y compris kystes et polypes)	Rare	Tumeur douleur	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Sang et lymphatique troubles du système	Commun	Thrombocytopénie	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
		Neutropénie	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
		Leucopénie	63 (5%)	5 (<1%)	0
	Rare	Polyglobulie	6 (0,03%)	1	0
	Rare	Microangiopathie thrombotique (y compris purpura thrombocytopéni	pas connu	pas connu	pas connu

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

		que thrombotique et hémolytique et urémique syndrome)†			
Troubles endocriniens	Commun	Hypothyroïdie	83 (7%)	1 (<1%)	0
Métabolisme et troubles de la nutrition	Très commun	Diminué appétit ^e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Commun	Hypophosphatémie	21 (2%)	7 (<1%)	0
		Déshydratation	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Rare	Hypomagnésémie	10 (<1%)	0	0
	Pas connu	Tumeur syndrome de lyse [*]	pas connu	pas connu	pas connu
Troubles psychiatriques	Commun	Insomnie	30 (3%)	0	0
Nerveux troubles du	Très commun	Dysgueusie ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
		Mal de tête	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Commun	Vertiges	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Léthargie	30 (3%)	3 (<1%)	0
		Paresthésie	20 (2%)	2 (<1%)	0
		Périphérique neuropathie sensorielle	17 (1%)	0	0
	Rare	Hypoesthésie	8 (<1%)	0	0
		Transitoire accident ischémique	7 (<1%)	4 (<1%)	0
		Somnolence	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Accident vasculaire cérébral	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Ischémique accident vasculaire cérébral	2 (<1%)	0	1 (<1%)

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

système	Rare	Encéphalopathie postérieure réversible / leucoencéphalopathie postérieure réversible syndromet	pas connu	pas connu	pas connu
Œil troubles	Commun	Vision flou	19 (2%)	1 (<1%)	0
	Rare	de la rétine †	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Rétinien larme†	1 (<1%)	1 (<1%)	0
		Cil décoloration	4 (<1%)	0	0
Troubles cardiaques	Rare	Bradycardie	6 (<1%)	0	0
		Myocardique infarctus	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
		Dysfonctionnement cardiaque f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Myocardique ischémie	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Troubles vasculaires	Très commun	Hypertension	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Commun	Chaud affleurer	16 (1%)	0	0
		Thromboembolique veineux événement g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
		Rinçage	12 (1%)	0	0
	Rare	Hypertendu crise	6 (<1%)	0	2 (<1%)
		Hémorragie	1 (<1%)	0	0
	Rare	Anévrismes et dissections artérielles †	pas connu	pas connu	pas connu
	Commun	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
		Dysphonie	48 (4%)	0	0
		Dyspnée	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
		Hémoptyisie	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Rare	Rhinorrhée	8 (<1%)	0	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Respiratoire, troubles médiastinaux		Hémorragie pulmonaire	2 (<1%)	0	0
		Pneumothorax	1 (<1%)	0	0
	Rare	pulmonaire interstitielle /pneumopathie†	pas connu	pas connu	pas connu

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Problèmes gastro-intestinaux	Très commun	Diarrhée	614 (53%)	65 (6%)	2 (<1%)
		Nausée	386 (34%)	14 (1%)	0
		Vomissement	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
		Abdominal douleur	139 (12%)	15 (1%)	0
	Commun	Stomatite	96 (8%)	4 (<1%)	0
		Dyspepsie	83 (7%)	2 (<1%)	0
		Flatulence	43 (4%)	0	0
		Abdominal distension	36 (3%)	2 (<1%)	0
		Bouche ulcération	28 (2%)	3 (<1%)	0
		Bouche sèche	27 (2%)	0	0
	Rare	Pancréatite	8 (<1%)	4 (<1%)	0
		Hémorragie rectale	8 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hématochezia	6 (<1%)	0	0
		Hémorragie gastro-intestinale	4 (<1%)	2 (<1%)	0
		Mélna	4 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fréquent mouvements intestinaux	3 (<1%)	0	0
		Anal hémorragie	2 (<1%)	0	0
		Grand perforation de l'intestin	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Bouche hémorragie	2 (<1%)	0	0
		Supérieur hémorragie gastro-intestinale	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Fistule entérocutanée	1 (<1%)	0	0
		Hématémèse	1 (<1%)	0	0
		Hémorragie hémorroïdaire	1 (<1%)	0	0
		Iléal perforation	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Hémorragie œsophagienne	1 (<1%)	0	0
	Hémorragie rétropéritonéale	1 (<1%)	0	0	
	Commun	Hyperbilirubinémie	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Hépatique fonction anormale	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
		Hépatotoxicité	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
Rare		Jaunisse	3 (<1%)	1 (<1%)	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Troubles hépatobiliaires		Médicament induit lésion hépatique	2 (<1%)	2 (<1%)	0
		Hépatique échect†	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Troubles cutanés et sous-cutanés	Très commun	Cheveux couleur changement	404 (35%)	1 (<1%)	0
		Palmo-plantaire syndrome d'érythrodysesthésie	206 (18%)	39 (3%)	0
		Alopécie	130 (11%)	0	0
		Eruption cutanée	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Commun	Hypopigmentation cutanée	52 (5%)	0	0
		Sec peau	50 (4%)	0	0
		Prurit	29 (3%)	0	0
		Erythème	25 (2%)	0	0
		Dépigmentation cutanée	20 (2%)	0	0
		Hyperhidrose	17 (1%)	0	0
	Rare	Troubles des ongles	11 (<1%)	0	0
		Exfoliation de la peau	10 (<1%)	0	0
		Réaction de photosensibilité	7 (<1%)	0	0
		Eruption cutanée érythémateux	6 (<1%)	0	0
		Troubles de la peau	5 (<1%)	0	0
		Eruption cutanée maculaire	4 (<1%)	0	0
		Eruption cutanée prurigineux	3 (<1%)	0	0
		Eruption cutanée vésiculaire	3 (<1%)	0	0
		Prurit généralisé	2 (<1%)	1 (<1%)	0
		Eruption cutanée généralisé	2 (<1%)	0	0
Eruption cutanée papuleux		2 (<1%)	0	0	
Plantaire érythème cutané †		1 (<1%)	0	0	
		pas connu	pas connu	pas connu	
musculo-squelettiques et du tissu		Commun	Arthralgie	48 (4%)	8 (<1%)
	Myalgie		35 (3%)	2 (<1%)	0
	Muscle spasmes		25 (2%)	0	0
	Rare	Appareil locomoteur douleur	9 (<1%)	1 (<1%)	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

conjonctif					
Rénal et urinaire troubles	Très Commun	Protéinurie	135 (12%)	32 (3%)	0
	Rare	Hémorragie voies urinaires	1 (<1%)	0	0
Système reproducteur et troubles du sein	Rare	Ménorragie	3 (<1%)	0	0
		Hémorragie vaginale	3 (<1%)	0	0
		Métrorragie	1 (<1%)	0	0
Général troubles et conditions au site d'administration	Très commun Commun	Fatigue	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
		Muqueuse inflammation	86 (7%)	5 (<1%)	0
		Asthénie	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
		Œdème ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
	Rare	Poitrine douleur	18 (2%)	2 (<1%)	0
		Des frissons	4 (<1%)	0	0
		Muqueux trouble membranaire	1 (<1%)	0	0
	Très commun	Alanine aminotransférases augmenté	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
		Aspartate aminotransférase augmenté	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Commun	Poids diminué	96 (8%)	7 (<1%)	0
		Sang la bilirubine a augmenté	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Sang la créatinine a augmenté	55 (5%)	3 (<1%)	0
		Lipase augmentée	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
		Blanc sang cellule le nombre a diminué ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Enquêtes		Sang thyroïde stimulant hormone augmentée	36 (3%)	0	0
		Amylase augmenté	35 (3%)	7 (<1%)	0
		Augmentation de la gamma-glutamyltransférase	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
		Sang la pression a augmenté	15 (1%)	2 (<1%)	0
		Sang urée augmenté	12 (1%)	1 (<1%)	0
		Foie fonction test anormal	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
		Rare	Hépatique enzyme augmenté	11 (<1%)	4 (<1%)
	Sang la glycémie a diminué	7 (<1%)	0	1 (<1%)	
	Electrocardiogramme QT prolongé	7 (<1%)	2 (<1%)	0	
	Augmentation des transaminases	7 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Thyroïde fonction test anormal	3 (<1%)	0	0	
	Pression artérielle diastolique augmenté	2 (<1%)	0	0	
	Sang pression systolique augmenté	1 (<1%)	0	0	

† Liés au traitement négatif réaction signalé pendant post-commercialisation période (spontané cas rapports et effets indésirables graves issus de toutes les études cliniques sur le pazopanib).

* Lié au traitement négatif réaction signalé seulement pendant le post-commercialisation période. Fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Le suivant termes avoir a été combiné:

^{un} Abdominal douleur, abdominal douleur supérieur et abdominal douleur inférieur

^b Œdème, œdème périphérique, œil œdème, localisé œdème et affronter œdème

^c Dysgueusie, agueusie et hypogueusie

^d Blanc cellule compter diminué, neutrophile compter diminué et leucocyte compter diminué

^e Diminué appétit et anorexie

^F Cardiaque dysfonctionnement, gauche ventriculaire dysfonctionnement, cardiaque échec et

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

<p>contraignant cardiomyopathie ^g Veineux thromboembolique événement, profond veine thrombose, pulmonaire embolie et thrombose</p>
--

Neutropénie, thrombocytopénie et palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome étaient observé plus fréquemment chez les patients d'origine est-asiatique.

Tableau 3 Liés au traitement négatif réactions signalé dans STS études (n = 382) ou pendant période post-commercialisation

Système Cours d'orgue	Fréquence (toutes notes)	Négatif réactions	Tous notes n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Infections et infestations	Commun	Gingivale infection	4 (1%)	0	0
Tumeurs bénin, malin et non précisé (y compris kystes et polypes)	Très commun	Tumeur douleur	121 (32%)	32 (8%)	0
Sang et lymphatique troubles du système ^f	Très commun	Leucopénie	106 (44%)	3 (1%)	0
		Thrombocytopénie	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
		Neutropénie	79 (33%)	10 (4%)	0
	Rare	Microangiopathie thrombotique (y compris purpura thrombocytopéni	1 (<1%)	1 (<1%)	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

		que thrombotique et hémolytique et urémique syndrome)			
Troubles endocriniens	Commun	Hypothyroïdie	18 (5%)	0	0
Métabolisme et troubles de la nutrition	Très commun	Diminué appétit	108 (28%)	12 (3%)	0
		Hypoalbuminémie ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Commun	Déshydratation	4 (1%)	2 (1%)	0
	Rare	Hypomagnésémie	1 (<1%)	0	0
	Pas connu	Tumeur syndrome de lyse [*]	pas connu	pas connu	pas connu
Troubles psychiatriques	Commun	Insomnie	5 (1%)	1 (<1%)	0
Nerveux troubles du système	Très commun	Dysgueusie ^c	79 (21%)	0	0
		Mal de tête	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Commun	Périphérique neuropathie sensorielle	30 (8%)	1 (<1%)	0
		Vertiges	15 (4%)	0	0
	Rare	Somnolence	3 (<1%)	0	0
		Paresthésie	1 (<1%)	0	0
		Cérébral infarctus	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Œil troubles	Commun	Vision flou	15 (4%)	0	0
Troubles cardiaques	Commun	Dysfonctionnement cardiaque ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
		Gauche dysfonctionnement ventriculaire	13 (3%)	3 (<1%)	0
		Bradycardie	4 (1%)	0	0
	Rare	Myocardique infarctus	1 (<1%)	0	0
	Très commun	Hypertension	152 (40%)	26 (7%)	0
	Commun	Thromboembolique veineux événement ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Troubles vasculaires		Chaud affleurer	12 (3%)	0	0
		Rinçage	4 (1%)	0	0
	Rare	Hémorragie	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Rare	Anévrismes et dissections artérielles	pas connu	pas connu	pas connu

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Respiratoire, thoracique et troubles médiastinaux	Commun	Epistaxis	22 (6%)	0	0
		Dysphonie	20 (5%)	0	0
		Dyspnée	14 (4%)	3 (<1%)	0
		Toux	12 (3%)	0	0
		Pneumothorax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)
		Le hoquet	4 (1%)	0	0
		Hémorragie pulmonaire	4 (1%)	1 (<1%)	0
	Rare	Oropharyngé douleur	3 (<1%)	0	0
		Des bronches hémorragie	2 (<1%)	0	0
		Rhinorrhée	1 (<1%)	0	0
		Hémoptyisie	1 (<1%)	0	0
	Rare	pulmonaire interstitielle /pneumopathiet	pas connu	pas connu	pas connu
	Problèmes gastro-intestinaux	Très commun	Diarrhée	174 (46%)	17 (4%)
Nausée			167 (44%)	8 (2%)	0
Vomissement			96 (25%)	7 (2%)	0
Abdominal douleur			55 (14%)	4 (1%)	0
Stomatite			41 (11%)	1 (<1%)	0
Commun		Abdominal distension	16 (4%)	2 (1%)	0
		Bouche sèche	14 (4%)	0	0
		Dyspepsie	12 (3%)	0	0
		Bouche hémorragie	5 (1%)	0	0
		Flatulence	5 (1%)	0	0
		Anal hémorragie	4 (1%)	0	0
		Rare	Hémorragie gastro-intestinale	2 (<1%)	0
Hémorragie rectale		2 (<1%)	0	0	
Entérocutané fistule		1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Gastrique hémorragie		1 (<1%)	0	0	
Méléna		2 (<1%)	0	0	
Hémorragie œsophagienne		1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Péritonite		1 (<1%)	0	0	
Hémorragie rétropéritonéale		1 (<1%)	0	0	
Supérieur gastro-intestinal hémorragie		1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Iléal perforation	1 (<1%)	0	1		

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

					(<1%)
Troubles hépatobiliaires	Rare	Hépatique fonction anormale	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Pas connu	Hépatique échec*	pas connu	pas connu	pas connu
Troubles cutanés et sous-cutanés	Très commun	Cheveux couleur changement	93 (24%)	0	0
		Hypopigmentation cutanée	80 (21%)	0	0
		Exfoliant éruption cutanée	52 (14%)	2 (<1%)	0
	Commun	Alopécie	30 (8%)	0	0
		Trouble cutané ^c	26 (7%)	4 (1%)	0
		Sec peau	21 (5%)	0	0
		Hyperhydrose	18 (5%)	0	0
		Trouble des ongles	13 (3%)	0	0
		Prurit	11 (3%)	0	0
		Erythème	4 (1%)	0	0
	Rare	Ulçère cutané	3 (<1%)	1 (<1%)	0
		Eruption cutanée	1 (<1%)	0	0
		Eruption cutanée papuleux	1 (<1%)	0	0
		Réaction de photosensibilité	1 (<1%)	0	0
		Palmo-plantaire syndrome d'érythrodysesthésie	2 (<1%)	0	0
musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Commun	Appareil locomoteur douleur	35 (9%)	2 (<1%)	0
		Myalgie	28 (7%)	2 (<1%)	0
		Muscle spasmes	8 (2%)	0	0
	Rare	Arthralgie	2 (<1%)	0	0
Rénal et urinaire troubles	Rare	Protéinurie	2 (<1%)	0	0
Système reproducteur et sein désordre	Rare	Hémorragie vaginale	3 (<1%)	0	0
		Ménorragie	1 (<1%)	0	0
Général troubles et	Très commun	Fatigue	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Commun	Œdème ^p	18 (5%)	1 (<1%)	0
		Poitrine douleur	12 (3%)	4 (1%)	0
		Des frissons	10 (3%)	0	0
	Rare	Muqueuse	1 (<1%)	0	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

conditions au site d'administration		inflammation ^e			
		Asthénie	1 (<1%)	0	0
Enquêtes^h	Très commun	Poids diminué	86 (23%)	5 (1%)	0
	Commun	Examen des oreilles, du nez et de la gorge anormal ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
		Alanine aminotransférase augmentée	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
		Sang cholestérol anormal	6 (2%)	0	0
		L'aspartate aminotransférase a augmenté	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
		Gamma glutamyltransférase augmenté	4 (1%)	0	3 (<1%)
		Rare	Sang bilirubine augmenté	2 (<1%)	0
		Aspartate aminotransférase	2 (<1%)	0	2 (<1%)
		Alanine aminotransférase	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Plaquette le nombre a diminué	1 (<1%)	0	1 (<1%)
		Electrocardiogramme QT prolongé	2 (<1%)	1 (<1%)	0

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

† Liés au traitement négatif réaction signalé pendant post-commercialisation période (spontané cas rapports et effets indésirables graves issus de toutes les études cliniques sur le pazopanib).

* Lié au traitement négatif réaction signalé seulement pendant le post-commercialisation période. Fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles. Le suivant termes avoir a été combiné:

^{un} Abdominal douleur, abdominal douleur supérieur et gastro-intestinal douleur

^b Œdème, œdème périphérique et paupière œdème

^c La majorité de ces cas étaient Palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome

^d Veineux thromboembolique événements – comprend Profond veine thrombose, Pulmonaire embolie et Thrombose termes

^e La majorité de ces cas décrire mucite

^f Fréquence est basé sur laboratoire valeur les tables depuis VEG110727 (N=240). Ces étaient signalé comme les événements indésirables sont moins fréquents par les enquêteurs que comme l'indiquent les tableaux de valeurs de laboratoire.

^g Cardiaque dysfonctionnement événements – comprend Gauche ventriculaire dysfonctionnement, Cardiaque échec et Cardiomyopathie restrictive

^h Fréquence est basé sur négatif événements signalé par les enquêteurs. Laboratoire anomalies étaient signalé comme événements indésirables moins fréquemment par les enquêteurs que comme l'indiquent les tableaux de valeurs de laboratoire.

Neutropénie, thrombocytopénie et palmo-plantaire érythrodysesthésie syndrome étaient observé plus fréquemment chez les patients d'origine est-asiatique.

Pédiatrique population

Le profil d'innocuité chez les patients pédiatriques était similaire à celui rapporté avec le pazopanib chez les adultes dans le cadre de l'étude approuvée. indications basées sur données depuis 44 pédiatrique les patients depuis La phase I étude ADVL0815 et 57 patients pédiatriques de l'étude de phase II PZP034X2203 (voir rubrique 5.1).

Rapports de soupçonné négatif réactions

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Rapports les effets indésirables suspectés après autorisation du médicament sont importants. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Professionnels de la santé sont demandé à rapport n'importe lequel soupçonné négatif réactions via le national rapport système énumérées à l'Annexe V .

3.7 Surdosage

Pazopanib doses en haut à 2000 mg avoir a été évalué dans clinique études. Grade 3 fatigue (toxicité limitant la dose) et une hypertension de grade 3 ont été observées chez 1 patient sur 3 ayant reçu une dose de 2 000 mg et 1000 mg tous les jours, respectivement.

Là est Non spécifique antidote pour surdose avec pazopanib et traitement de surdose devrait consister de mesures générales de soutien.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: Antinéoplasique agents, protéines kinase des inhibiteurs, autre protéine inhibiteurs de kinases, code ATC : L01EX03

Mécanisme d' action

Le pazopanib est un puissant inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) multi-cibles puissant, administré par voie orale, des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) -1, -2 et -3, facteur de croissance dérivé des plaquettes. (PDGFR) - α et - β , et tige cellule facteur récepteur (c-KIT), avec CI_{50} valeurs de dix, 30, 47, 71, 84 et

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

74 nM, respectivement. Dans préclinique expériences, pazopanib en fonction de la dose inhibé Auto-phosphorylation induite par un ligand des récepteurs VEGFR-2, c-Kit et PDGFR- α dans les cellules. *In vivo*, le pazopanib a inhibé la phosphorylation du VEGFR-2 induite par le VEGF dans les poumons de souris, l'angiogenèse dans divers modèles animaux et la croissance de multiples xénogreffes de tumeurs humaines chez la souris.

Pharmacogénomique

Dans une méta-analyse pharmacogénétique des données de 31 études cliniques sur le pazopanib administré soit sous forme monothérapie ou dans combinaison avec d'autres agents, ALT >5x LSN (NCI CTC Grade 3) s'est produit dans 19% de HLA-B*57:01 allèle transporteurs et dans dix% de non-porteurs. Dans ce base de données, 133/2235 (6%) de les patients étaient porteurs de l'allèle HLA-B*57:01 (voir rubrique 4.4).

Clinique études

Rénal cellule carcinome (RCC)

Le sécurité et efficacité de pazopanib dans RCC étaient évalué dans un randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo multicentrique étude. Les patients (N = 435) avec localement avancé et/ou métastatique Les RCC ont été randomisés pour recevoir 800 mg de pazopanib une fois par jour ou un placebo. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer et comparer le deux bras de traitement pour la survie sans progression (SSP) et le principal critère d'évaluation secondaire était la survie globale (SG). Les autres objectifs étaient d'évaluer le taux de réponse global et la durée de la réponse.

Depuis le total de 435 les patients dans ce étude, 233 les patients étaient naïf de traitement et 202 étaient patients de deuxième intention ayant déjà reçu un traitement à base d'IL-2 ou

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
 d'INF \square . L'indice de performance (ECOG) était similaire entre les groupes pazopanib et placebo (ECOG 0 : 42 % contre 41 %, ECOG 1 : 58 % contre 59 %). La majorité des patients présentaient des facteurs pronostiques soit favorables (39 %), soit intermédiaires (54 %), MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) / Motzer. Tous les patients présentaient une histologie cellulaire claire ou une histologie cellulaire majoritairement claire. Environ la moitié de tous les patients avaient 3 organes ou plus impliqué dans leur maladie et la plupart les patients avait le poumon (74%), et/ou lymphes nœuds (54%) comme un emplacement métastatique pour la maladie au départ. Une similaire proportion de les patients dans chaque bras étaient naïf de traitement et cytokine prétraitée (53% et 47 % dans le bras pazopanib, 54 % et 46 % dans le bras placebo). Dans le sous-groupe prétraité aux cytokines, la majorité (75 %) avait reçu un traitement à base d'interféron.

Des proportions similaires de patients dans chaque groupe ont déjà subi une néphrectomie (89 % et 88 % dans les groupes pazopanib et placebo bras, respectivement) et/ou avant radiothérapie (22% et 15% dans le pazopanib et bras placebo, respectivement).

Le primaire analyse de le primaire point final PSF est basé sur maladie évaluation par examen radiologique indépendant dans l'ensemble de la population étudiée (naïfs de traitement et prétraités aux cytokines).

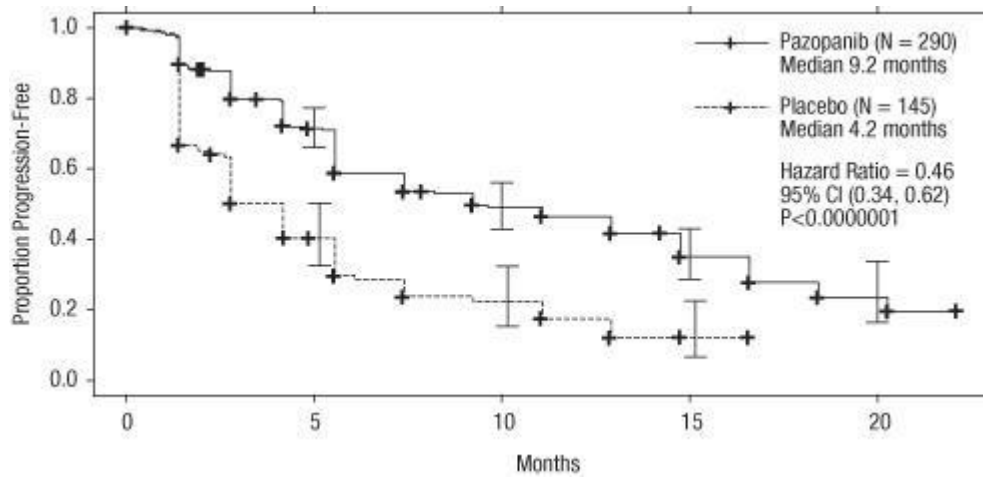
Tableau 4 dans son ensemble efficacité résultats dans RCC par indépendant évaluation (VEG105192)

Paramètres/Étude population	Pazopanib	Placebo	HEURE (95 % CI)	Valeur P (unilatérale)
PSF Dans l'ensemble* ITT	N = 290	N = 145		

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Médian (mois)	9.2	4.2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Réponse taux % (95 % CI)	N = 290 30 (25,1,35,6)	N = 145 3 (0,5, 6,4)	–	<0,001
HEURE = danger rapport; ITT = intention à traiter; PSF = sans progression survie. * - naïf de traitement et populations prétraitées par des cytokines				

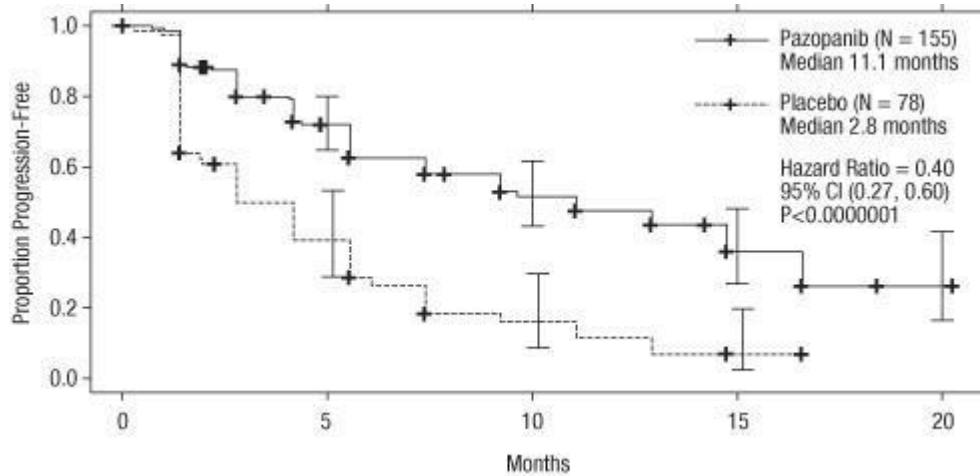
Figure 1 Kaplan-Meier courbe pour sans progression survie par indépendant évaluation pour la population globale (populations naïves de traitement et prétraitées aux cytokines) (VEG105192)



X axe; Mois, oui axe; Proportion Progression Gratuit, Pazopanib — (N = 290) Médian 9.2 mois; Placebo - - (N = 145) Médian 4.2 mois; Danger Rapport = 0,46, 95% CI (0,34, 0,62), P <0,0000001

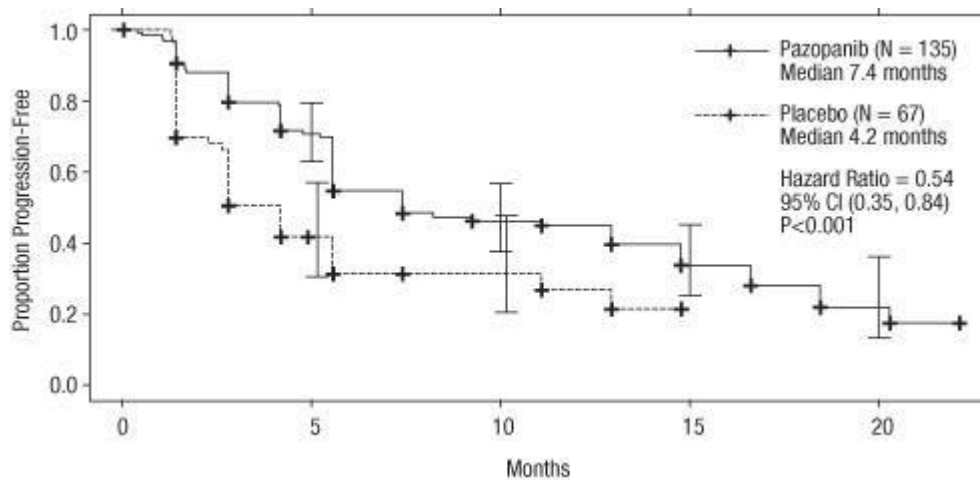
Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Figure 2 Kaplan-Meier courbe pour sans progression survie par indépendant évaluation pour la population naïve de traitement (VEG105192)



X axe; Mois, oui axe; Proportion Progression Gratuit, Pazopanib ——— (N = 155) Médian 11.1 mois; Placebo - - - - (N = 78) Médian 2,8 mois ; Danger Rapport = 0,40, 95% CI (0,27, 0,60), P < 0,0000001

Figure 3 Kaplan-Meier Courbe pour sans progression survie par indépendant évaluation pour la population prétraitée aux cytokines (VEG105192)



Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

X axe; Mois,
axe y ; Proportion de progression libre, Pazopanib ——— (N = 135) Médiane 7,4 mois ;
Placebo -----(N = 67)
Médian 4.2 mois; Danger Rapport = 0,54, 95% CI (0,35, 0,84), P <0,001

Pour les patients OMS a répondu à traitement, le médian temps à réponse était 11,9 semaines et le la durée médiane de réponse était de 58,7 semaines selon un examen indépendant (VEG105192).

Le médian dans l'ensemble survie (OS) données à le spécifié par le protocole final survie analyse étaient

22,9 mois et 20,5 mois [HEURE = 0,91 (95 % CI : 0,71, 1,16 ; p = 0,224)] pour les patients randomisé aux bras pazopanib et placebo, respectivement. Les résultats de SG sont sujets à des biais potentiels puisque 54 % des patients du bras placebo ont également reçu du pazopanib dans la partie d'extension de cette étude suite à la progression de la maladie. Soixante-six pour cent des patients sous placebo ont reçu un traitement post-étude, contre 30 % des patients sous pazopanib.

Non statistique différences étaient observé entre traitement groupes pour Mondial Qualité de Vie en utilisant EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ-5D.

Dans un Phase II étude de 225 les patients avec localement récurrent ou métastatique clair cellule rénal cellule carcinome, objectif réponse le taux était 35% et durée médiane de la réponse a été 68 semaines, selon un examen indépendant. La SSP médiane était de 11,9 mois.

Le sécurité, efficacité et qualité de vie de pazopanib contre sunitinib était évalué dans un Étude de non-infériorité de phase III randomisée, ouverte et en groupes parallèles (VEG108844).

Dans l'étude VEG108844, des patients (N = 1 110) atteints d'un CCR localement avancé et/ou métastatique n'ayant pas reçu de traitement

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg systémique préalable ont été randomisés pour recevoir soit du pazopanib, soit du pazopanib. 800 mg une fois par jour en continu ou sunitinib 50 mg une fois tous les jours dans 6 semaines cycles de dosage avec 4 semaines sur traitement suivi de 2 semaines sans traitement.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer et de comparer la SSP chez les patients traités par pazopanib à ceux traités par sunitinib. Les caractéristiques démographiques étaient similaires entre le traitement bras. Maladie caractéristiques à initial diagnostic et à dépistage étaient équilibré entre les bras de traitement avec la majorité des patients présentant une histologie cellulaire claire et une maladie de stade IV.

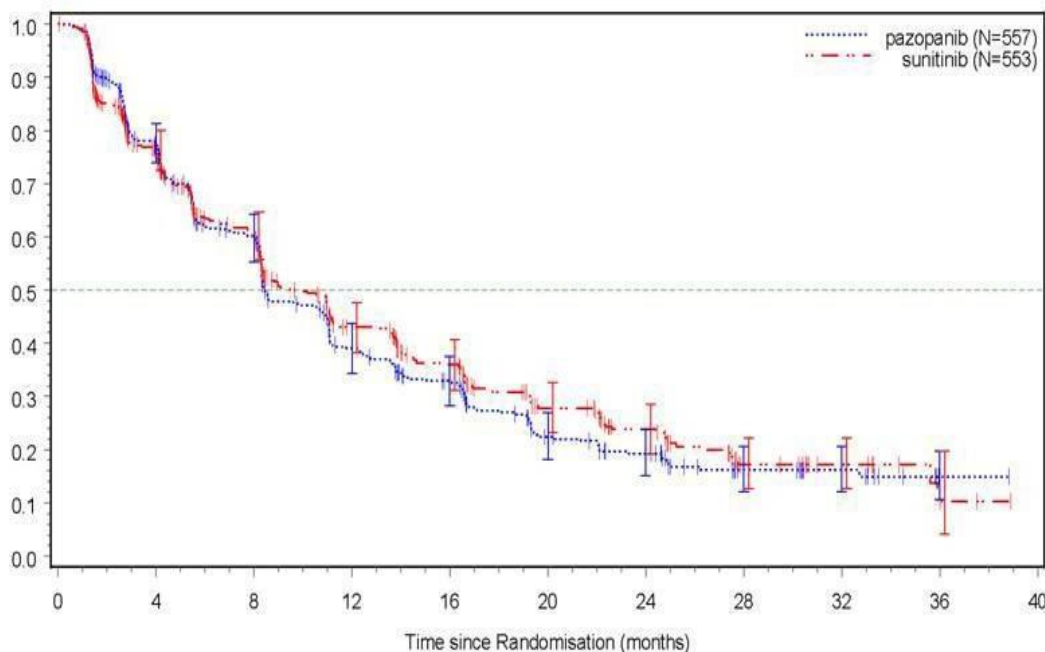
VEG108844 a atteint son critère d'évaluation principal de SSP et a démontré que le pazopanib n'était pas inférieur à le sunitinib, comme le supérieur lié de le 95% CI pour le danger rapport Était moins que le marge de non-infériorité spécifiée dans le protocole de 1,25. Les résultats globaux d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 Globalement efficacité résultats (VEG108844)

Point de terminaison	Pazopani b N = 557	Sunitini b N = 553	RH (95 % CI)
PSF Dans l'ensemble Médian (mois) (95 % CI)	8.4 (8.3, 10.9)	9.5 (8,3, 11,0)	1.047 (0,898, 1.220)
Dans l'ensemble Survie Médian (mois) (95 % CI)	28.3 (26,0, 35,5)	29.1 (25.4, 33.1)	0,915 ^{une} (0,786, 1,065)
HEURE = danger rapport; PSF = sans progression survie; ^{un} P. valeur = 0,245 (2 faces)			

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Figure 4 Kaplan-Meier Courbe pour sans progression survie par indépendant évaluation pour la population globale (VEG108844)



Sous-groupe analyses de PSF étaient effectué pour 20 données démographiques et pronostic facteurs. Le Les intervalles de confiance à 95 % pour tous les sous-groupes incluent un rapport de risque de 1. Dans les trois plus petits de ces 20 sous-groupes, l'estimation ponctuelle du rapport de risque dépassait 1,25 ; c'est-à-dire dans des matières sans antécédents

néphrectomie (n = 186, HR=1,403, 95% CI (0,955, 2.061)), ligne de base LDH >1,5 X LSN (n = 68, HR=1,72, IC à 95 % (0,943, 3,139)) et MSKCC : faible risque (n=119, HR=1,472, IC à 95 % (0,937, 2,313)).

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Mouchoir doux sarcome (STS)

Le efficacité et sécurité de pazopanib dans STS étaient évalué dans un Phase charnière III randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo multicentrique étude (VEG110727). UN total de 369 patients avec avancé STS étaient randomisé à recevoir pazopanib 800 mg une fois tous les jours ou placebo. Surtout, seuls les patients présentant des sous-types histologiques sélectifs de STS étaient autorisés à participer à l'étude, par conséquent l'efficacité et la sécurité du pazopanib ne peuvent être considérées comme établies que pour ces sous-groupes de STS et le traitement par le pazopanib doit être limité à ces sous-types de STS.

Le suivant tumeur les types étaient admissible:

Fibroblastique (fibrosarcome adulte, myxofibrosarcome, fibrosarcome épithélioïde sclérosant, tumeurs fibreuses solitaires malignes), dit fibrohistiocytaire (histiocytome fibreux malin pléomorphe [MFH], MFH à cellules géantes, MFH inflammatoire), léiomyosarcome, tumeurs malignes du glomus, muscles squelettiques (pléomorphe et alvéolaire rhabdomyosarcome), vasculaire (épithélioïde hémangioendothéliome, angiosarcome), différenciation incertaine (synovial, épithélioïde, partie molle alvéolaire, cellules claires, petites cellules rondes desmoplastiques, rhabdoïde extra-rénal, mésenchyme malin, PEComa, sarcome intimal), tumeurs malignes de la gaine nerveuse périphérique, sarcomes indifférenciés des tissus mous pas autrement spécifié (NOS) et d'autres types de sarcome (non répertoriés comme inéligibles).

Le suivant tumeur les types étaient pas admissible:

Sarcome adipocytaire (tous sous-types), tous les rhabdomyosarcomes non alvéolaires ou pléomorphes, chondrosarcome, l'ostéosarcome, Ewing tumeurs/primitives neuroectodermique tumeurs (PNET), GIST, dermofibromatose sarcome protuberans, sarcome myofibroblastique inflammatoire, mésothéliome malin et tumeurs mésodermiques mixtes de l'utérus.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

De note, les patients avec adipocytaire sarcome étaient exclu depuis le Phase charnière III étude comme dans l'activité (SSP à la semaine 12) d'une étude préliminaire de phase II (VEG20002) observée avec le pazopanib dans les cellules adipocytaires n'a pas atteint le taux requis pour permettre des tests cliniques supplémentaires.

Les autres critères d'éligibilité clés de l'étude VEG110727 étaient les suivants : preuves histologiques de niveaux élevés ou intermédiaires. grade malin STS et maladie progression dans 6 mois de thérapie pour maladie métastatique ou récurrence dans les 12 mois suivant un (néo)-/traitement adjuvant.

Quatre-vingt-dix-huit pour cent (98%) de sujets reçu avant la doxorubicine, 70% avant l'ifosfamide, et 65% des sujets avaient reçu au moins trois agents chimiothérapeutiques avant leur inscription à l'étude.

Les patients ont été stratifiés selon les facteurs de l'état de performance de l'OMS (OMS PS) (0 ou 1) au départ et le nombre de lignes de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée (0 ou 1 contre 2+). Dans chaque groupe de traitement, il y avait un pourcentage légèrement plus élevé de sujets dans les 2 lignes ou plus de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée (58 % et 55 %, respectivement, pour les bras de traitement placebo et pazopanib) par rapport à 0 ou 1 ligne de traitement systémique antérieur. traitement (42 % et 45 %, respectivement, pour les bras de traitement placebo et pazopanib). La durée médiane de suivi des sujets (définie comme la date de randomisation à ce jour de dernier contact ou la mort) était similaire pour les deux traitement bras (9,36 mois pour placebo [gamme 0,69 à 23,0 mois] et 10,04 mois pour le pazopanib [plage de 0,2 à 24,3 mois]).

L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression (SSP évaluée par des examens radiologiques indépendants). revoir); le secondaire points de

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

terminaison inclus dans l'ensemble survie (OS), dans l'ensemble réponse taux et la durée de la réponse.

Tableau 6 Globalement efficacité résultats dans STS par indépendant évaluation (VEG110727)

Points de terminaison / population étudiée	Pazopanib	Placebo	HEURE (95 % CI)	Valeur P (bilatérale)
PSF				
Dans l'ensemble ITT Médian (semaines)	N = 246 20,0	N = 123 7.0	0,35 (0,26, 0,48)	<0,001
Léiomyosarcome Médian (semaines)	N = 109 20.1	N = 49 8.1	0,37 (0,23, 0,60)	<0,001
Synoviale sarcome sous-groupes Médian (semaines)	N = 25 17.9	N = 13 4.1	0,43 (0,19, 0,98)	0,005
'Autre STS' sous-groupes Médian (semaines)	N = 112 20.1	N = 61 4.3	0,39 (0,25, 0,60)	<0,001
Système d'exploitation				
Dans l'ensemble ITT Médian (mois)	N = 246 12.6	N = 123 10.7	0,87 (0,67, 1.12)	0,256
Léiomyosarcome* Médian (mois)	N = 109 16.7	N = 49 14.1	0,84 (0,56, 1.26)	0,363
Synoviale sarcome sous-groupes* Médian (mois)	N = 25 8.7	N = 13 21.6	1,62 (0,79, 3.33)	0,115
"Autre STS" sous-groupes* Médian (mois)	N = 112 10.3	N = 61 9.5	0,84 (0,59, 1.21)	0,325
Réponse taux (CR+PR)				
% (95 % CI)	4 (2.3, 7.9)	0 (0,0, 3,0)		
Durée de réponse Médian (semaines) (95 % CI)	38,9 (16.7, 40,0)			

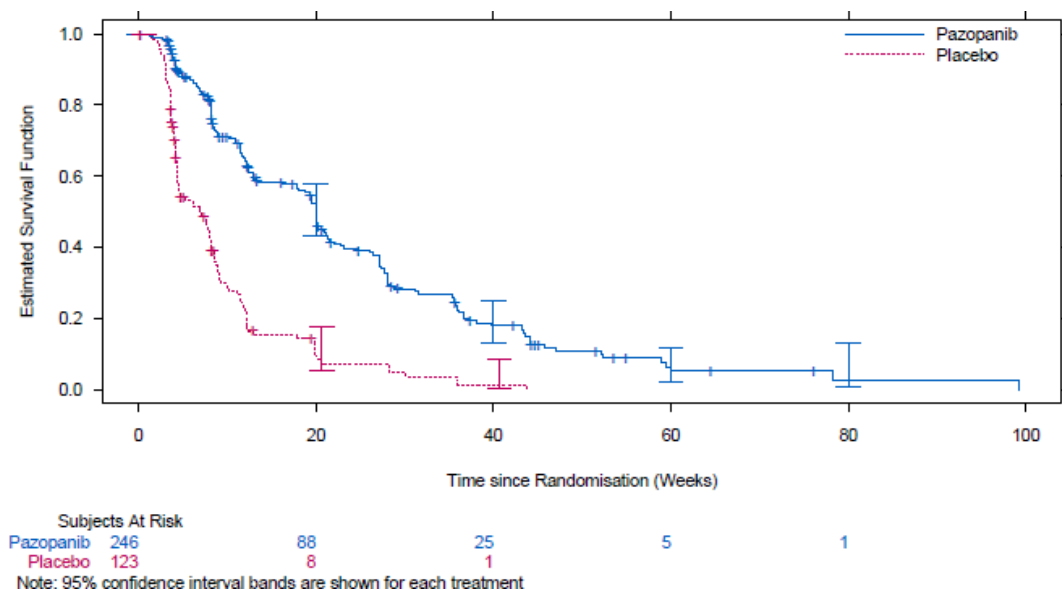
Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

HEURE = danger rapport; ITT = intention à traiter; PSF = sans progression survie; CR = terminé réponse; RP = réponse partielle. OS = survie globale

*Survie globale pour les sous-groupes histologiques STS respectifs (léiomyosarcome, sarcome synovial et «Autre» STS) devrait être interprété avec prudence exigible à le petit nombre de sujets et large intervalles de confiance

UN similaire amélioration dans PSF basé sur l'enquêteur évaluations était observé dans le pazopanib bras par rapport au bras placebo (dans la population globale en ITT HR : 0,39 ; IC à 95 %, 0,30 à 0,52, p <0,001).

Figure 5 Kaplan-Meier Courbe pour Sans progression Survie dans STS par Évaluation indépendante pour la population globale (VEG110727)



Non significatif différence dans Système d'exploitation était observé entre le deux traitement bras à le final Système d'exploitation analyse effectuée après que 76 % (280/369) des événements se soient produits (HR 0,87, IC à 95 % 0,67, 1,12 p = 0,256).

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Pédiatrique population

Une étude de phase I (ADVL0815) sur le pazopanib a été menée auprès de 44 patients pédiatriques présentant diverses récurrences ou réfractaire solide tumeurs. Le primaire objectif était à enquêter le maximum dose tolérée (DMT), le profil d'innocuité et les propriétés pharmacocinétiques du pazopanib chez les enfants. La durée médiane d'exposition dans cette étude était de 3 mois (1 à 23 mois).

UN Phase II étude (PZP034X2203) de pazopanib était mené dans 57 pédiatrique les patients avec tumeurs solides réfractaires, notamment rhabdomyosarcome (N = 12), sarcome des tissus mous non rhabdomyosarcome (N = 11), sarcome d'Ewing/pPNET (N = 10), ostéosarcome (N = 10), neuroblastome (N = 8) et hépatoblastome (N = 6). Il s'agissait d'une étude ouverte, non contrôlée, à agent unique, visant à déterminer le thérapeutique activité de pazopanib dans enfants et adolescents vieillissant 1 à <18 ans de âge. Le pazopanib a été administré quotidiennement sous forme de comprimé à la dose de 450 mg/m²/dose ou sous forme de suspension buvable à 225 mg/m²/dose. Le maximum par jour dose permis était 800 mg pour le comprimé et 400 mg pour la suspension buvable. La durée médiane d'exposition était de 1,8 mois (1 jour-29 mois).

Les résultats de cette étude n'ont montré aucune activité antitumorale significative dans la population pédiatrique concernée. Pazopanib est donc pas recommandé pour traitement de ces tumeurs dans le population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

les résultats des études avec PAZOFRA dans tous sous-ensembles de la pédiatrique population dans traitement de rein et rénal bassin carcinome (à l'exclusion du néphroblastome, de la néphroblastomatose, du sarcome à cellules claires, du néphrome mésoblastique, du carcinome médullaire rénal et de la tumeur rhabdoïde du rein) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

4.2 Pharmacocinétique propriétés

Absorption

Lors d'une administration orale de un célibataire ou Individual pazopanib 800 mg dose aux patients avec des solides tumeurs, une concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ a été obtenue après un délai médian de 3,5 heures (intervalle 1,0-11,9 heures) et un $ASC_{0-\infty}$ de environ $650 \pm 500 \mu\text{g.h/ml}$ était obtenu. Tous les jours l'administration entraîne une augmentation de 1,23 à 4 fois de l' ASC_{0-T} .

Là était Non cohérent augmenter dans AUC ou C_{max} à _ pazopanib doses au-dessus de 800 mg.

L'exposition systémique au pazopanib est augmentée lorsqu'il est administré avec de la nourriture. L'administration de pazopanib avec un repas riche en graisses ou faible en graisses entraîne une augmentation d'environ 2 fois de l' ASC et de la C_{max} . Donc, pazopanib devrait être administré à moins deux heures après nourriture ou à moins un heure avant les repas (voir rubrique 4.2).

L'administration d'un comprimé écrasé de pazopanib à 400 mg a augmenté l' $ASC_{(0-72)}$ de 46 % et C_{max} d'environ 2 pli et diminué t_{max} par environ 2 heures par rapport à administration de toute la tablette. Ces résultats indiquent que la biodisponibilité et la vitesse d'absorption orale du pazopanib sont augmentées

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
après l'administration du comprimé écrasé par rapport à l'administration du comprimé entier (voir rubrique 4.2).

Distribution

La liaison du pazopanib aux protéines plasmatiques humaines *in vivo* était supérieure à 99 %, sans dépendance à la concentration. sur le gamme de 10-100 µg/ml. Dans *vitro* études suggérer que pazopanib est un substrat pour P-gp et BCRP.

Biotransformation

Les résultats des études *in vitro* ont démontré que le métabolisme du pazopanib est principalement médié par le CYP3A4, avec une contribution mineure du CYP1A2 et du CYP2C8. Les quatre principaux métabolites du pazopanib ne représentent que 6 % de l'exposition plasmatique. L'un de ces métabolites inhibe la prolifération de Stimulé par le VEGF humain ombilical veine endothélial cellules avec un similaire puissance à celui du pazopanib, les autres sont 10 à 20 fois moins actifs. Par conséquent, l'activité du pazopanib dépend principalement de l'exposition du pazopanib parent.

Élimination

Le pazopanib est éliminé lentement avec une demi-vie moyenne de 30,9 heures après l'administration du traitement recommandé. dose de 800 mg. Élimination est principalement via fèces avec rénal élimination représentant <4 % de la dose administrée.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Spécial populations

Rénal déficience

Résultats indiquer que moins que 4% d'un administré par voie orale la dose de pazopanib est excrétée dans l'urine sous forme de pazopanib et de métabolites. Résultats de la modélisation pharmacocinétique de population (données de sujets présentant un CLCR initial valeurs allant de 30,8 ml/min à 150 ml/min) indiqué il est peu probable qu'une insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du pazopanib. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/min. La prudence est recommandée chez les patients présentant de la créatinine autorisation ci-dessous 30 ml/min comme là est Non expérience de pazopanib dans ce patient population (voir section 4.2).

Hépatique

déficience

Bénin

C_{max} médiane du pazopanib à l'état d'équilibre et AUC₍₀₋₂₄₎ chez les patients présentant de légères anomalies des paramètres hépatiques (définis comme soit une bilirubine normale et n'importe lequel degré d'élévation de l'ALT ou comme une élévation de la bilirubine en haut à 1,5 X LSN indépendamment de de le ALT valeur) après administration de 800 mg une fois tous les jours sont semblables à la médiane dans patients ayant une fonction hépatique normale (voir tableau 7). 800 mg de pazopanib une fois par jour est la dose recommandée chez les patients présentant de légères anomalies des tests sériques hépatiques (voir section 4.2).

Modéré

La dose maximale tolérée de pazopanib (DMT) chez les patients présentant une

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
 insuffisance hépatique modérée (définie comme une élévation de la bilirubine > 1,5 x à 3 x LSN quelles que soient les valeurs d'ALT) était de 200 mg une fois par jour. La C_{max} médiane en régime permanent et AUC₍₀₋₂₄₎ valeurs après administration de 200 mg de pazopanib une fois tous les jours dans les patients avec modéré hépatique déficience étaient environ 44% et 39 %, des valeurs médianes correspondantes après administration de 800 mg une fois par jour chez des patients ayant une fonction hépatique normale, respectivement (voir Tableau 7).

Basé sur sécurité et tolérance données, la dose de pazopanib devrait être réduit à 200mg une fois tous les jours chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.2).

Grave

C_{max} médiane en régime permanent et AUC₍₀₋₂₄₎ les valeurs après administration de 200 mg de pazopanib une fois par jour chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère étaient d'environ 18 % et 15 % des valeurs correspondantes. médian valeurs après administration de 800 mg une fois tous les jours dans les patients avec normale fonction hépatique. Compte tenu de l'exposition réduite et de la réserve hépatique limitée, le pazopanib n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (définie par une bilirubine totale > 3 X LSN quel que soit le taux d'ALT) (voir rubrique 4.2).

Tableau 7 Médiane état stable pazopanib pharmacocinétique mesuré dans sujets avec insuffisance hépatique .

Groupe	Dose étudié e	C _{max} (µg/ml)	AUC (0-24) (µg x h/ml)	Dose recommandée
Normale hépatique fonction	800 mg DO	52,0 (17,1-85,7)	888.2 (345,5-1482)	800 mg DO

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Bénin SALUT	800 mg DO	33,5 (11.3-104.2)	774.2 (214,7-2034,4)	800 mg DO
HI modéré	200mg DO	22.2 (4.2-32.9)	256,8 (65,7-487,7)	200mg DO
Grave SALUT	200mg DO	9.4 (2.4-24.3)	130,6 (46,9-473,2)	Pas recommandé
DO – une fois tous les jours				

Pédiatrique population

Lors de l'administration de pazopanib 225 mg/m² (sous forme de suspension buvable) chez des patients pédiatriques, la pharmacocinétique paramètres (C_{max}, T_{max} et AUC) étaient similaire à ceux précédemment signalé dans patients adultes traités par 800 mg de pazopanib. Les résultats n'ont indiqué aucune différence marquée dans la clairance du pazopanib, normalisée par la surface corporelle, entre les enfants et les adultes.

Préclinique données de sécurité

Le profil de sécurité préclinique du pazopanib a été évalué chez la souris, le rat, le lapin et le singe. Dans les études à doses répétées chez les rongeurs, les effets sur divers tissus (os, dents, lits des ongles, organes reproducteurs, hématologie) tissus, rein et pancréas) apparaître en rapport à le pharmacologie de VEGFR inhibition et/ou perturbation du VEGF signalisation des sentiers, avec la plupart des effets se produisent à niveaux d'exposition plasmatique inférieurs à ceux observés en clinique. Les autres effets observés comprennent une perte de poids corporel, des diarrhées et/ou une morbidité qui étaient soit secondaires à des effets gastro-intestinaux locaux provoqués par une exposition locale élevée des muqueuses aux médicaments (singes), soit à des effets pharmacologiques (rongeurs). Des lésions hépatiques prolifératives (foyers éosinophiles et adénome) ont été observées chez des souris femelles à des expositions 2,5 fois supérieures à l'exposition humaine, sur la base de l'ASC.

Dans les études de toxicité juvénile, lorsque des rats en pré-sevrage ont reçu une dose à partir du 9e jour post-partum jusqu'au jour 14 poste

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

l'accouchement, pazopanib causé mortalités et anormal organe croissance/maturation dans rein, poumon, foie et le cœur, à une dose d'environ 0,1 fois le exposition clinique basée sur l'ASC chez l'homme adulte. Lorsque des rats en post-sevrage ont reçu une dose du jour 21 après l'accouchement au jour 62 après l'accouchement, des résultats étaient similaire à adulte les rats à comparable expositions. Humain pédiatrique Les patients courent un risque accru d'effets sur les os et les dents par rapport aux adultes, car ces changements, notamment inhibition de croissance (raccourci membres), fragile os et remodelage de dents, étaient présent dans chez les rats juvéniles à une dose ≥ 10 mg/kg/jour (équivalant à environ 0,1 à 0,2 fois l'exposition clinique basée sur l'ASC chez l'homme adulte) (voir rubrique 4.4).

Reproducteur, la fertilité et tératogène effets

Pazopanib a a été montré à être embryotoxique et tératogène quand administré à les rats et les lapins à des expositions plus de 300 fois inférieures à l'exposition humaine (basée sur l'ASC). Effets inclus réduits femelle la fertilité, augmenté pré- et post-implantation perte, tôt les résorptions, embryon létalité, diminution du poids foetal et malformation cardiovasculaire. Une diminution des corps jaunes, une augmentation des kystes et une atrophie ovarienne ont également été observées chez les rongeurs. Dans une étude sur la fertilité des rats mâles, il n'y a eu aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité, mais une diminution du poids des testicules et de l'épididyme a été observée avec des réductions des taux de production de spermatozoïdes, de la motilité des spermatozoïdes et des concentrations de spermatozoïdes épидидymaires et testiculaires observées à des expositions 0,3 fois supérieures à l'exposition humaine sur la base de l'ASC. .

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Génotoxicité

Le pazopanib n'a pas causé de dommages génétiques lors des tests de génotoxicité (test d'Ames, test d'aberration chromosomique des lymphocytes périphériques humains et micronoyau *in vivo* de rat). Un intermédiaire synthétique dans la fabrication du pazopanib, qui est également présent dans la substance médicamenteuse finale en faibles quantités, était pas mutagène dans le Ames essai mais génotoxique dans le souris lymphome essai et test du micronoyau de souris *in vivo*.

Cancérogénicité

Au cours d'études de cancérogénicité d'une durée de deux ans avec le pazopanib, une augmentation du nombre d'adénomes hépatiques a été observée. dans souris et duodéal adénocarcinomes noté dans les rats. Basé sur le spécifique aux rongeurs pathogénèse et mécanisme de ces conclusions, elles ne sont pas prises en compte à représenter un cancérigène accru risque pour les patients prenant du pazopanib.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste de excipients

PAZOFRA 200 mg comprimés pelliculés

Tablette cœur

Stéarate de

magnésium

microcristallin

Cellulose Povidone

(K30)

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Sodium glycolate d'amidon

Tablette enrobage

Hypromellose

Fer oxyde rouge

(E172) Macrogol 400

Polysorbate 80

Titane dioxyde (E171)

PAZOFRA 400 mg comprimés pelliculés

Tablette cœur

Stéarate de

magnésium

microcristallin

Cellulose Povidone

(K30)

Sodium glycolate d'amidon

Tablette

enrobage

Hypromell

ose

Macrogol

400

Polysorbate 80

Titane dioxyde (E171)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

5.3 Étagère vie

3 années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicinal produit fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

5.5 Nature et Contenu de récipient

PAZOFRA 200 mg comprimés pelliculés

PEHD bouteilles avec polypropylène enfant résistant fermetures

contenant soit 30 ou 90 comprimés. PAZOFRA 400 mg, comprimés

pelliculés

PEHD bouteilles avec polypropylène enfant résistant fermetures

contenant soit 30 ou 60 comprimés. Toutes les présentations ne

peuvent pas être commercialisées.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

5.6 Spécial précautions pour élimination

Non besoins spéciaux .

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

ANNEXE II

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT
FOURNITURE ET UTILISATION**

- B. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES
À LA SÛR ET EFFICACE UTILISER DE LE**

PAZOFRA

FRAPHARMA

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

MÉDICAMENT _

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

Médicinal produit sujet à limité médical ordonnance (voir Annexe JE: Résumé de Caractéristiques du produit, section 4.2).

**B. AUTRE CONDITIONS ET EXIGENCES DE LE
AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Périodique sécurité mise à jour rapports (PSUR)**

Le exigences pour soumission du PSURS pour ce médicinal le produit est ensemble dehors dans le liste de Dates de référence de l'Union (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et toutes mises à jour ultérieures publiées sur le portail web européen des médicaments.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS AVEC ÉGARD À LE SÛR ET UTILISATION EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Risque gestion plan (PMR)**

Le commercialisation autorisation titulaire (MAH) devoir effectuer le requis activités et interventions de pharmacovigilance détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et dans toute mise à jour ultérieure convenue du PGR.

Un mis à jour PGR devrait être soumis :

- À le demande de le européen Médicaments Agence;
- Chaque fois que le risque Système de gestion est modifié, surtout à la suite de l'arrivée de nouvelles informations reçu que peut conduire à un significatif changement à le bénéfice/risque profil ou comme le résultat de l'atteinte d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques).

Si le soumission de un PSUR et le mise à jour de un PGR coïncider, ils peut être soumis à le en même temps.

PAZOFRA

FRAPHARMA

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER BROCHURE

PAZOFRA

FRAPHARMA

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

A. ÉTIQUETAGE

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON – 200 mg film-coated tablets****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

PAZOFRA 200 mg pelliculé
comprimés de pazopanib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient 200 mg pazopanib (comme chlorhydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Pelliculé tablette

30 pelliculé comprimés

90 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Lire le emballer brochure
avant utiliser. Voie orale

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder dehors de le vue et atteindre de enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

PAZOFRA

FRAPHARMA

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

B. EMBALLER BROCHURE

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Emballer brochure: Information pour le patient

**PAZOFRA 200 mg pelliculé
comprimés PAZOFRA 400 mg
pelliculé comprimés**

pazopanib

Lire tous de ce brochure soigneusement avant toi commencer prise ce médicament parce que il contient des informations importantes pour vous.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin ou pharmacien. Ce comprend n'importe lequel effets secondaires possibles non répertoriés dans cette notice. Voir la rubrique 4.

Quoi est dans ce dépliant

1. Quoi PAZOFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir Avant toi prendre PAZOFRA
3. Comment à prendre PAZOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin PAZOFRA
6. Contenu de le paquet et les autres informations

1. Quoi PAZOFRA est et quoi il est utilisé pour

PAZOFRA est un taper de médecine appelé une *protéine kinase inhibiteur*. Il

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

travaux par empêcher le activité de protéines impliquées dans la croissance et la propagation des cellules cancéreuses.

PAZOFRA est utilisé dans adultes à traiter:

- rein cancer que est avancé ou a propagé à d'autres organes.
- certain formes des tissus mous sarcome, lequel est un taper de cancer que affecte le favorable tissus du corps. Elle peut survenir dans les muscles, les vaisseaux sanguins, les tissus adipeux ou d'autres tissus qui soutiennent, entourent et protègent les organes.

2. **Quoi toi besoin à sais avant toi prendre PAZOFRA**

Faire pas prendre PAZOFRA

- **si toi sont allergique** à pazopanib ou n'importe lequel de le autre ingrédients de ce médecine (répertorié à la rubrique 6).

Vérifier avec ton médecin si toi pense ce s'applique à toi.

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin avant prendre PAZOFRA :

- si toi avoir **cœur maladie**.
- si toi avoir maladie **du foie** .
- si toi avoir avait **cœur échec ou un crise cardiaque** .
- si toi avoir avait avant **effondrement de un poumon**.
- si toi avoir avait problèmes avec **saignement, sang caillots ou rétrécissement de le artères**.
- si toi avoir avait **estomac ou intestin des problèmes** tels comme *perforation* (trou) ou *fistule* (passages anormaux se formant entre les parties de l'intestin).
- si toi avoir **thyroïde problèmes** .
- si toi avoir problèmes avec ton **rein fonction**.
- si toi avoir ou avoir avait un **anévrisme** (élargissement et affaiblissement de un sang navire mur) ou une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

Dire ton médecin si n'importe lequel de ces appliquer à toi. Ton médecin volonté décider si PAZOFRA est approprié pour toi. Vous aurez peut-être besoin **de tests supplémentaires** pour vérifier que vos reins, votre cœur et

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg
votre foie fonctionnent correctement.

Haut sang pression et PAZOFRA

PAZOFRA peut augmenter ton sang pression. Ton sang pression volonté être vérifié avant toi prendre PAZOFRA et pendant que vous le prenez. Si vous souffrez d'hypertension artérielle, vous serez traité avec des médicaments pour la réduire.

- **Dire ton médecin** si toi avoir haut pression artérielle .

Si toi sont en allant à avoir une opération

Ton médecin volonté arrêt PAZOFRA à moins 7 jours avant ton opération comme il peut affecter blesser guérison. Votre traitement sera repris lorsque la plaie sera suffisamment cicatrisée.

Conditions toi besoin à regarder dehors pour

PAZOFRA peut faire quelques conditions pire ou cause sérieux côté effets. Toi doit regarder dehors pour certains symptômes pendant que vous prenez PAZOFRA pour réduire le risque de problèmes. Voir **la rubrique 4**.

Enfants et adolescents

PAZOFRA est pas recommandé pour personnes vieilli sous 18. C'est pas encore connu comment Bien Ça marche dans cette tranche d'âge. De plus, cela ne devrait pas être utilisé dans enfants moins de 2 ans âge en raison de problèmes de sécurité.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Autre médicaments et PAZOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ce comprend à base de plantes médicaments et autre médicaments vous avez acheté sans un ordonnance.

Quelques médicaments peut affecter comment PAZOFRA travaux ou faire il plus probable que tu vas avoir côté effets. PAZOFRA peut également affecter le fonctionnement de certains autres médicaments. Ceux-ci inclus:

- la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, la rifamicine, la télithromycine, voriconazole (utilisé à **traiter infection**).
- l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, saquinavir (utilisé à **traiter VIH**).
- néfazodone (utilisé à **traiter la dépression**).
- simvastatine et peut-être autre statines (utilisé à **traiter haut taux de cholestérol**).
- médicaments qui **réduisent l'acide gastrique**. Le type de médicament que vous prenez pour réduire votre estomac acide (par exemple proton pompe inhibiteur, H₂ _ antagonistes ou antiacides) peut affecter comment PAZOFRA est pris. Veuillez consulter votre médecin ou votre infirmière pour obtenir des conseils.

Dire ton médecin ou pharmacien si toi prendre n'importe lequel de ces.

PAZOFRA avec nourriture et boire

Ne le faites pas prendre PAZOFRA avec nourriture, comme il affecte le chemin le médecine est absorbé. Prendre il à moins deux heures après un repas ou une heure avant un repas (voir section 3).

Faire pas boire pamplemousse jus alors que toi sont être traité avec PAZOFRA comme ce peut augmenter le risque d'effets secondaires.

Grossesse, allaitement maternel et la fertilité

PAZOFRA est pas recommandé si toi sont enceinte. Le effet de PAZOFRA pendant grossesse est pas connu.

- **Dire ton médecin si toi sont enceinte** ou planification à obtenir enceinte.
- **Utiliser un fiable méthode de contraception** pendant tu es prise

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

PAZOFRA, et à moins pour 2 semaines après, pour éviter une grossesse.

- **Si toi faire devenir enceinte pendant traitement** avec PAZOFRA, dire ton médecin.

Ne le faites pas allaiter alors que prise PAZOFRA . Il est pas connu si le ingrédients dans PAZOFRA passer dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin.

Mêle les patients (y compris ceux OMS avoir avait vasectomies) OMS avoir les partenaires qui sont soit Les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir (y compris celles qui utilisent d'autres méthodes de contraception) doivent utiliser des préservatifs pendant les rapports sexuels pendant le traitement par PAZOFRA et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.

La fertilité peut être affecté par traitement avec PAZOFRA. Parler à ton médecin à propos ce.

Conduite et en utilisant Machines

PAZOFRA peut avoir côté effets que peut affecter ton capacité à conduire ou utiliser Machines.

- Éviter conduite ou en utilisant Machines si toi sentir vertigineux, fatigué ou faible, ou si votre énergie les niveaux sont faibles.

PAZOFRA contient sodium

Ce médecine contient moins que 1 mmol sodium (23 mg) par pelliculé tablette, que est à disons essentiellement « sans sodium ».

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

3. **Comment à prendre PAZOFRA**

Toujours prendre ce médicament exactement comme ton médecin a dit toi.

Vérifier avec ton médecin ou un pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Comment beaucoup prendre _

Le habituel dose est 800 mg pris une fois un jour. Le dose peut être pris comme 2 comprimés de 400 mg ou comme

4 comprimés de 200 mg. Le dose de 800 mg une fois un jour est le dose

maximale par jour. Ton médecin vous devrez peut-être réduire votre dose si vous ressentez des effets secondaires.

Quand prendre

Ne prenez pas PAZOFRA avec de la nourriture. Prenez-le au moins deux heures après un repas ou une heure avant un repas. Pour exemple, toi pourrait prendre il deux heures après petit-déjeuner ou un heure avant déjeuner.

Prendre PAZOFRA à peu près à la même heure chaque jour.

Avaler le comprimés entier avec eau, un après le autre. Faire ne pas casser ou écraser le comprimés car cela affecte la façon dont le médicament est absorbé et peut augmenter le risque d'effets secondaires.

Si tu prendre plus PAZOFRA que toi devrait

Si toi prendre aussi beaucoup comprimés, **contact un médecin ou pharmacien** pour conseil. Si possible montrer eux le pack, ou cette notice.

Si tu oublier à prendre PAZOFRA

Faire pas prendre un double dose à faire en haut pour un oublié dose. Juste prendre ton suivant dose à le habituel temps.

Ne le faites pas arrêt PAZOFRA sans conseil

Prendre PAZOFRA pour comme long comme ton médecin recommande. Ne le faites pas arrêt sauf si ton médecin conseille toi à.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux.

Possible sérieux Effets secondaires

Gonflement de le cerveau (réversible postérieur leucoencéphalopathie syndrome)
PAZOFRA peut, sur rare occasions, cause gonflement de le cerveau, lequel peut être vie menaçant. Les symptômes incluent :

- perte de la parole
- changement de vision
- crise d'épilepsie (convient)
- confusion
- haut sang pression

Arrêt prise PAZOFRA et chercher aide médicale immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes, ou si vous ressentez des maux de tête accompagnés de l'un de ces symptômes.

Hypertendu crise (soudain et grave augmenter dans sang pression)

PAZOFRA peut parfois provoquer une augmentation soudaine et sévère de la tension artérielle. C'est ce qu'on appelle un hypertendu crise. Ton médecin volonté moniteur ton sang pression alors que toi sont prise PAZOFRA. Les signes et symptômes d'une crise hypertensive peuvent inclure :

- grave poitrine douleur
- Maux de tête sévères
- flou vision
- confusion
- nausée
- vomissement
- grave anxiété
- essoufflement de souffle
- convulsions (convient)
- évanouissement

Arrêt prise PAZOFRA et chercher médical aide immédiatement si toi développer crise d'hypertension .

Maladies cardiaques

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Les risques de ces problèmes peuvent être plus élevés chez les personnes ayant déjà un problème cardiaque ou qui prennent autre médicaments. Toi volonté être vérifié pour n'importe lequel cœur problèmes alors que toi sont prise PAZOFRA.

Cardiaque dysfonctionnement/cœur échec, cœur attaque

PAZOFRA peut affecter comment Bien ton cœur des pompes ou peut augmenter le probabilité de ayant un cœur attaque. Les signes et symptômes comprennent :

- irrégulier ou rapide battement de cœur
- rapide flottant de ton cœur
- évanouissement
- poitrine douleur ou pression
- douleur dans ton bras, dos, cou ou mâchoire
- essoufflement de souffle
- gonflement des jambes

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Changements dans cœur rythme (QT prolongement)

PAZOFRA peut affecter le rythme cardiaque, ce qui peut entraîner chez certaines personnes une maladie cardiaque potentiellement grave. connu comme torsade de pointes. Ce peut résultat dans un très rapide battement de cœur provoquant un soudain perte de conscience.

Dis ton médecin si toi avis tout **changement inhabituel dans ton battement de cœur** , tel comme battement aussi rapide ou trop lent.

Accident vasculaire cérébral

PAZOFRA peut augmenter ton probabilité de ayant un accident vasculaire cérébral. Panneaux et symptômes de accident vasculaire cérébral Peut inclure:

- engourdissement ou faiblesse sur un côté de ton corps
- difficulté parler
- mal de tête
- vertiges

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Saignement

PAZOFRA peut cause grave saignement dans le digestif système (tel comme l'estomac, l'œsophage, rectum ou intestin), ou encore les poumons, les reins, la bouche, le vagin et le cerveau, bien que cela soit rare. Les symptômes incluent :

- qui passe sang dans le selles ou qui passe noir selles
- qui passe sang dans le urine
- estomac douleur
- tousser ou vomissement en haut sang

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Perforation et fistule

PAZOFRA peut provoquer une déchirure (perforation) de l'estomac ou de la paroi intestinale ou le développement d'une anomalie connexion entre deux les pièces de ton digestif tract (un fistule). Panneaux et symptômes Peut inclure:

- grave estomac douleur
- nausée et/ou vomissement
- fièvre
- développement de un trou (perforation) dans le estomac, intestin ou intestin depuis lequel sanglant ou du pus nauséabond est libéré

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Foie problèmes

PAZOFRA peut cause problèmes avec ton foie lequel peut développer dans conditions graves tel comme dysfonctionnement hépatique et insuffisance hépatique, pouvant être fatals. Votre médecin vérifiera vos enzymes hépatiques pendant que vous prenez PAZOFRA. Les signes indiquant que votre foie ne fonctionne pas correctement peuvent inclure :

- jaunissement de ton peau ou le blancs de ton yeux (jaunisse)
- sombre urine
- fatigue
- nausée
- vomissement
- perte d' appétit
- douleur sur le droite côté de ton estomac zone (abdomen)
- ecchymoses facilement

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Sang caillots

Profond veine thrombose (TVP) et pulmonaire embolie

PAZOFRA peut cause sang caillots dans ton veines, en particulier dans ton jambes (profond veine thrombose ou TVP), qui peut également se propager dans vos poumons (embolie pulmonaire). Les signes et symptômes peuvent inclure :

- pointu douleur thoracique
- essoufflement de souffle
- Respiration rapide
- douleur aux jambes
- gonflement de ton bras et mains ou jambes et pieds

Thrombotique microangiopathie (TMA)

PAZOFRA peut cause sang caillots dans le petit sang navires dans le reins et cerveau accompagné par une baisse dans rouge sang cellules et cellules impliqué dans coagulation (thrombotique microangiopathie, TMA). Les signes et symptômes peuvent inclure :

- ecchymoses facilement
- haut sang pression
- fièvre
- confusion
- somnolence
- convulsions (convient)
- diminuer dans urine sortir

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Tumeur lyse syndrome

PAZOFRA peut cause un panne rapide de cancer cellules résultant dans tumeur lyse syndrome, lequel dans certaines personnes peuvent être mortelles. Les symptômes peuvent inclure un rythme cardiaque irrégulier, des convulsions (convulsions), de la confusion, des crampes musculaires. ou spasmes, ou diminuer dans urine sortir. **Chercher médical aide immédiatement** si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Infections

Infections se produisant alors que toi prendre PAZOFRA peut peut-être devenir sérieux. Symptômes de les infections peuvent inclure :

- fièvre
- pseudo-grippal symptômes tel comme toux, fatigue et corps douleurs que faire pas s'en aller
- essoufflement de haleine et/ou respiration sifflante
- douleur alors que uriner
- des coupures, éraflures ou blessures que sont rouge, chaud, gonflé ou douloureux

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Inflammation pulmonaire

PAZOFRA peut, dans de rares occasions, provoquer une inflammation pulmonaire (maladie pulmonaire interstitielle, pneumopathie), qui dans quelques personnes peut être fatal. Symptômes inclure la brièveté de haleine ou toux que volonté pas s'en aller. Vous serez examiné pour déceler tout problème pulmonaire pendant que vous prenez PAZOFRA.

Chercher médical aide immédiatement si toi obtenir n'importe lequel de ces symptômes.

Thyroïde problèmes

PAZOFRA peut réduire la quantité d'hormones thyroïdiennes produites dans votre corps. Cela peut entraîner une augmentation de poids et fatigue. Toi volonté être vérifié pour thyroïde hormone les niveaux alors que toi sont prise PAZOFRA. **Informez votre médecin** si vous remarquez une prise de poids

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

importante ou une fatigue.

Flou ou affaibli vision

PAZOFRA peut cause séparation ou larme de le garniture de le dos partie de le œil (rétinien détachement ou déchirure). Cela peut entraîner une vision floue ou altérée.

Dire ton médecin si toi avis n'importe lequel changement dans ton vision.

Possible côté effets (y compris possible sérieux côté effets sous le pertinent catégorie de fréquence).

Très commun côté effets (peut affecter plus que 1 dans 10 personnes):

- haut sang pression
- diarrhée
- sentiment ou être malade (nausée ou vomissement)
- estomac douleur
- perte d' appétit
- poids perte
- goût perturbation ou perte de goût
- douloureux bouche
- mal de tête
- douleur tumorale
- manque de énergie, sentiment faible ou fatigué
- changements dans cheveux couleur
- inhabituel cheveux perte ou un amincissement
- perte de pigment de la peau
- peau éruption cutanée, peut-être impliquant peeling de la peau
- rougeur et gonflement de le paumes de le mains ou semelles de le pieds

Dire ton médecin ou pharmacien si n'importe lequel de ces côté effets devient gênant.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Très commun côté effets que peut arriver dans ton du sang ou analyses d'urine :

- augmenter dans foie enzymes
- diminuer dans albumine dans le sang
- protéine dans les urines
- diminuer dans le nombre de sang plaquettes (cellules que aide sang à caillot)
- diminuer dans le nombre de blanc sang cellules

Commun côté effets (peut affecter en haut à 1 dans dix personnes):

- indigestion, ballonnements, flatulence
- saignement de nez
- sec bouche ou bouche ulcères
- infections
- anormal somnolence
- difficulté dormir
- poitrine douleur, essoufflement de haleine, jambe douleur, et gonflement de le jambes/pieds. Ces pourrait être panneaux de un caillot de sang dans votre corps (thromboembolie). Si le caillot se détache, il peut se propager jusqu'à vos poumons, ce qui peut mettre la vie en danger, voire être fatal.
- cœur devient moins efficace à pompage sang autour le corps (cardiaque dysfonctionnement)
- lent battement de coeur
- saignement dans le bouche, rectum ou poumon
- vertiges
- flou vision
- chaud bouffées de chaleur
- gonflement causé par fluide de affronter, mains, chevilles, pieds ou paupières
- des picotements, faiblesse ou engourdissement de le mains, bras, jambes ou les pieds
- peau troubles, rougeur, démangeaison, sec peau
- clou troubles
- brûlant, des picotements, démangeaison ou picotement peau sensation
- sensation de froideur, avec frissonner
- excessif transpiration
- déshydratation
- muscle, articulation, tendon ou poitrine douleur, spasmes musculaires
- enrouement
- essoufflement de souffle
- toux
- tousser en haut sang
- le hoquet
- s'est effondré poumon avec air piégé dans le espace entre le poumon et poitrine, souvent provoquant essoufflement (pneumothorax)

Dire ton médecin ou pharmacien si n'importe lequel de ces effets devenir gênant.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Commun côté effets que peut montrer en haut dans ton sang ou analyses d'urine :

- sous-actif thyroïde glande
- anormal foie fonction
- augmenter dans bilirubine (un substance produit par le foie)
- augmenter dans lipase (un enzyme impliqué en digestion)
- augmenter dans créatinine (un substance produit dans muscles)
- changements dans le les niveaux de autre différent produits chimiques / enzymes dans le sang. Ton médecin vous informera des résultats des analyses de sang

Rare côté effets (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes):

- accident vasculaire cérébral
- temporaire automne dans sang fournir à le cerveau (transitoire accident ischémique)
- interruption de sang fournir à partie de le cœur ou cœur attaque (myocardique infarctus)
- partiel interruption de sang fournir à partie de le cœur (ischémie myocardique)
- caillots sanguins accompagnés d'une diminution des globules rouges et des cellules impliquées dans la coagulation (thrombotique microangiopathie, TMA). Ces peut nuire organes tel comme le cerveau et reins.
- augmenter dans le nombre de rouge sang cellules
- soudain essoufflement de haleine, en particulier quand accompagné avec pointu douleur dans le poitrine et /ou respiration rapide (embolie pulmonaire)
- grave saignement dans le digestif système (tel comme estomac, œsophage ou intestin), ou les reins, le vagin et le cerveau
- cœur rythme perturbation (QT prolongement)
- trou (perforation) dans estomac ou intestin
- anormal passages formant entre les pièces de le intestin (fistule)
- lourd ou irrégulier périodes menstruelles
- soudain pointu augmenter dans sang pression (hypertendu crise)
- inflammation de le pancréas (pancréatite)
- foie enflammé, pas fonctionnement Bien ou endommagé
- jaunissement de le peau ou blancs de le yeux (jaunisse)
- inflammation de le garniture de le abdominal cavité (péritonite)
- qui coule nez
- éruptions cutanées lequel peut être qui démange ou enflammé (plat ou soulevé taches ou ampoules)
- fréquent intestin mouvements
- augmenté sensibilité de le peau au soleil
- diminué sentiment ou sensibilité, en particulier dans le peau
- peau blesser lequel fait pas guérir (ulcère cutané)

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

Rare côté effets (peut affecter _ à **1 dans 1 000** personnes):

- inflammation de le poumon (pneumonite)
- un élargissement et affaiblissement de un sang navire mur ou un larme dans un sang navire paroi (anévrismes et dissections artérielles)

Pas connu (fréquence ne peut pas être estimé depuis le disponible données):

- tumeur lyse syndrome résultant depuis un rapide panne de cancer cellules
- foie échec

Rapports de Effets secondaires

Si toi en obtenir côté effets, **parler à ton médecin ou pharmacien** . Ce comprend n'importe lequel possible côté effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. répertorié dans annexe V. _ Par rapport côté effets toi peut aide fournir plus information sur le sécurité de ce médicament.

5. Comment à magasin PAZOFRA

Garder ce médecine hors de le vue et atteindre de enfants.

Faire Ne pas utiliser ce médecine après le expiration date (EXP.) lequel est déclaré sur le bouteille et le carton. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médecine fait pas exiger n'importe lequel spécial stockage conditions.

Faire pas lancer loin n'importe lequel médicaments via Eaux usées ou ménage déchets. Demander ton pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pazopanib 200 mg & Pazopanib 400 mg

6. Contenu de le paquet et autre information

Quoi PAZOFRA contient

- Le actif substance est pazopanib (comme chlorhydrate).
Chaque PAZOFRA 200 mg pelliculé tablette contient 200 mg pazopanib. Chaque PAZOFRA 400 mg pelliculé tablette contient 400 mg de pazopanib.
- Les autres composants des comprimés de 200 mg et 400 mg sont : hypromellose, macrogol 400, magnésium. stéarate, microcristallin cellulose, polysorbate 80, povidone (K30), sodium glycolate d'amidon, dioxyde de titane (E171). Les comprimés de 200 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge (E172).