

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr VOTRIENT<sup>®</sup>**

Pazopanib (sous forme de chlorhydrate de pazopanib)

Comprimés à 200 mg et à 400 mg

Antinéoplasique

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4

Date de révision :  
25 août 2011

Numéro de contrôle : 147723

© 2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés

<sup>®</sup> VOTRIENT est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

## TABLE DES MATIÈRES

	<b>PAGE</b>
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	22
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES .....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE.....	28
PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ.....	29
RÉFÉRENCES.....	31
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	32

## VOTRIENT<sup>®</sup>

Comprimés de pazopanib (sous forme de chlorhydrate de pazopanib)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Orale	Comprimés / 200 mg, 400 mg	Aucun.  <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VOTRIENT<sup>®</sup> (chlorhydrate de pazopanib) est indiqué pour :

- le traitement de l'adénocarcinome rénal (à cellules claires) métastatique (ARm) chez les patients qui n'ont jamais reçu de traitement général ou qui ont déjà été traités par une cytokine pour soigner une maladie métastatique.

L'approbation de VOTRIENT<sup>®</sup> est fondée sur les résultats significatifs obtenus pour la survie sans progression chez des patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique présentant un bon indice fonctionnel (ECOG 0-1). L'essai-clé de phase III n'a pas révélé de prolongation de la survie globale ni relevé de différence entre les patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup> et ceux recevant un placebo en ce qui concerne la qualité de vie (voir la PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

### **Gériatrie (65 ans et plus) :**

Dans les essais cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup> dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, 196 sujets (33 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 34 (6 %), de plus de 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité de VOTRIENT<sup>®</sup> entre ces sujets et les patients plus jeunes, mais on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains sujets âgés.

### **Pédiatrie (moins de 18 ans) :**

L'efficacité et l'innocuité du pazopanib n'ont pas été établies chez les enfants. Les études de toxicologie effectuées chez les rongeurs ont montré une hypertrophie du cartilage de croissance épiphysaire ainsi que des anomalies dans la croissance des incisives (voir la PARTIE II, TOXICOLOGIE). VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les enfants.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement de la monographie du produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

Les comprimés VOTRIENT<sup>®</sup> doivent être prescrits par un médecin expérimenté dans l'administration d'agents antinéoplasiques.

### **Surveiller la fonction hépatique et interrompre, réduire ou cesser l'administration selon les directives.**

Le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandé chez les patients dont les concentrations plasmatiques initiales de bilirubine sont supérieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (avec une bilirubine conjuguée > 35 %) et dont les hausses de l'ALT sont de plus de 2 fois la LSN, ou qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégories B et C de Child-Pugh).

Liste des effets indésirables cliniquement significatifs :

- Hépatotoxicité, incluant des décès (voir la section Hépatique ci-après)
- Hypertension, incluant une crise hypertensive (voir la section Cardiovasculaire ci-après)
- Allongement de l'intervalle QT/QTc (voir la section Cardiovasculaire ci-après)
- Événements thrombotiques artériels (voir la section Cardiovasculaire ci-après)
- Hémorragie (voir la section Hémorragie ci-après)
- Fistules et perforation gastro-intestinales (voir la section Gastro-intestinal ci-après)

## **Généralités**

**Interactions médicament-médicament** : L'administration concomitante de VOTRIENT<sup>®</sup> et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (Pgp) n'est pas recommandée en raison du risque d'augmentation des concentrations de pazopanib (voir les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et de la toxicité médicamenteuse qui y est associé. L'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 ou de la Pgp doit être évitée parce qu'elle pourrait diminuer l'efficacité du médicament.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude sur le pouvoir cancérogène de VOTRIENT<sup>®</sup> n'a été menée. Toutefois, des lésions prolifératives ont été observées chez les souris traitées par VOTRIENT<sup>®</sup>. Les études sur le pouvoir génotoxique du médicament n'ont relevé aucun signe d'activité mutagène ou clastogène (voir la PARTIE II, TOXICOLOGIE; Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fécondité).

## **Cardiovasculaire**

**Hypertension** : L'hypertension est un effet indésirable courant chez les patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup> (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES), et la tension artérielle doit être bien maîtrisée avant l'instauration du traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>. Les patients devaient présenter une tension artérielle diastolique  $\leq 90$  mm Hg et une tension artérielle systolique  $\leq 140$  mm Hg pour être admis à l'essai contrôlé de phase III. Durant le traitement, la tension artérielle des patients doit être surveillée et, au besoin, l'hypertension doit être traitée au moyen d'antihypertenseurs standard (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Dans les essais cliniques, l'hypertension (tension artérielle systolique  $\geq 150$  ou diastolique  $\geq 100$  mm Hg) est apparue tôt au cours du traitement (39 % des cas sont survenus dans les 9 premiers jours de traitement et 88 % des cas sont survenus au cours des 18 premières semaines). Lorsque l'hypertension persiste malgré le traitement antihypertenseur, la dose de VOTRIENT<sup>®</sup> doit être réduite (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> doit être cessé dans les cas de crise hypertensive ou si l'hypertension est sévère et persiste malgré le traitement antihypertenseur et la réduction de la dose de VOTRIENT<sup>®</sup>.

Des cas de crise hypertensive ont été initialement signalés dans la population de patients atteints d'ARm (1/586) ayant pris part aux essais cliniques menés sur VOTRIENT<sup>®</sup>. On a reçu d'autres rapports de cas de crise hypertensive par l'entremise du programme de développement clinique sur le pazopanib comprenant des études ayant porté sur des maladies autres que l'ARm. Ces manifestations sont survenues chez les sujets ayant ou non des antécédents d'hypertension.

L'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandée chez les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée par les médicaments.

**Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes :** Au cours des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des cas d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes se sont produits (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). VOTRIENT<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, ceux qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT ou ceux qui souffrent d'une maladie cardiaque préexistante pertinente (y compris l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque congestive). Les autres facteurs de risque de torsades de pointes incluent le diabète sucré, la neuropathie autonome et des perturbations de l'équilibre électrolytique (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie). Lorsqu'on utilise VOTRIENT<sup>®</sup>, il est recommandé d'obtenir des électrocardiogrammes au début du traitement et régulièrement par la suite ainsi que de maintenir les taux d'électrolytes à l'intérieur des limites de la normale.

**Événements thrombotiques artériels :** Au cours des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des cas d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'accident vasculaire cérébral ischémique et d'accident ischémique transitoire, dont certains se sont révélés mortels, ont été observés (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Lors de l'étude contrôlée de phase III, ces événements ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup> que chez ceux qui recevaient un placebo. VOTRIENT<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'événements thrombotiques ou qui y sont plus à risque. VOTRIENT<sup>®</sup> n'a pas été étudié chez les patients qui ont eu un tel événement au cours des six mois précédents et il ne doit pas être administré à ces patients.

**Dysfonction cardiaque :** VOTRIENT<sup>®</sup> a été associé à des diminutions de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et à l'insuffisance cardiaque lors des études cliniques effectuées sur divers cancers, incluant l'adénocarcinome rénal à cellules claires métastatique (ARm) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Lors de l'étude contrôlée de phase III, les taux de dysfonction cardiaque étaient similaires entre les groupes placebo et pazopanib. La FEVG n'était pas surveillée lors des essais cliniques sur l'ARm.

### **Endocrinien/métabolisme**

**Hypothyroïdie :** Au cours des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des cas d'hypothyroïdie se sont produits (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). La surveillance proactive de la fonction thyroïdienne est recommandée.

### **Gastro-intestinal**

**Fistules et perforations gastro-intestinales :** Au cours des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des cas de perforation ou de fistule gastro-intestinale se sont produits dont certains se sont révélés mortels (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). VOTRIENT<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de perforation ou de fistule gastro-intestinale.

## **Hémorragie**

Au cours des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des épisodes hémorragiques ont été signalés dont certains se sont révélés mortels (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

VOTRIENT<sup>®</sup> n'a pas été étudié chez les patients ayant présenté une hémoptysie, une hémorragie cérébrale ou une hémorragie gastro-intestinale d'importance clinique au cours des 6 mois précédents, et le traitement n'est par conséquent pas recommandé dans de tels cas. Par ailleurs, VOTRIENT<sup>®</sup> doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un risque important d'hémorragie.

## **Hépatique**

**Effets hépatiques :** Des cas d'insuffisance hépatique (y compris des cas mortels) ont été rapportés durant l'utilisation de VOTRIENT<sup>®</sup>. Lors d'une étude de phase I sur l'insuffisance hépatique, des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée au début de l'étude ont éprouvé un effet toxique limitant la dose à celle de 400 mg (soit la moitié de la dose quotidienne recommandée). VOTRIENT<sup>®</sup> ne doit pas être administré à des patients dont les concentrations initiales de bilirubine sont supérieures à 1,5 fois la LSN (avec une bilirubine conjuguée de plus de 35 %) et qui présentent des hausses des concentrations de l'ALT supérieures à 2 fois la LSN, ou chez ceux qui souffrent d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégories B et C de Child-Pugh). VOTRIENT<sup>®</sup> n'a pas été étudié de façon formelle chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et, par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez de tels patients.

Au cours des essais cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des hausses des concentrations sériques des transaminases (ALT, AST) et de la bilirubine ont été observées (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Dans la majorité des cas, ces hausses de l'ALT et de l'AST étaient un phénomène isolé et ne s'accompagnaient pas d'une augmentation concomitante de la phosphatase alcaline ou de la bilirubine. La grande majorité (92,5 %) de toutes les hausses des concentrations des transaminases de tout grade est survenue au cours des 18 premières semaines. Les grades sont définis selon la troisième version de l'échelle du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE).

Évaluer la fonction hépatique par des mesures sériques avant l'instauration du traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> puis au moins toutes les 3 à 4 semaines pendant au moins les 4 premiers mois du traitement et lorsque les données cliniques le justifient. Une surveillance régulière devrait être exercée par la suite. Les médecins doivent informer leurs patients des signes et des symptômes possibles de dysfonction hépatique (incluant ictère, coloration inhabituellement foncée des urines, anorexie, nausée, fatigue, inconfort dans la partie supérieure droite de l'abdomen et vomissements) de façon que les mesures appropriées puissent être instaurées pour en réduire l'impact au minimum.

Les lignes de conduite suivantes sont prévues pour les patients dont les valeurs initiales pour la bilirubine totale sont égales ou inférieures à 1,5 fois la LSN et les concentrations d'AST et d'ALT sont égales ou inférieures à 2 fois la LSN.

- Chez les patients présentant des hausses isolées de l'ALT se situant entre 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et au plus 8 fois la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> peut être poursuivi si l'on assure une surveillance hebdomadaire de la fonction hépatique jusqu'à ce que les valeurs de l'ALT reviennent au grade 1 (NCI CTCAE) ou à la valeur initiale.
- Si les hausses de l'ALT sont supérieures à 8 fois la LSN, le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs des transaminases reviennent au grade 1 (NCI CTCAE) ou à la valeur initiale. Si l'on juge que les bienfaits potentiels de la reprise de l'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> l'emportent sur les risques d'hépatotoxicité, on peut reprendre le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> à la dose réduite de 400 mg une fois par jour en procédant aux tests de la fonction hépatique chaque semaine pendant 8 semaines (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si des hausses de l'ALT supérieures à 3 fois la LSN réapparaissent après la reprise du traitement, on doit mettre fin définitivement au traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>.
- Si des hausses des concentrations d'ALT supérieures à 3 fois la LSN se produisent en même temps que des augmentations de la bilirubine supérieures à 2 fois la LSN, on doit mettre fin définitivement au traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>. Les patients doivent être suivis jusqu'à ce qu'ils reviennent à un grade 1 (NCI CTCAE) ou aux valeurs initiales. VOTRIENT<sup>®</sup> est un inhibiteur de l'UDP-glucuronosyltransférase 1 polypeptide A1 (UGT1A1). Une légère hyperbilirubinémie indirecte (bilirubine libre) peut survenir chez les patients atteints de la maladie de Gilbert (cholémie familiale). Les patients qui ne présentent qu'une légère hyperbilirubinémie indirecte, un syndrome de Gilbert avéré ou soupçonné et une hausse de l'ALT supérieure à 3 fois la LSN doivent être pris en charge selon les recommandations données pour les hausses isolées des concentrations de l'ALT.

L'administration concomitante de pazopanib et de simvastatine accroît le risque de hausses de l'ALT (voir Interactions médicamenteuses) et doit se faire avec circonspection et sous surveillance étroite. En outre, la prudence et une surveillance étroite s'imposent dans le cas de l'administration concomitante de pazopanib et d'autres statines puisqu'on ne dispose pas de données suffisantes pour en évaluer les répercussions sur les taux d'ALT.

## **Considérations périopératoires**

**Cicatrisation** : Aucune étude n'a été réalisée en bonne et due forme sur les effets de VOTRIENT<sup>®</sup> sur la cicatrisation. Étant donné que les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) peuvent entraver la cicatrisation, le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> doit être arrêté au moins 7 jours avant une intervention chirurgicale. Après l'opération, la décision de reprendre le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> doit être fondée sur l'observation d'une cicatrisation adéquate selon le jugement du clinicien. L'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> doit être arrêtée chez les patients présentant une déhiscence de plaie.

## **Rénal**

**Protéinurie** : On a signalé des cas de protéinurie lors des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup> (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Il est recommandé de procéder à des analyses d'urine avant le début du traitement puis régulièrement par la suite; il est également recommandé de surveiller la survenue d'une éventuelle aggravation de la protéinurie. Les patients dont la mesure de la protéinurie était supérieure à 1 g (recueil d'urine de 24 heures) initialement étaient exclus de l'étude. On doit cesser l'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> advenant l'apparition d'un syndrome néphrotique.

## **Reproduction**

VOTRIENT<sup>®</sup> peut nuire à la fertilité chez les hommes et les femmes. Une baisse de la fécondité a été observée chez les femelles au cours des études de la toxicité pour la reproduction chez les rats (voir la PARTIE II, TOXICOLOGIE).

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes** : Les études précliniques chez les animaux ont révélé que le pazopanib produisait des effets tératogènes, embryotoxiques, fétotoxiques et abortifs (voir la PARTIE II, TOXICOLOGIE).

VOTRIENT<sup>®</sup> peut provoquer des effets nocifs pour le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Si VOTRIENT<sup>®</sup> est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, le risque pour le fœtus doit être expliqué à la patiente. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> ainsi que jusqu'à 8 semaines suivant l'arrêt du traitement.

**Femmes qui allaitent** : L'innocuité du pazopanib durant l'allaitement n'a pas été établie. On ignore si VOTRIENT<sup>®</sup> est excrété dans le lait maternel chez l'humain. L'allaitement doit être interrompu durant le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>.

**Pédiatrie** : L'innocuité et l'efficacité de VOTRIENT<sup>®</sup> chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Des études de toxicité effectuées chez les rongeurs ont révélé une hypertrophie du cartilage de croissance épiphysaire ainsi que des anomalies dans la croissance des incisives (voir PARTIE II, TOXICOLOGIE). L'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La tension artérielle des patients doit être surveillée et l'hypertension doit au besoin être traitée au moyen d'antihypertenseurs standard avant l'instauration ainsi que pendant toute la durée du traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Une tension artérielle normale (diastolique  $\leq 90$  mm Hg et systolique  $\leq 140$  mm Hg), confirmée par deux mesures effectuées à 24 heures d'intervalle, doit être enregistrée pour les patients auxquels on a prescrit des antihypertenseurs avant l'instauration du traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>.

Lorsqu'on utilise VOTRIENT<sup>®</sup>, il est recommandé d'obtenir un hémogramme, une analyse biochimique du sang (incluant glycémie, lipase/amylase, créatinine et taux d'électrolytes [calcium, magnésium, potassium, phosphate et sodium]), une analyse d'urine et un électrocardiogramme avant le début du traitement ainsi que périodiquement par la suite.

La surveillance proactive de la fonction thyroïdienne est recommandée.

La fonction hépatique doit être évaluée par des mesures sériques avant l'instauration du traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> puis au moins toutes les 3 à 4 semaines pendant au moins les 4 premiers mois du traitement et lorsque les données cliniques le justifient. Une surveillance régulière doit être effectuée par la suite (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Effets hépatiques).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'innocuité de VOTRIENT<sup>®</sup> a été évaluée chez plus de 1600 sujets dans des études cliniques, dont 977 patients dans des études sur la monothérapie, lesquelles réunissaient 586 patients atteints d'adénocarcinome rénal métastatique. Les données présentées ci-dessous rendent compte de l'exposition de 290 patients atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique à VOTRIENT<sup>®</sup> dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo. La durée médiane du traitement a été de 7,4 mois dans le cas des patients qui ont reçu VOTRIENT<sup>®</sup> et de 3,8 mois dans le groupe sous placebo. Le traitement a dû être interrompu chez 42 % des patients prenant VOTRIENT<sup>®</sup> et réduit chez 36 % des patients.

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables potentiellement graves observés sous VOTRIENT<sup>®</sup> comprenaient des effets hépatiques, de l'hypertension, un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes, des événements thrombotiques artériels, une dysfonction cardiaque, des épisodes hémorragiques ainsi que des perforations et des fistules gastro-intestinales (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le Tableau 1 présente les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10 % des patients qui ont reçu VOTRIENT®.

**Tableau 1 Effets indésirables observés chez au moins 10 % des patients qui ont reçu VOTRIENT®**

Effets	VOTRIENT® (n = 290)			Placebo (n = 145)		
	Tous les grades* %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades* %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Diarrhée	52	3	< 1	9	< 1	0
Nausées	26	< 1	0	9	0	0
Vomissements	21	2	< 1	8	2	0
Douleur abdominale	11	2	0	1	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>						
Hypertension	40	4	0	10	< 1	0
<b>Troubles généraux et atteintes au point d'administration</b>						
Fatigue	19	2	0	8	1	1
Asthénie	14	3	0	8	0	0
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>						
Altérations de la couleur des cheveux	38	< 1	0	3	0	0
<b>Trouble du métabolisme et de l'alimentation</b>						
Anorexie	22	2	0	10	< 1	0
<b>Troubles du système nerveux</b>						
Céphalée	10	0	0	5	0	0

\* Version 3 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du *National Cancer Institute*.

Autres effets indésirables importants survenus en cours de traitement et observés plus fréquemment chez les patients traités par VOTRIENT® que chez ceux qui recevaient un placebo, mais à une fréquence inférieure à 10 % (tous les grades) :

Troubles urinaires et rénaux : protéinurie\* (9 %), dysurie (2 %)

Investigations : perte de poids (9 %)

Troubles cutanés et sous-cutanés : alopecie (8 %), éruption cutanée (8 %), érythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome d'érythème palmoplantaire) (6 %), dépigmentation de la peau (3 %), hyperhidrose (3 %)

Troubles du sang et du système lymphatique : thrombopénie (8 %), neutropénie (5 %), leucopénie (3 %), lymphopénie (2 %)

Troubles du système nerveux : dysgueusie (altération du goût) (8 %), paresthésie (3 %)

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : douleur thoracique (5 %)

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie (5 %), stomatite (4 %)

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie (4 %), anomalie de la fonction hépatique (3 %), hépatotoxicité (2 %)

Infections et infestations : infection des voies urinaires (4 %)

Métabolisme et troubles de l'alimentation : hyperkaliémie (3 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis (2 %)

Troubles cardiaques : ischémie myocardique (1 %)

\* Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Le Tableau 2 présente les anomalies des résultats d'analyses de laboratoire les plus fréquemment observées, chez au moins 15 % des patients qui ont reçu du pazopanib et plus souvent que dans le groupe sous placebo.

**Tableau 2 Anomalies de résultats d'analyses de laboratoire sélectionnées observées chez au moins 15 % des patients qui ont reçu du pazopanib et plus souvent que dans le groupe sous placebo**

Paramètres	VOTRIENT® (n = 290)			Placebo (n = 145)		
	Tous les grades* %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous les grades* %	Grade 3 %	Grade 4 %
<b>Hématologiques</b>						
Leucopénie	37	0	0	6	0	0
Neutropénie	34	1	< 1	6	0	0
Thrombopénie	32	< 1	< 1	5	0	< 1
Lymphopénie	31	4	< 1	24	1	0
<b>Biologiques</b>						
<i>Gastro-intestinales</i>						
Hausse de l'ALT	53	10	2	22	1	0
Hausse de l'AST	53	7	< 1	19	< 1	0
Hausse de la glycémie	41	< 1	0	33	1	0
Hausse de la bilirubine totale	36	3	< 1	10	1	< 1
Baisse du phosphore	34	4	0	11	0	0
Baisse du calcium	33	1	1	26	1	< 1
Baisse du sodium	31	4	1	24	4	1
Hausse du potassium	27	4	< 1	23	5	0
Hausse de la créatinine	26	0	< 1	25	< 1	0
Baisse du magnésium	26	< 1	1	14	0	0
Baisse de la glycémie	17	0	< 1	3	0	0

\* Version 3 des *Common Terminology Criteria for Adverse Events* du *National Cancer Institute*. Grades 1 à 4.

**Effets hépatiques :** Au cours de l'étude clinique contrôlée de phase III sur VOTRIENT® dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, des taux d'ALT supérieurs à 3 fois la LSN ont été rapportés chez 18 % et 3 % des patients qui avaient reçu respectivement le médicament et le placebo. Des taux d'ALT supérieurs à 10 fois la LSN ont été rapportés chez 4 % des patients sous VOTRIENT® et chez moins de 1 % des sujets sous placebo. Des hausses concomitantes du taux d'ALT supérieures à 3 fois la LSN et du taux de bilirubine supérieures à 2 fois la LSN sans augmentation importante de la phosphatase alcaline se sont produites chez 1 % des patients sous VOTRIENT® et moins de 1 % des sujets sous placebo. Chez les patients qui ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable, les effets liés à la fonction hépatique étaient le plus fréquemment mentionnés au nombre des motifs d'abandon dans l'étude clinique contrôlée de phase III (4 %) et dans l'étude de phase II à un seul groupe (4 %). Dans l'ensemble des études sur VOTRIENT® utilisé en monothérapie, des taux d'ALT supérieurs à 3 fois la LSN ont été rapportés chez 138 patients sur 977 (14 %) et des taux d'ALT supérieurs à 10 fois la LSN, chez 27 patients sur 977 (3 %) qui avaient reçu VOTRIENT® (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Effets hépatiques).

Hypertension : Au cours de l'étude clinique contrôlée de phase III sur l'emploi de VOTRIENT<sup>®</sup> dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, 115 des 290 patients (40 %) traités par VOTRIENT<sup>®</sup> comparativement à 15 des 145 patients (10 %) recevant le placebo ont présenté de l'hypertension. De l'hypertension de grade 3 a été rapportée chez 13 patients sur 290 (4 %) sous VOTRIENT<sup>®</sup> comparativement à 1 patient sur 145 (0,7 %) sous placebo. Dans la majorité des cas, il a été possible de corriger l'hypertension par des antihypertenseurs ou des réductions de la dose, 2 patients sur 290 (0,7 %) ayant abandonné définitivement le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>. Dans l'ensemble de la population de l'analyse de l'innocuité dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique ( $n = 586$ ), un patient a subi une crise hypertensive sous VOTRIENT<sup>®</sup> (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Cardiovasculaire).

Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes : Au cours de l'étude clinique contrôlée de phase III sur VOTRIENT<sup>®</sup>, des allongements de l'intervalle QT ( $\geq 500$  ms) ont été détectés par un électrocardiogramme de routine chez 3 patients sur 290 (1,0 %) traités par VOTRIENT<sup>®</sup> par comparaison à aucun des patients sous placebo. Des torsades de pointes se sont produites chez 2 des 586 patients (0,3 %) qui avaient reçu VOTRIENT<sup>®</sup> dans le cadre des études cliniques sur l'adénocarcinome rénal métastatique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Cardiovasculaire).

Épisodes thrombotiques artériels : Au cours de l'étude clinique contrôlée de phase III sur VOTRIENT<sup>®</sup>, les événements thrombotiques artériels tels que les infarctus du myocarde ou les ischémies myocardiques (5/290, 1,7 %), les accidents vasculaires cérébraux (1/290, 0,3 %) et les accidents ischémiques transitoires (4/290, 1,4 %) ont été plus fréquents chez les patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup> que chez ceux qui recevaient le placebo (0/145 pour chaque événement) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Cardiovasculaire).

Épisodes hémorragiques : Au cours de l'étude clinique contrôlée sur VOTRIENT<sup>®</sup>, 37 patients sur 290 (13 %) sous VOTRIENT<sup>®</sup> et 7 patients sur 145 (5 %) sous placebo ont subi au moins 1 épisode hémorragique. Les épisodes hémorragiques les plus fréquents sous VOTRIENT<sup>®</sup> ont été l'hématurie (4 %), l'épistaxis (2 %), l'hémoptysie (2 %) et l'hémorragie rectale (1 %). Chez 9 des 37 patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup> qui ont subi des épisodes hémorragiques, ces événements ont été graves et comprenaient des hémorragies pulmonaires, gastro-intestinales et génito-urinaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Hémorragie). Dans la population totale de l'analyse de l'innocuité dans l'adénocarcinome rénal métastatique ( $n = 586$ ), des hémorragies cérébrales ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup>.

Hypothyroïdie : Au cours de l'étude clinique contrôlée de phase III sur VOTRIENT<sup>®</sup>, un plus grand nombre de patients traités par VOTRIENT<sup>®</sup> que de patients recevant le placebo ont vu leur taux de thyrostimuline (TSH) passer de la plage normale à la visite initiale à des valeurs supérieures aux limites de la normale lors d'une visite subséquente (31 % comparativement à 5 %). L'hypothyroïdie a été signalée comme effet indésirable chez 19 patients (7 %) traités par VOTRIENT<sup>®</sup>, comparativement à aucun (0 %) dans le groupe sous placebo (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Endocrinien/métabolisme).

Diarrhée : Les cas de diarrhée ont été fréquents et principalement d'intensité légère à modérée. On doit informer les patients de ce qu'il faut faire en cas de diarrhée légère et leur recommander d'avertir leur professionnel de la santé s'il se produit une diarrhée modérée à sévère afin que les mesures appropriées puissent être prises pour en réduire les conséquences.

Protéinurie : Au cours de l'étude clinique contrôlée de phase III sur VOTRIENT<sup>®</sup>, une protéinurie a été rapportée comme effet indésirable chez 27 patients (9 %) traités par VOTRIENT<sup>®</sup>. Chez 2 patients, la protéinurie a entraîné l'abandon du traitement par le médicament.

Hausses des taux d'amylase ou de lipase : Au cours d'une étude clinique de phase II comportant un seul groupe, des hausses des taux d'amylase ont été observées chez 42 patients sur 184 (23 %) et des hausses des taux de lipase, chez 48 patients sur 181 (27 %). Une hausse du taux d'amylase sanguin a été signalée comme effet indésirable chez 6 patients sur 225 (3 %), et elle était de grade 1 ou 2 dans tous les cas. Une hausse du taux de lipase a été signalée comme effet indésirable chez 10 patients (4 %); elle était de grade 3 chez 6 patients et de grade 4 chez 1 patient. Au cours des études cliniques sur VOTRIENT<sup>®</sup> dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique, une pancréatite clinique a été observée chez 4 patients sur 586 (0,7 %).

Dysfonction cardiaque : VOTRIENT<sup>®</sup> a été associé à une dysfonction cardiaque (telle qu'une diminution de la fraction d'éjection et une insuffisance cardiaque congestive) chez les patients présentant divers types de cancer, incluant l'adénocarcinome rénal métastatique. Dans la population totale de l'analyse de l'innocuité dans le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique ( $n = 586$ ), une dysfonction cardiaque a été observée chez 4 patients sur 586 (0,7 %).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le pazopanib est un substrat du CYP3A4 et de la glycoprotéine P (Pgp), pompe à efflux de nombreuses substances. Par conséquent, l'absorption et l'élimination subséquente du pazopanib peuvent être altérées par les produits qui influent sur le CYP3A4 ou la Pgp.

Le pazopanib est un puissant inhibiteur *in vitro* des protéines de la famille des UDP-glucuronosyltransférase 1 polypeptide A1 (UGT1A1) et du polypeptide 1B1 transporteur d'anions organiques (OATP1B1). La prudence est de rigueur dans l'administration concomitante de pazopanib avec des substrats de l'UGT1A1 (p. ex., irinotécan). Il n'est pas impossible que le pazopanib influe sur les propriétés pharmacocinétiques des substrats de l'OATP1B1 (p. ex., rosuvastatine)

Les résultats des études de pharmacologie clinique nous indiquent que le pazopanib est un faible inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6 et CYP2C8.

## **Interactions médicament-médicament**

### **Médicaments qui inhibent ou induisent les enzymes 3A4 du cytochrome P450**

Les études *in vitro* semblent indiquer que le métabolisme oxydatif du pazopanib dans les microsomes hépatiques humains repose principalement sur le CYP3A4 et, à un degré bien moindre, sur le CYP1A2 et le CYP2C8. Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4 pourraient altérer le métabolisme du pazopanib.

***Inhibiteurs du CYP3A4*** : L'administration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine, voriconazole) en concomitance avec VOTRIENT<sup>®</sup> (chlorhydrate de pazopanib) n'est pas recommandée parce qu'ils pourraient accroître les concentrations de pazopanib. Comme traitement concomitant, il est préférable d'opter pour un autre médicament dont l'effet inhibiteur sur le CYP3A4 est nul ou minime (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration de 1500 mg de lapatinib, un substrat et un faible inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P (Pgp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), en même temps que 800 mg de pazopanib a entraîné une hausse approximative de 50 % à 60 % des valeurs moyennes de l'ASC<sub>(0-24)</sub> et de la C<sub>max</sub> du pazopanib comparativement à l'administration de 800 mg de pazopanib seul. L'administration concomitante de VOTRIENT<sup>®</sup> et d'un inhibiteur du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP, tel que le lapatinib, entraînera une augmentation de la concentration plasmatique du pazopanib.

***Inducteurs du CYP3A4*** : Les inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine peuvent abaisser la concentration plasmatique du pazopanib et ne sont donc pas recommandés parce qu'ils risqueraient de réduire l'efficacité du médicament. Il est recommandé de choisir un autre médicament concomitant dont l'effet inducteur est nul ou minime.

### **Effets du pazopanib sur les substrats des enzymes du cytochrome P450**

Les études *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains ont montré que le pazopanib inhibait les enzymes 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1 du cytochrome P450. L'induction possible du CYP3A4 humain a été montrée dans une épreuve *in vitro* du PXR humain. Les études de pharmacologie clinique portant sur VOTRIENT<sup>®</sup> administré à raison de 800 mg une fois par jour ont montré que le médicament n'avait pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de la caféine (substrat de référence du CYP1A2), de la warfarine (substrat de référence du CYP2C9) ou de l'oméprazole (substrat de référence du CYP2C19) chez des patients atteints de cancer. VOTRIENT<sup>®</sup> a entraîné une augmentation d'environ 30 % des valeurs moyennes de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du midazolam (substrat de référence du CYP3A4) et des hausses de 33 % à 64 % du rapport dextrométhorphan/dextrophan urinaire après l'administration par voie orale de dextrométhorphan (substrat de référence du CYP2D6). L'administration concomitante de VOTRIENT<sup>®</sup> à raison de 800 mg une fois par jour et de paclitaxel (substrat du CYP3A4 et du CYP2C8) à raison de 80 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine a entraîné une augmentation moyenne de 26 % et de 31 % respectivement de l'ASC et de la C<sub>max</sub> du paclitaxel. L'administration

conjointe de VOTRIENT<sup>®</sup> avec des substrats des isoenzymes CYP3A4, CYP2C8 et CYP2D6 dont la fenêtre thérapeutique est étroite devrait être évitée.

### **Effets du pazopanib sur les transporteurs**

Des études *in vitro* ont montré que le pazopanib est un puissant inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'OATP1B1 avec une concentration inhibitrice (CI<sub>50</sub>) de 1,2 et 0,79 µM, respectivement. Le pazopanib peut augmenter les concentrations des médicaments principalement éliminés par l'UGT1A1 (p. ex., irinotécan) et l'OATP1B1 (p. ex., rosuvastatine).

### **Effet de l'administration concomitante de pazopanib et de simvastatine**

L'administration concomitante de pazopanib et de simvastatine accroît le risque de hausses de l'ALT. Dans le cadre d'études sur le pazopanib administré en monothérapie, un taux d'ALT supérieur à 3 fois la LSN a été observé chez 126 patients sur 895 (14 %) qui n'ont pas pris de statines par rapport à 11 patients sur 41 (27 %) qui ont pris de la simvastatine en association avec le pazopanib ( $p = 0,038$ ). Si un patient recevant un traitement d'association présente des hausses d'ALT, on doit suivre les recommandations d'ajustement posologique du pazopanib (voir Hépatique sous MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et cesser le traitement par la simvastatine. Des données insuffisantes sont disponibles pour évaluer le risque lié à l'administration concomitante d'autres statines et du pazopanib.

### **Interactions médicament-aliment**

On doit éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse et d'autres aliments qui modifient l'activité du CYP3A4 et de la Pgp pendant le traitement.

L'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> en même temps qu'un repas riche ou faible en gras fait augmenter l'ASC et la C<sub>max</sub> du double environ. Par conséquent, le pazopanib doit être administré au moins 1 heure avant un repas ou au moins 2 heures après.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 susceptible d'exacerber le métabolisme et de réduire les concentrations sanguines du pazopanib.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Les interactions entre VOTRIENT<sup>®</sup> et les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La dose recommandée de VOTRIENT<sup>®</sup> est de 800 mg une fois par jour par voie orale.

VOTRIENT<sup>®</sup> doit être pris sans nourriture (au moins une heure avant un repas ou au moins deux heures après) (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique).

### **Considérations posologiques**

La réduction initiale de la dose doit être de 800 mg à 400 mg par jour. Les modifications subséquentes de la dose, qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une réduction, doivent se faire progressivement, par paliers de 200 mg et selon la tolérance du patient afin de permettre la prise en charge des effets indésirables. La dose de VOTRIENT<sup>®</sup> ne doit pas dépasser 800 mg.

**Insuffisance hépatique :** L'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandée chez les patients présentant des concentrations plasmatiques initiales de bilirubine supérieures à 1,5 fois la LSN (avec une bilirubine conjuguée > 35 %) et des hausses de l'ALT supérieures à 2 fois la LSN, ou qui sont atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (catégorie B et C de Child-Pugh). Aucune étude formelle n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et la prudence est par conséquent de rigueur chez ces patients (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Populations particulières et états pathologiques).

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la dose n'est recommandé dans les cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'administration de VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Populations particulières et états pathologiques).

**Inhibiteurs du CYP3A4 :** L'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter les concentrations de pazopanib et n'est par conséquent pas recommandée (p. ex., kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine, voriconazole) (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Aucune modification de la dose, de la fréquence d'administration ou de la voie d'administration n'est requise chez les patients de plus de 65 ans.

### **Oubli d'une dose**

Si une dose de VOTRIENT<sup>®</sup> est oubliée, elle ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

## **Administration**

Pour la voie orale.

VOTRIENT<sup>®</sup> doit être pris entier, non fractionné ni broyé, avec un verre d'eau (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Pharmacocinétique).

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses de pazopanib allant jusqu'à 2000 mg ont été évaluées au cours des essais cliniques. Une fatigue de grade 3 (toxicité limitant la dose) et une hypertension de grade 3 ont chacune été observées chez 1 patient sur 3 aux doses de 2000 mg et de 1000 mg par jour, respectivement.

Le traitement du surdosage par VOTRIENT<sup>®</sup> doit consister en des mesures générales de soutien. Il n'existe pas d'antidote spécifique du surdosage par VOTRIENT<sup>®</sup>.

On ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse améliore l'élimination de VOTRIENT<sup>®</sup> parce que l'élimination rénale du médicament est négligeable et qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le pazopanib est un inhibiteur de faible poids moléculaire de multiples tyrosine kinases administré par voie orale. Il s'agit d'un puissant inhibiteur des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1, 2 et 3, des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR)  $\alpha$  et  $\beta$ , ainsi que du récepteur du facteur de croissance des cellules souches (c-KIT), les  $CI_{50}$  étant respectivement de 10, 30, 47, 71, 84 et 74 nM. Au cours des expériences précliniques, le pazopanib a produit des inhibitions proportionnelles à la dose de l'autophosphorylation déclenchée par leur ligand du VEGFR-2, du c-Kit et du PDGFR- $\beta$  dans des cellules. *In vivo*, le pazopanib inhibe la phosphorylation du VEGFR-2 déclenchée par le VEGF dans le poumon de souris, l'angiogenèse dans divers modèles animaux et la croissance de multiples xénogreffes de tumeurs humaines chez la souris.

## Pharmacocinétique

**Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques du pazopanib après l'administration d'une dose de 800 mg une fois par jour pendant 17 jours (N = 18)**

	ASC <sub>(0-24)</sub> (µg*h/mL)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>1</sup> (h)
Moyenne géométrique	1,037	58,1	3,13
CVb%	34,3	33,3	1,0 à 8,0

<sup>1</sup> Valeur médiane et plage de valeurs

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population semblent indiquer que les coefficients de variation de la variabilité inter-sujets pour la clairance suite à l'administration orale et le volume de distribution du pazopanib étaient de 52,3 % et de 67,1 % respectivement.

**Absorption :** Après administration par voie orale, le pazopanib est absorbé et la concentration maximale est atteinte après une période médiane de 2,0 à 4,0 heures suivant l'administration. L'administration quotidienne entraîne une ASC de 1,23 à 4 fois plus élevée. Les différences dans la biodisponibilité découlent de la cinétique non linéaire entre les doses de 200 mg et de 800 mg (la dose de 400 mg affiche une biodisponibilité environ 1,4 fois supérieure à celle de la dose de 800 mg). Lorsque la dose orale de pazopanib est portée à plus de 800 mg (plateau atteint), on n'observe pas d'augmentations correspondantes de l'ASC et de la C<sub>max</sub>. La biodisponibilité orale du pazopanib reflète son absorption qui est limitée par la solubilité et atteint le seuil de saturation aux doses supérieures à 800 mg une fois par jour.

L'exposition générale au pazopanib augmente lorsque le médicament est administré avec des aliments. L'administration du pazopanib en même temps qu'un repas riche ou faible en gras fait augmenter l'ASC et la C<sub>max</sub> du double environ. Par conséquent, le pazopanib doit être administré au moins 1 heure avant un repas ou au moins 2 heures après (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration d'un seul comprimé broyé de 400 mg de pazopanib a augmenté l'ASC<sub>(0-72)</sub> de 46 %, la C<sub>max</sub> d'environ le double et elle a réduit la t<sub>max</sub> d'environ 1,5 heure par comparaison à l'administration d'un comprimé entier. Ces résultats indiquent que la biodisponibilité et la vitesse d'absorption orale du pazopanib sont accrues après l'administration d'un comprimé broyé comparativement à l'administration d'un comprimé entier. Par conséquent, compte tenu du risque d'exposition accrue, les comprimés ne doivent pas être broyés (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Distribution :** Le taux de fixation du pazopanib aux protéines plasmatiques humaines *in vivo* était supérieur à 99 % indépendamment de la concentration entre 10 et 100 µg/mL. Les études *in vitro* indiquent que le pazopanib est un substrat de la glycoprotéine P (Pgp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

**Métabolisme :** Les résultats des études *in vitro* ont montré que le métabolisme du pazopanib reposait principalement sur le CYP3A4 et, à un degré bien moindre, sur le CYP1A2 et le CYP2C8.

**Excrétion :** Le pazopanib est éliminé lentement, sa demi-vie moyenne étant de 30,9 heures après l'administration de la dose recommandée de 800 mg. La plupart de la dose orale (60 à 70 %) n'est pas métabolisée et est excrétée sous forme inchangée dans les fèces. Environ 7 à 15 % de la dose administrée est récupérée sous forme de métabolites dans les fèces, l'élimination rénale représentant moins de 4 % de la dose administrée.

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Insuffisance hépatique :** L'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques du pazopanib chez les patients atteints d'insuffisance hépatique préexistante n'ont pas été entièrement établis (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les données pharmacocinétiques provenant de patients dont la fonction hépatique est normale ( $n = 12$ ) et de patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ( $n = 7$ ) révèlent que la clairance du pazopanib était réduite environ de moitié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée [taux de bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN]. Cependant, ces patients ont éprouvé un effet toxique limitant la dose à celle de 400 mg. Il n'existe aucune donnée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (taux de bilirubine totale supérieure à 3 fois la LSN). Il n'y a pas non plus de données pour appuyer une recommandation posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance rénale :** Des patients atteints d'un adénocarcinome rénal et d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine  $\geq 30$  mL/min) ont été admis aux études cliniques sur VOTRIENT®.

Il est peu probable que l'insuffisance rénale ait un effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du pazopanib compte tenu de la faible excrétion rénale du pazopanib et de ses métabolites (voir *Pharmacocinétique – Excrétion*). Lors d'une analyse pharmacocinétique de population menée auprès de 408 sujets atteints de divers cancers, la clairance de la créatinine (30 à 150 mL/min) n'a pas influé sur l'élimination du pazopanib. Par conséquent, il est peu probable que l'insuffisance rénale modifie l'exposition au pazopanib et il n'est donc pas nécessaire d'ajuster la posologie. Le pazopanib n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère ni chez des patients sous dialyse péritonéale ou hémodialyse; par conséquent, l'utilisation du pazopanib n'est pas recommandée chez ces patients.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Entreposer à une température de 15 à 30 °C.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le comprimé VOTRIENT<sup>®</sup> (pazopanib sous forme de chlorhydrate de pazopanib) à 200 mg est gris, pelliculé, en forme de capsule modifiée et gravé de l'inscription GS JT sur un côté. Flacons de 30, de 90 et de 120 comprimés.

Le comprimé VOTRIENT<sup>®</sup> à 400 mg\* est jaune, pelliculé, en forme de capsule modifiée et gravé de l'inscription GS UHL sur un côté. Flacons de 30 et de 60 comprimés.

Le centre du comprimé contient les excipients suivants : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone (K30) et glycolate d'amidon sodique. L'enrobage du comprimé contient les excipients suivants : hypromellose, oxyde de fer noir (E172 – comprimé à 200 mg), oxyde de fer jaune (E172 – comprimé à 400 mg), macrogol, polysorbate 80 et dioxyde de titane (E171).

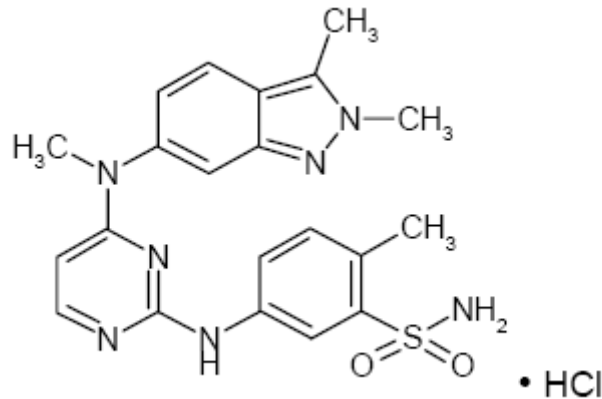
\* Les comprimés VOTRIENT<sup>®</sup> à 400 mg ne sont pas offerts au Canada.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de pazopanib
Nom chimique :	Monochlorhydrate de 5-[[4-[(2,3-diméthyl-2H-indazol-6-yl)(méthyl)amino]pyrimidine-2-yl]amino]-2-méthylbenzènesulfonamide
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{23}N_7O_2S \cdot HCl$
Masse moléculaire :	473,99 g/mol (base libre : 437,53 g/mol)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate de pazopanib est un solide de couleur blanche à jaunâtre. Il est très légèrement soluble à pH 1 et pratiquement insoluble aux valeurs de pH supérieures à 4 en solution aqueuse.
-------------------------------	--

### ESSAIS CLINIQUES

L'innocuité et l'efficacité de VOTRIENT<sup>®</sup> (chlorhydrate de pazopanib) dans le traitement de l'adénocarcinome rénal ont été évaluées dans une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo. Des patients ( $N = 435$ ) atteints d'un adénocarcinome rénal métastatique ont été répartis au hasard (2:1) pour recevoir VOTRIENT<sup>®</sup> à raison de 800 mg une fois par jour ou un placebo. L'objectif principal de

l'étude était l'évaluation de la survie sans progression dans les deux groupes, et le principal paramètre d'évaluation secondaire était la survie globale. Les autres objectifs étaient l'évaluation du taux de réponse globale, de la durée de la réponse et de la qualité de vie.

Après une confirmation radiologique de la progression de la maladie, le chercheur pouvait informer les patients du médicament qu'ils prenaient; ceux à qui le placebo avait été assigné par la répartition aléatoire pouvaient alors recevoir une dose quotidienne de 800 mg de VOTRIENT<sup>®</sup> sans insu.

### **Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai**

Le Tableau 4 ci-dessous résume les caractéristiques démographiques des participants à l'essai clinique déterminant sur VOTRIENT<sup>®</sup>.

Sur un total de 435 patients admis à l'étude, 233 n'avaient jamais reçu de traitement et 202 étaient en traitement de deuxième intention, ayant déjà reçu une thérapie à base d'interleukine 2 (IL-2) ou d'interféron (INF). L'indice fonctionnel (ECOG) était semblable dans les groupes sous VOTRIENT<sup>®</sup> et sous placebo (ECOG 0 : 42 % contre 41 %; ECOG 1 : 58 % contre 59 %). Selon l'examen histologique, au moment de la sélection, tous les patients avaient des tumeurs métastatiques à cellules claires ou principalement à cellules claires. Environ la moitié des patients avaient une atteinte d'au moins 3 organes et la plupart présentaient des métastases pulmonaires (74 %) et/ou ganglionnaires (54 %) au départ.

Dans les deux groupes, les proportions de patients jamais traités et antérieurement traités par une cytokine étaient semblables (53 % et 47 % dans le groupe sous VOTRIENT<sup>®</sup>; 54 % et 46 % dans le groupe sous placebo). Dans le sous-groupe de patients antérieurement traités par une cytokine, la majorité (75 %) avait reçu un traitement à base d'interféron.

Dans les deux groupes, des proportions semblables de patients avaient antérieurement subi une néphrectomie (89 % et 88 % respectivement dans les groupes sous VOTRIENT<sup>®</sup> et sous placebo) et/ou une radiothérapie (22 % et 15 % dans les groupes sous VOTRIENT<sup>®</sup> et sous placebo, respectivement).

**Tableau 4** Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'essai clinique déterminant sur VOTRIENT<sup>®</sup> (population d'analyse en intention de traiter)

Caractéristiques	VOTRIENT <sup>®</sup> n = 290	Placebo n = 145	Total N = 435
Âge, années			
Médiane (plage)	59 (28-85)	60 (25-81)	59 (25-85)
Sexe, %			
Féminin	32	25	29
Masculin	68	75	71
Groupe d'âge, %			
< 65 ans	68	59	65
≥ 65 ans	32	41	35
Race, %			
Blanche	87	84	86
Asiatique	12	16	14
Noire	< 1	0	< 1
Autre	< 1	0	< 1
Indice fonctionnel, %			
ECOG 0	42	41	42
ECOG 1	58	59	58
Traitement antérieur, %			
Jamais traité	53	54	54
Traitement antérieur par une cytokine	47	46	47

## Résultats de l'étude

L'analyse primaire de l'objectif principal, la survie sans progression, est basée sur l'évaluation de la maladie au moyen d'un examen radiologique indépendant dans l'ensemble de la population (patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur et patients déjà traités par une cytokine). Les données sur la survie globale n'étaient pas complètes au moment de la dernière analyse de la survie sans progression.

Une amélioration significative sur le plan clinique et statistique de la survie sans progression a été observée dans le groupe traité par VOTRIENT<sup>®</sup> comparativement au groupe sous placebo; le rapport des risques instantanés s'établissait à 0,46 (IC à 95 % : 0,34 - 0,62;  $p < 0,0000001$ ), indiquant une baisse du risque de progression ou de décès de 54 %, et la médiane de la survie sans progression avait plus que doublé (9,2 mois contre 4,2 mois).

Les résultats globaux de l'analyse de l'efficacité par le comité d'examen indépendant sont présentés au Tableau 5.

**Tableau 5 Résultats globaux de l'analyse de l'efficacité par le comité d'examen indépendant**

Critères d'évaluation/ population de l'étude	VOTRIENT®	Placebo	RRI (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> (test bilatéral)
<b>Survie sans progression</b>	<b>Médiane (mois)</b>			
Total* (intention de traiter)	<i>n</i> = 290 9,2	<i>n</i> = 145 4,2	0,46 (0,34 - 0,62)	< 0,0000001
Aucun traitement antérieur	<i>n</i> = 155 11,1	<i>n</i> = 78 2,8	0,40 (0,27 - 0,60) <sup>a</sup>	< 0,0000001
Traitement antérieur par une cytokine	<i>n</i> = 135 7,4	<i>n</i> = 67 4,2	0,54 (0,35 - 0,84) <sup>a</sup>	< 0,001
<b>Taux de réponse</b>	<b>Pourcentage (IC à 95 %)</b>			
Total	<i>n</i> = 290 30 (25,1 - 35,6)	<i>n</i> = 145 3 (0,5 - 6,4)	-	< 0,001

\* Patients jamais traités et patients déjà traités par une cytokine; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

a. Estimation non corrigée

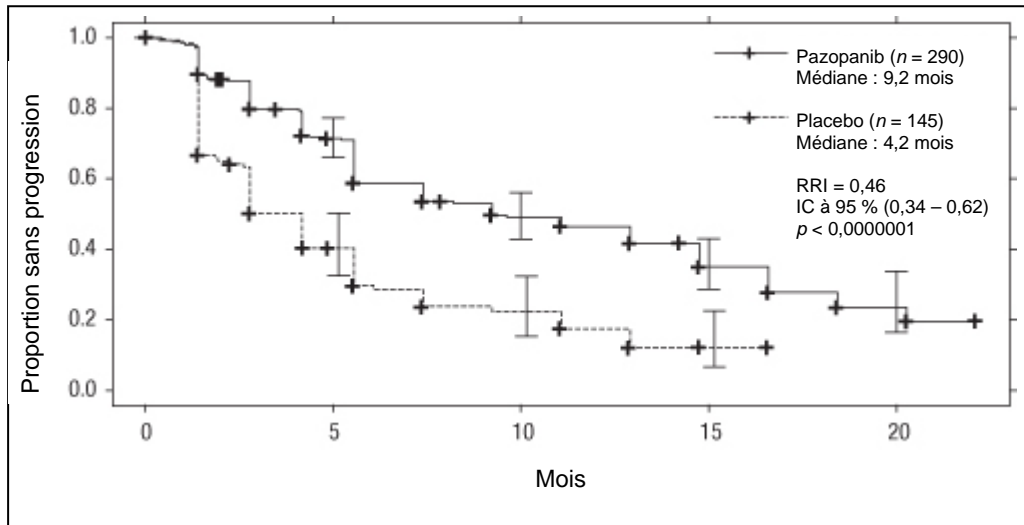
Aucune différence significative liée au traitement n'a été notée lors de l'évaluation provisoire de la survie globale.

Le taux de réponse, défini comme le pourcentage de sujets ayant obtenu une réponse complète confirmée ou une réponse partielle selon les critères RECIST, a été significativement plus élevé dans le groupe sous VOTRIENT® que dans le groupe sous placebo. La différence entre les taux de réponse était de 26,9 % (IC à 95 % : 20,8 – 33,0;  $p < 0,001$ ) selon l'examen du comité indépendant, et de 29,3 % (IC à 95 % : 22,5 – 36,1;  $p < 0,001$ ) selon l'évaluation des investigateurs. Les meilleures réponses confirmées selon les critères RECIST d'après les évaluations des investigateurs et du comité indépendant étaient semblables dans les deux groupes.

Chez les patients qui ont répondu au traitement, la durée médiane de la réponse a été de 58,7 semaines selon l'examen du comité indépendant.

Les courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression selon l'évaluation du comité indépendant dans la population en intention de traiter sont présentées à la Figure 1.

**Figure 1** Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon l'évaluation du comité indépendant dans la population totale (patients jamais traités et patients ayant déjà reçu une cytokine)



Une autre analyse de sous-groupes a montré que l'effet du traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> sur la survie sans progression concordait avec les résultats de l'analyse primaire dans tous les sous-groupes examinés, y compris les patients n'ayant jamais été traités (Tableau 5) et les patients ayant déjà reçu une cytokine (Tableau 5), après répartition selon le sexe, l'âge, l'indice fonctionnel ECOG et la catégorie de risque selon l'échelle pronostique du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre* (MSKCC).

Dans l'étude déterminante, les évaluations de la qualité de vie étaient fondées sur les scores globaux à deux questionnaires précisés dans le protocole, EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ-5D, administrés par le patient lui-même et demeurant en aveugle. L'analyse est fondée sur les résultats des patients des deux groupes qui ont poursuivi le traitement avant la progression. Les évaluations n'ont révélé aucune différence entre le traitement par le pazopanib et le placebo ( $p > 0,05$ ).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Se reporter à la PARTIE I, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

## TOXICOLOGIE

### **Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fécondité**

Les études définitives sur les effets cancérogènes du pazopanib n'ont pas été effectuées, mais l'administration du composé à raison de 1000 mg/kg/jour (environ 1,5 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC) pendant 13 semaines chez la souris a causé des lésions prolifératives (y compris des foyers éosinophiles) dans le foie de deux femelles ainsi qu'un adénome chez une autre femelle.

Le pazopanib n'a provoqué aucune lésion génétique dans les épreuves de génotoxicité (test d'Ames, test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains périphériques et test du micronoyau *in vivo* chez le rat).

Chez des rates, une baisse de la fertilité a été observée à la dose de 300 mg/kg (environ 0,8 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC). Une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi que des résorptions précoces ont été notées aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour (environ 0,2 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC). Des réductions du nombre de corps jaunes ont été constatées chez des guenons ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 34 semaines et chez des souris ayant reçu au moins 300 mg/kg/jour pendant 13 semaines, et une atrophie des ovaires a été observée chez des rates ayant reçu 300 mg/kg/jour pendant 26 semaines (correspondant respectivement à environ 0,6, 1,4 et 0,9 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC).

Le pazopanib n'a pas eu d'effet sur l'accouplement ou la fertilité chez les rats mâles. Toutefois, on a observé des réductions du taux de production, de la motilité et des concentrations épидидymaires et testiculaires des spermatozoïdes à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg/jour (environ 0,5 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC) après 15 semaines d'administration. Après 26 semaines d'administration, on a observé une diminution du poids des testicules et des épидидymes, une atrophie et une dégénérescence des testicules accompagnées d'une aspermie, d'une hypospermie et de changements de type cribiforme dans l'épididyme des rats mâles ayant reçu des doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour (environ 0,4 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC).

Le pazopanib a produit des effets tératogènes (y compris des malformations cardiovasculaires et un retard de l'ossification) chez le fœtus, une réduction du poids corporel fœtal et une létalité de l'embryon chez le rat à des doses égales ou supérieures à 3 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC). Chez le lapin, une toxicité maternelle (diminution du poids corporel, réduction de l'ingestion de nourriture et avortements) a été observée à des doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour (environ 0,007 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC), tandis que le poids fœtal a été réduit à des doses égales ou supérieures à 3 mg/kg/jour (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Populations particulières).

## **Toxicologie et pharmacologie animales**

Dans des études de toxicologie chez le rat, des effets évoquant une inhibition du récepteur du VEGF et/ou une perturbation des voies de signalisation du VEGF ont été observés dans divers tissus (os, dents, moelle osseuse, lit de la griffe, organes reproducteurs, tissus hématologiques, reins, surrénales, ganglions lymphatiques, hypophyse et pancréas), certains se produisant à des doses de 3 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC).

Lors d'études sur la toxicité de doses répétées menées chez le rat durant 4 semaines, 13 semaines et 26 semaines, des effets indésirables sur les os, les dents et le lit de la griffe ont été observés aux doses égales ou supérieures à 3 mg/kg/jour (environ 0,1 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC). Les doses de 300 mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC) n'ont pas été tolérées par les rats lors des études de 13 et de 26 semaines. On a observé une perte pondérale et une morbidité à ces doses. Une hypertrophie du cartilage de croissance épiphysaire, des anomalies des griffes (y compris griffes cassées, exagérément longues ou absentes) et de la croissance des incisives (y compris dents excessivement longues, friables, cassées ou absentes, avec amincissement et dégénérescence de la dentine et de l'émail) ont été observées chez les rats recevant une dose égale ou supérieure à 30 mg/kg/jour (environ 0,35 fois l'exposition clinique chez l'humain selon l'ASC) à 26 semaines; la détérioration des dents et du lit de la griffe ayant par ailleurs été constatée dès après 4 à 6 semaines (voir la PARTIE I, INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Pédiatrie).

Les effets hépatiques comprenaient de légères hausses des transaminases hépatiques chez les rongeurs et des hausses de la bilirubine chez les singes, sans altérations histopathologiques, à des doses correspondant à une exposition générale d'environ 0,1 fois et 0,6 fois, respectivement, l'exposition clinique chez l'humain.

## **PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ**

Dans les études pharmacologiques de l'innocuité, le pazopanib n'a eu aucun effet sur le système nerveux central et périphérique ni d'effets respiratoires ou cardiovasculaires chez des rats et des singes auxquels avaient été administrées des doses orales uniques allant jusqu'à 300 mg/kg ou 500 mg/kg, respectivement.

Une dose intraveineuse unique de 3,75 mg/kg administrée à des macaques de Buffon mâles conscients a produit une légère diminution réversible de la fréquence cardiaque (de 11 à 45 battements/minute ou de 7 à 26 %), mais n'a pas eu d'effet sur la pression artérielle ou la température corporelle, et n'a produit aucun changement anormal des intervalles à l'ECG; de plus, aucune indication d'anomalies ou d'arythmies d'origine médicamenteuse n'a été observée dans les déflexions de l'ECG. La  $C_{max}$  et l'ASC (55  $\mu\text{g/mL}$  et 41  $\mu\text{g.h/mL}$ , respectivement) observées dans cette étude se situaient à l'intérieur de la plage de valeurs de  $C_{max}$  et d'ASC relevées au cours de l'étude des effets cardiovasculaires de doses orales.

Dans un essai portant sur les canaux hERG, le pazopanib a été évalué à des concentrations allant jusqu'à 4,137  $\mu\text{M}$ . Lorsque le courant a été exprimé en pourcentage du témoin et

comparé au courant observé pour l'excipient, un effet très léger sur le courant de queue des canaux ioniques hERG a été observé, mais l'inhibition n'était pas suffisante pour permettre une estimation des  $CI_{25}$ ,  $CI_{50}$  ou  $CI_{75}$ .

Enfin, on n'a observé aucun effet lié au traitement sur la durée ainsi que sur d'autres paramètres des potentiels d'action lorsque des fibres de Purkinje cardiaques isolées du chien ont été incubées avec du pazopanib à des concentrations allant jusqu'à 80 nM (concentration limitée par la solubilité du composé).

## RÉFÉRENCES

1. GSK Report UM2008/00012/00. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pazopanib (GW786034) Compared to Placebo in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma. (Données internes)
2. Harris PA, Bolor A, Cheung M *et al.* Discovery of 5-[[4-[(2,3-dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methyl-benzene-sulfonamide (Pazopanib), a novel and potent vascular endothelial growth factor receptor inhibitor. *J Med Chem.* 2008;51(15):4632-4640.
3. Hurwitz HI, Dowlati EA, Savage S, Whitehead BF, Suttle BA, Saini S, Kathman SJ, Pandite L. Phase I trial of pazopanib (GW786034), an oral angiogenesis inhibitor, in patients with advanced cancer: results of safety, pharmacokinetics, and clinical activity. *Clin Cancer Res.* (Accepté le 13 février 2009; sous presse)
4. Hutson TE, Bukowski RM. A phase II study of GW786034 using a randomized discontinuation design in patients with locally recurrent or metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2006;4(4):296-298.
5. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, Chan KW, Ciceri P, Davis MI, Edeen PT, Faraoni R, Floyd M, Hunt JP, Lockhart DJ, Milanov ZV, Morrison MJ, Pallares G, Patel HK, Pritchard S, Wodicka LM, Zarrinkar PP. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol.* 2008 Jan;26(1):127-32.
6. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(7):2012-2021.
7. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z *et al.* Pazopanib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *J Clin Oncol.* 2009.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

### **VOTRIENT<sup>®</sup> comprimés de pazopanib**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de VOTRIENT<sup>®</sup> pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de VOTRIENT<sup>®</sup>. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

VOTRIENT<sup>®</sup> est utilisé pour le traitement du cancer du rein métastatique (lorsque les cellules cancéreuses du rein ont envahi d'autres parties de l'organisme) chez les patients qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà été traités par une cytokine. On a observé que VOTRIENT<sup>®</sup> ralentit la croissance tumorale. Toutefois, on ignore si VOTRIENT<sup>®</sup> prolonge la survie globale ou s'il améliore la qualité de vie des patients atteints de cancer du rein.

##### **Les effets de ce médicament :**

VOTRIENT<sup>®</sup> empêche l'activité d'un groupe particulier de protéines connues pour leur rôle dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

##### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Il ne faut pas utiliser VOTRIENT<sup>®</sup> si vous êtes allergique au chlorhydrate de pazopanib ou à tout autre ingrédient de VOTRIENT<sup>®</sup> (voir la section sur les ingrédients non médicinaux importants).

##### **L'ingrédient médicinal est :**

L'ingrédient actif est le chlorhydrate de pazopanib.

##### **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

Les autres ingrédients sont l'hypromellose, le macrogol 400, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline, la povidone (K30), le polysorbate 80, le glycolate d'amidon sodique, le dioxyde de titane (E171), l'oxyde de fer noir (E172) et l'oxyde de fer jaune (E172).

##### **La présentation :**

VOTRIENT<sup>®</sup> est offert en comprimés. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg ou 400 mg\* de chlorhydrate de pazopanib. Les comprimés à 200 mg de VOTRIENT<sup>®</sup> sont gris, pelliculés, en forme de capsule modifiée et gravés de l'inscription GS JT sur un côté; ils sont offerts en flacons de 30, de 90 ou de 120 comprimés.

Les comprimés à 400 mg\* sont jaunes, pelliculés, en forme de capsule modifiée et gravés de l'inscription GS UHL sur un côté; ils sont offerts en flacons de 30 ou de 60 comprimés.

\* Les comprimés de VOTRIENT<sup>®</sup> à 400 mg ne sont pas offerts sur le marché au Canada.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

##### **Mises en garde et précautions importantes**

Le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> doit être prescrit et pris en charge uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments contre le cancer.

VOTRIENT<sup>®</sup> n'est pas recommandé aux patients qui ont une insuffisance hépatique modérée ou sévère (fonctionnement réduit du foie).

La prise de VOTRIENT<sup>®</sup> risque d'être associée aux effets indésirables graves suivants :

- Toxicité pour le foie
- Hypertension
- Effet sur l'activité électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT/QTc)
- Caillots sanguins (thrombo-embolie artérielle)
- Hémorragie
- Perforation gastro-intestinale (un trou qui se développe dans la paroi de l'estomac, de l'intestin grêle ou du gros intestin) et fistule (une connexion anormale entre des parties du tube digestif)

L'innocuité et l'efficacité de VOTRIENT<sup>®</sup> chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser VOTRIENT<sup>®</sup> si :

- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie du cœur ou d'un trouble du rythme cardiaque tels que des battements irréguliers, un allongement de l'intervalle QT ou si vous présentez des facteurs de

risque de torsades de pointes (dangereuses contractions rapides du cœur) tel diabète, faibles taux de potassium, de magnésium ou de calcium;

- vous faites de l'hypertension;
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous avez des problèmes de saignements;
- vous avez des problèmes gastro-intestinaux;
- vous avez ou avez déjà eu un caillot sanguin;
- vous avez des troubles rénaux
- vous avez des troubles de la glande thyroïde;
- vous êtes sur le point de subir ou avez subi récemment une intervention chirurgicale ou dentaire.

Pendant votre traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>, votre médecin prélèvera des échantillons sanguins pour s'assurer qu'il n'y a aucun problème au niveau du foie. Vous devriez signaler tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique tels que la jaunisse (jaunissement du blancs des yeux ou de la peau), une coloration inhabituellement foncée de l'urine, l'anorexie (perte d'appétit), les nausées, la fatigue, un malaise du côté supérieur droit de l'abdomen et des vomissements. Votre médecin procédera à des analyses d'urine afin de déceler tout problème rénal. Il vérifiera également votre tension artérielle. Votre médecin vous fera passer régulièrement des électrocardiogrammes (ECG) pour vérifier l'activité de conduction électrique de votre cœur.

Votre médecin vérifiera également que toute intervention chirurgicale ou dentaire que vous auriez subie guérit bien.

Utilisez une méthode de contraception fiable afin d'éviter de devenir enceinte pendant votre traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, consultez votre médecin au sujet des risques et des bienfaits potentiels que pourrait comporter votre traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> pour vous et votre bébé. Votre médecin pourrait vous recommander de ne pas prendre VOTRIENT<sup>®</sup> pendant votre grossesse.

L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par VOTRIENT<sup>®</sup>. Demandez conseil à votre médecin.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avisez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre. Cela comprend les produits à base d'herbes médicinales.

Certains médicaments peuvent avoir un effet sur la manière dont agit VOTRIENT<sup>®</sup> et VOTRIENT<sup>®</sup> peut avoir un effet sur la manière dont agissent d'autres médicaments. Les

médicaments en question sont, notamment :

- la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, la télichromycine, le voriconazole (utilisés pour traiter les infections);
- l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir (utilisés pour traiter l'infection par le VIH).
- le dextrométhorphan (un ingrédient des médicaments contre la toux)
- la simvastatine et possiblement d'autres statines (utilisées pour traiter les taux élevés de cholestérol)

VOTRIENT<sup>®</sup> est affecté par la consommation de nourriture (voir la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT). Vous ne devez pas boire de jus de pamplemousse ni manger de pamplemousse lorsque vous suivez un traitement par VOTRIENT<sup>®</sup> étant donné que cela peut augmenter le risque d'effets secondaires.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours VOTRIENT<sup>®</sup> en suivant exactement les directives de votre médecin. Si vous n'êtes pas certain de ce qu'il faut faire, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

### Dose habituelle :

La dose habituelle de VOTRIENT<sup>®</sup> est de 800 mg une fois par jour.

Ne prenez pas plus de 800 mg par jour de VOTRIENT<sup>®</sup>.

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, l'un après l'autre, environ à la même heure chaque jour. Vous ne devez ni briser ni broyer les comprimés, car cela change la façon dont le médicament est absorbé et peut accroître le risque d'effets indésirables.

Il est important que vous preniez VOTRIENT<sup>®</sup> au moins une heure avant un repas ou au moins deux heures après.

Selon votre réponse au traitement, il se peut que votre médecin recommande d'ajuster la dose ou de suspendre temporairement le traitement.

**Surdose :**

Si vous prenez accidentellement plus de comprimés VOTRIENT<sup>®</sup> que le nombre prévu, communiquez avec votre médecin ou avec un centre antipoison, ou encore rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près même si vous ne ressentez aucun symptôme.

**Oubli d'une dose :**

Si vous oubliez de prendre VOTRIENT<sup>®</sup>, ne doublez pas votre dose pour compenser. Prenez la dose suivante à l'heure prévue.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Comme tous les médicaments, VOTRIENT<sup>®</sup> peut entraîner des effets secondaires.

Effets secondaires très fréquents, pouvant toucher plus d'une personne sur 10 :

- diarrhée (qui peut être sévère, p. ex., accompagnée de fièvre ou survenant au moins 3 fois par jour)
- mal de cœur (nausées) ou vomissements
- perte d'appétit
- malaises ou crampes d'estomac
- tension artérielle élevée
- mal de tête
- perte de force et d'énergie, faiblesse
- changement de la couleur des cheveux

Effets secondaires très fréquents détectés par des tests sanguins :

- augmentation de certaines substances (enzymes) produites par le foie

Effets secondaires fréquents, pouvant toucher une personne sur 10 :

- réduction temporaire de l'apport sanguin au cerveau (mini-accident vasculaire cérébral)
- réduction de l'apport sanguin au cœur (angine de poitrine)
- changement de l'activité de conduction électrique du cœur (allongement de l'intervalle QT) qui peut entraîner une irrégularité des battements cardiaques
- douleur à la poitrine
- insuffisance de l'activité de la glande thyroïde
- anomalie de la fonction hépatique (qui peut être prononcée et causer un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux [jaunisse], des urines

anormalement foncées, une fatigue inhabituelle ou une douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen)

- indigestion
- sang dans l'urine
- perte de poids
- altération du goût
- éruption cutanée
- réaction cutanée ou douleur dans la paume des mains ou la plante des pieds (y compris picotements, engourdissement, douleur, enflure ou rougeur)
- perte ou raréfaction inhabituelle des cheveux
- perte de la pigmentation de la peau
- douleur en urinant
- transpiration excessive
- sensations inhabituelles de picotement ou de fourmillement sur la peau
- bouche endolorie ou ulcères de la bouche
- infection des voies urinaires
- saignements de nez

Effets secondaires fréquents détectés par des tests sanguins ou urinaires :

- diminution du nombre de cellules intervenant dans la coagulation sanguine (thrombopénie)
- faible nombre de globules blancs (neutropénie, leucopénie, lymphopénie)
- protéines dans l'urine
- augmentation du taux de lipase (une enzyme du pancréas)
- augmentation de la quantité de potassium dans le sang

Effets secondaires peu fréquents, pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100 :

- accident vasculaire cérébral
- forte hémorragie digestive (estomac et intestin), pulmonaire ou cérébrale
- palpitations cardiaques rapides et dangereuses (torsades de pointes)
- trou (perforation) dans le tube digestif
- canal anormal entre des parties du tube digestif (fistule)
- perte d'efficacité du cœur à pomper le sang (dysfonction cardiaque)
- crise cardiaque
- hausse soudaine et sévère de la tension artérielle pouvant être mortelle
- insuffisance hépatique

Si vous présentez certains des effets secondaires énumérés ci-dessus et qu'ils deviennent incommodants ou sévères, ou

si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans ce dépliant, informez-en votre médecin ou votre pharmacien.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre médecin ou votre pharmacien</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien</b>
	<b>Seulement pour les effets secondaires graves</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Fréquent</b>			
Diarrhée		✓	
Symptômes de fonction hépatique anormale (voir ci-dessus); -Si un jaunissement de la peau ou des yeux apparaît		✓	✓
Élévation de la tension artérielle		✓	
Réduction temporaire de l'apport sanguin au cerveau (mini-accident vasculaire cérébral)		✓	
Réduction de l'apport sanguin au cœur (angine de poitrine)		✓	
Douleur à la poitrine		✓	
<b>Peu fréquent</b>			
Forte hémorragie digestive (estomac et intestin) ou pulmonaire			✓
Problèmes cardiaques pouvant entraîner des battements de cœur irréguliers; -avec symptômes d'étourdissement ou de palpitations -avec convulsions, évanouissement ou perte de conscience		✓	✓
Accident vasculaire cérébral		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si VOTRIENT<sup>®</sup> cause un effet inattendu, veuillez communiquer

avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. N'utilisez pas VOTRIENT<sup>®</sup> après la date de péremption.

Conservez à une température de 15 à 30 °C.

S'il vous reste des comprimés inutilisés, ne les jetez pas dans les eaux usées ou les déchets domestiques. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des comprimés dont vous n'avez plus besoin. Vous contribuerez ainsi à préserver l'environnement.

## SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

**Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé, associé aux produits de santé, au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :**

- en ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et
  - en l'acheminant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - en l'envoyant au Programme Canada Vigilance Santé Canada  
 Indice de l'adresse : 0701E  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.gsk.ca> ou en communiquant avec le promoteur,

GlaxoSmithKline Inc.  
 7333 Mississauga Road  
 Mississauga (Ontario)  
 L5N 6L4  
 1-800-387-7374  
 GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 25 août 2011

© 2011 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés

<sup>®</sup> VOTRIENT est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.