



CITRAK®

PAZOPANIB 200-400 mg

Venta bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Comprimidos recubiertos

FORMULA CUALITATIVA y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto 200 mg contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato) 200,000 mg; Lactosa 66,129 mg; Almidón glicolato sódico 19,200 mg; Povidona 16,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,500 mg; Estearato de magnesio 3,200 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2,125 mg; Talco 1,000 mg; Polietilenglicol 2,000 mg; Dióxido de titanio (CI: 77891) 1,125 mg; Oxido férrico rojo (CI: 77491) 0,050 mg.

Cada comprimido recubierto 400 mg contiene:

Pazopanib (como Pazopanib Clorhidrato) 400,000 mg; Lactosa 132,360 mg; Almidón glicolato sódico 38,400 mg; Povidona 32,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 5,000 mg; Estearato de magnesio 6,400 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 4,250 mg; Talco 2,000 mg; Polietilenglicol 4,000 mg; Dióxido de titanio (CI: 77891) 2,250 mg.

INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Carcinoma de Células Renales (CCR)

Citrak® está indicado para el tratamiento de primera línea del Carcinoma de Células Renales avanzado (CCR) en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citoquinas.

Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Citrak® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado que hayan recibido previamente tratamiento con quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica o en aquellos pacientes adultos cuya enfermedad ha progresado en los 12 meses siguientes tras recibir tratamiento neo-adyuvante y/o adyuvante.

La eficacia y seguridad solamente se ha establecido para ciertos subtipos histológicos de tumores de STB.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, inhibidores de protein quinasa, código ATC: L01XE11

Mecanismo de acción

Pazopanib administrado por vía oral, es un potente inhibidor de tirosin quinasa (ITK) que inhibe múltiples Receptores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR)-1, -2 y -3, inhibe los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)- α y - β , e inhibe el receptor del factor de células madre (c-KIT), con valores CI_{50} de 10, 30, 47, 71, 84 y 74 nM, respectivamente. En experimentos pre clínicos, pazopanib produjo una inhibición dependiente de la dosis, de la autofosforilación inducida por ligando de los receptores VEGFR-2, c-Kit y PDGFR- β en las células. *In vivo*, pazopanib inhibió la fosforilación de VEGFR-2 inducida por VEGF en los pulmones de ratón, la angiogénesis en varios modelos animales y el crecimiento de múltiples xenotransplante de tumores humanos en ratones.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción. Tras la administración oral de una dosis única de 800 mg de pazopanib a pacientes con tumores sólidos, se obtuvo la concentración plasmática máxima (C_{max}) de aproximadamente $19 \pm 13 \mu\text{g/ml}$ tras una mediana de 3,5 horas (intervalo 1,0-11,9 horas) y se obtuvo un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente $650 \pm 500 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La dosis diaria produjo un aumento de entre 1,23 a 4 veces el AUC_{0-T} . No hubo un aumento constante en el AUC o en la C_{max} a dosis de pazopanib mayores de 800 mg.

La exposición sistémica a pazopanib se ve aumentada cuando se administra con alimentos.

La administración de pazopanib con alimentos con alto o bajo contenido en grasas produjo un incremento en el AUC y la C_{max} de aproximadamente dos veces. Por lo tanto, se debe administrar pazopanib como mínimo dos horas después de las comidas o una hora antes de las comidas administración de un comprimido machacado de 400 mg de pazopanib aumentó el AUC_{0-72} en un 46 % y la C_{max} aproximadamente 2 veces y disminuyó la T_{max} aproximadamente 2 horas en comparación con la administración de un comprimido entero. Estos resultados indican que la biodisponibilidad y la velocidad de absorción oral de pazopanib aumentan tras la administración de comprimidos machacados en relación con la administración de comprimidos enteros.

Distribución. La unión de pazopanib a proteínas plasmáticas humanas *in vivo* fue mayor del 99 %, independientemente de la concentración, en el intervalo de 10-100 $\mu\text{g/ml}$. Los estudios *in vitro* sugieren que pazopanib es sustrato de P-gp y BCRP.

Biotransformación. Los resultados de estudios *in vivo* demostraron que el metabolismo de pazopanib está mediado principalmente por CYP3A4, con menor contribución de CYP1A2 y CYP2C8. Los cuatro metabolitos principales de pazopanib representaban sólo el 6% de la exposición en plasma. Uno de estos metabolitos inhibe la proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana estimulada por VEGF con una potencia similar a la de pazopanib. El resto de los metabolitos son de 10 a 20 veces menos activos. Por tanto, la actividad de pazopanib depende principalmente de la exposición a la molécula original.

Eliminación. Pazopanib se elimina lentamente, con una semivida media de 30,9 horas tras la administración de la dosis recomendada de 800 mg. La eliminación se produce principalmente a través de las heces; la eliminación renal representa < 4 % de la dosis administrada.

Poblaciones especiales. Insuficiencia renal: los resultados indican que menos del 4% de la dosis de pazopanib admi-

nistrada oralmente se excreta en la orina como pazopanib y metabolitos. Los resultados de un modelo farmacocinético poblacional (datos de individuos con valores del aclaramiento de creatinina entre 30,8 ml/min y 150 ml/min) indicaron que es improbable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de pazopanib. No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en los pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min debido a que no hay experiencia del uso de pazopanib en esta población de pacientes

Insuficiencia hepática: Leve: La mediana de la C_{max} y el $AUC_{(0-24\ h)}$ de pazopanib en estado estacionario en los pacientes con alteraciones leves de los parámetros hepáticos (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de ALT o elevación de los valores de bilirrubina de hasta 1,5 veces el LSN independientemente de los valores de ALT) después de la administración de 800 mg una vez al día es similar a la mediana en los pacientes con función hepática normal. En pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero, la dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día

Moderada: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como una elevación de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los niveles de ALT) la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 200 mg de pazopanib una vez al día. Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24\ h)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada, fueron aproximadamente el 44 % y el 39 % respectivamente de los valores de las medianas correspondientes tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal.

En base a los datos de seguridad y tolerabilidad, la dosis de pazopanib se debe reducir a 200 mg una vez al día en individuos con insuficiencia hepática moderada

Grave: Los valores de la mediana de C_{max} y $AUC_{(0-24\ h)}$ en estado estacionario tras la administración de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave, fueron aproximadamente el 18 % y el 15 % respectivamente de los valores de las medianas tras la administración de 800 mg una vez al día en pacientes con función hepática normal. En base a la disminución de la exposición y la reserva hepática limitada, pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT)

Tabla: Medianas farmacocinéticas de pazopanib calculadas en estado estacionario, en sujetos con insuficiencia hepática

Grupo	Dosis investigada	C_{max} (g/ml)	$AUC_{(0-24)}$ ($\mu\text{g x hr/ml}$)	Dosis recomendada
Función hepática normal	800 mg una vez al día	52,0 (17,1-85,7)	888,2 (345,5-1482)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática leve	800 mg una vez al día	33,5 (11,3-104,2)	774,2 (214,7-2034,4)	800 mg una vez al día
Insuficiencia hepática moderada	200 mg una vez al día	22,2 (4,2-32,9)	256,8 (65,7-487,7)	200 mg una vez al día
Insuficiencia hepática grave	200 mg una vez al día	9,4 (2,4-24,3)	130,6 (46,9-473,2)	No está recomendado

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Citrak® sólo debe ser iniciado por un médico experimentado en la administración de agentes anticancerígenos.

Posología

Adultos. La dosis recomendada de pazopanib para el tratamiento de CCR y STB es de 800 mg una vez al día.

Modificaciones de la dosis. Las modificaciones de la dosis se deben hacer de forma escalonada en incrementos de 200 mg según la tolerabilidad individual, con el fin de manejar las reacciones adversas. La dosis de pazopanib no debe exceder de 800 mg.

Población pediátrica. Pazopanib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a motivos de seguridad relacionados con el desarrollo y maduración de órganos.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de pazopanib en niños entre los 2 y los 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada. Los datos sobre el uso de pazopanib en pacientes de 65 años y mayores son limitados. En los estudios de pazopanib en CCR, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la seguridad de pazopanib entre individuos de al menos 65 años e individuos más jóvenes. La experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Insuficiencia renal. Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de pazopanib debido a la baja excreción renal de pazopanib y sus metabolitos. Por lo tanto, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina por encima de 30 ml/min. Se recomienda tener precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min, al no tener experiencia con pazopanib en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática. Las recomendaciones posológicas en pacientes con insuficiencia hepática están basadas en los estudios farmacocinéticos de pazopanib en pacientes con diferentes grados de disfunción hepática. La administración de pazopanib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia sobre la tolerabilidad. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (definidas como valores normales de bilirrubina y cualquier grado de elevación de Alanina aminotransferasa (ALT) o elevación de los valores de bilirrubina (> 35 % bilirrubina directa) de hasta 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), independientemente de los valores de ALT). Se recomienda una dosis reducida de pazopanib de 200 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (definida como elevación de los valores de bilirrubina de > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT)

Pazopanib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (definida como bilirrubina total > 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT).

Forma de administración. Pazopanib se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas. Citrak® comprimidos recubiertos con película se deben tomar enteros con agua y no se deben romper o machacar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Efectos hepáticos. Se han notificado casos de insuficiencia hepática (incluyendo víctimas mortales) durante el uso de pazopanib. La administración de pazopanib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada debe realizarse con precaución y bajo una estrecha vigilancia. La dosis recomendada es de 800 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con alteraciones leves de las pruebas hepáticas en suero (tanto bilirrubina normal con cualquier grado de elevación de ALT, como bilirrubina elevada hasta 1,5 x LSN independientemente de los niveles de ALT). Se recomienda una dosis reducida de 200 mg de pazopanib una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática moderada (elevaciones de bilirrubina > 1,5 a 3 veces el LSN independientemente de los valores de ALT)

Pazopanib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 x LSN independientemente de los niveles de ALT). En estos pacientes con valores considerados insuficientes para obtener un efecto clínico relevante, la exposición a dosis de 200 mg es considerablemente reducida, aunque altamente variable.

En ensayos clínicos con pazopanib, se observó un incremento de las transaminasas séricas (ALT, AST) y de la bilirrubina. Se han notificado incrementos aislados de ALT y AST, que en la mayoría de los casos, no presentaron elevaciones concomitantes de fosfatasa alcalina o bilirrubina.

Se deben monitorizar las pruebas hepáticas en suero antes de iniciar el tratamiento con pazopanib y en las semanas 3, 5, 7 y 9 de tratamiento. Después de este periodo, se deben monitorizar en el tercer y cuarto mes, y según esté clínicamente indicado. Después del cuarto mes se debe continuar con una monitorización periódica.

- Los pacientes con elevaciones aisladas de transaminasas ≤ 8 x límite superior de la normalidad (LSN) pueden continuar el tratamiento con pazopanib con una monitorización semanal de la función hepática hasta que las transaminasas vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial.

- Los pacientes con las transaminasas > 8 x LSN deben interrumpir el tratamiento con pazopanib hasta que vuelvan al Grado 1 o a la situación inicial. Si el beneficio potencial de reiniciar el tratamiento con pazopanib se considera mayor que el riesgo de hepatotoxicidad, se debe reiniciar el tratamiento con pazopanib con una dosis reducida y revisar los análisis del suero hepático semanalmente durante 8 semanas. Si después de reiniciar el tratamiento con pazopanib se repiten las elevaciones de transaminasas > 3 x LSN, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

- Si se producen simultáneamente elevaciones de las transaminasas > 3 x LSN con elevaciones de bilirrubina > 2 x LSN, se debe realizar un fraccionamiento de la bilirrubina. Si la bilirrubina directa (conjugada) es > 35 % de la bilirrubina total, se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib.

El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa el riesgo de elevaciones en la ALT y se debe realizar con precaución y estrecha vigilancia.

Hipertensión. En estudios clínicos con pazopanib, se han producido casos de hipertensión incluyendo episodios sintomáticos de presión arterial elevada recientemente diagnosticado (crisis hipertensiva). La presión sanguínea debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe monitorizar la hipertensión de los pacientes y controlar frecuentemente su presión arterial al poco tiempo de iniciar el tratamiento con pazopanib (no más de una semana después). Niveles elevados de presión arterial (presión arterial sistólica ≥ 150 o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg) se produjeron al principio del curso del tratamiento con pazopanib (aproximadamente el 40 % de los casos se produjeron antes del Día 9 y aproximadamente el 90 % de los casos sucedieron en las primeras 18 semanas). Se debe monitorizar la presión arterial y tratarla inmediatamente utilizando una combinación de terapia antihipertensiva y modificaciones de la dosis de pazopanib (interrupción y reinicio con dosis reducida siguiendo el criterio clínico). Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib si existen evidencias de que persisten los valores elevados de presión arterial (140/90 mm Hg) o si la hipertensión arterial es grave y persiste a pesar de la terapia antihipertensiva y la reducción de dosis de pazopanib.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Se han notificado casos de PRES/RPLS asociados al uso de pazopanib. El PRES/RPLS puede presentarse en forma de cefalea, hipertensión, convulsiones, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas, pudiendo ser mortales. Los pacientes que desarrollen PRES/RPLS deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib.

Disfunción cardiaca/Fallo cardiaco. Se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios de pazopanib antes de iniciar el tratamiento en pacientes con disfunción cardiaca preexistente. No se ha estudiado la seguridad y la farmacocinética de pazopanib en pacientes con fallo cardiaco de moderado a grave o en aquellos con una Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) por debajo de lo normal.

En ensayos clínicos con pazopanib, se han producido acontecimientos de disfunción cardiaca como fallo cardiaco congestivo y disminución de la FEVI. Se notificó fallo cardiaco congestivo en 2 de los 382 sujetos (0,5 % de la población con STB. En sujetos a los que les realizaron mediciones tras iniciar el ensayo clínico, se detectaron disminuciones de la FEVI de un 11 % (15/140) en el brazo de pazopanib comparado con el 3 % (1/39) en el brazo del placebo.

Factores de riesgo: trece de los 15 sujetos en el brazo de pazopanib del estudio de fase III en STB presentaron hipertensión simultáneamente, la cual pudo exacerbar la disfunción cardiaca en pacientes con riesgos a través de un incremento de la pos carga cardiaca. El 99 % de los pacientes (243/246) reclutados en el estudio de fase III en STB, incluyendo los 15 sujetos con hipertensión, recibieron antraciclina. El tratamiento previo con antraciclina puede ser un factor de riesgo de disfunción cardiaca.

Resultados: cuatro de los 15 sujetos se recuperaron completamente (5 % inicial) y 5 tuvieron una recuperación parcial (dentro del rango normal, pero > 5% por debajo del valor inicial). Un sujeto no se recuperó y no se dispone de los datos de seguimiento de los otros 5 sujetos.

Manejo: el tratamiento de la hipertensión (si está presente, consultar la sección anterior acerca de las precauciones en caso de hipertensión) se debe combinar con interrupciones y/o reducciones de la dosis de pazopanib en pacientes con disminuciones significativas de la FEVI, como indica la práctica clínica.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos clínicos o síntomas de fallo cardiaco congestivo. Se recomienda realizar una evaluación inicial y periódica de la FEVI en pacientes con riesgo de disfunción cardiaca.

Prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. En ensayos clínicos con pazopanib han aparecido casos de prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con un historial de prolongación del intervalo QT, en pacientes que tomen anti arrítmicos u otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT y en aquellos con una importante enfermedad cardiaca preexistente. Mientras se esté utilizando pazopanib se recomienda la monitorización basal y periódica de los electrocardiogramas y el mantenimiento de los niveles de electrolitos (ej. calcio, magnesio, potasio) dentro de los rangos normales.

Acontecimientos tromboticos arteriales. En ensayos clínicos con pazopanib se observaron casos de infarto de mio-

cardio, accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio. (Pazopanib se debe usar con precaución en pacientes que presenten un mayor riesgo de padecer cualquiera de estos acontecimientos. Se debe tomar una decisión en cuanto al tratamiento en base a la evaluación individual del beneficio/riesgo de los pacientes.

Acontecimientos tromboembólicos venosos. En los estudios clínicos con pazopanib se han producido acontecimientos tromboembólicos venosos entre los que se incluyen trombosis venosa y embolia pulmonar mortal. Al observar los estudios en CCR y STB, la incidencia fue mayor en la población con STB (5 %) que en la población con CCR (2 %).

Microangiopatía trombótica. Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT) en ensayos clínicos de pazopanib en monoterapia, en combinación con bevacizumab, y en combinación con toptotecan. Los pacientes que desarrollen MAT deben interrumpir definitivamente el tratamiento con pazopanib. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado que los efectos de la MAT revierten. Pazopanib no está indicado para su uso en combinación con otros medicamentos.

Acontecimientos hemorrágicos. En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. No se recomienda utilizar pazopanib en pacientes que hayan tenido antecedentes de hemoptisis, hemorragia cerebral o hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los últimos 6 meses. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo importante de hemorragia.

Perforaciones gastrointestinales y fistula. En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de perforación gastrointestinal o fistula. Pazopanib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo de perforaciones gastrointestinales o fistula.

Cicatrización de heridas. No se han realizado estudios formales sobre el efecto de pazopanib en la cicatrización de heridas. Debido a que los inhibidores del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular (VEGF) pueden dificultar la cicatrización de heridas, el tratamiento con pazopanib debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con pazopanib después de la cirugía debe basarse en el juicio clínico de cicatrización adecuada. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en pacientes con dehiscencia de la herida.

Hipotiroidismo. En ensayos clínicos con pazopanib se han producido casos de hipotiroidismo. Se recomienda analizar en el laboratorio los valores de referencia de la función tiroidea y los pacientes con hipotiroidismo deben ser tratados según la práctica médica estándar antes de iniciar el tratamiento con pazopanib. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de disfunción tiroidea durante el tratamiento con pazopanib. Se debe realizar un seguimiento periódico de la función tiroidea y tratarla como una práctica médica estándar.

Proteinuria. En ensayos clínicos con pazopanib se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda analizar los valores iniciales y realizar análisis de orina durante el tratamiento así como vigilar a los pacientes en caso de empeoramiento de la proteinuria. Se debe interrumpir el tratamiento con pazopanib en aquellos pacientes que desarrollen proteinuria de Grado 4.

Neumotórax. En los estudios clínicos con pazopanib en sarcoma de tejidos blandos avanzado, se han producido acontecimientos de neumotórax. Se debe vigilar muy de cerca a los pacientes que estén siendo tratados con pazopanib para detectar signos y síntomas de neumotórax.

Población pediátrica. Debido a que el mecanismo de acción de pazopanib puede afectar gravemente al desarrollo y la maduración de los órganos de roedores durante el primer desarrollo postnatal, pazopanib no se debe administrar a pacientes pediátricos menores de 2 años.

Infecciones. Se han notificado casos de infecciones graves (con o sin neutropenia), en algunos casos con desenlace mortal.

Combinación con otros tratamientos anti cancerígenos sistémicos. Los ensayos clínicos de pazopanib en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)) y lapatinib (cáncer de cérvix) se interrumpieron antes de lo previsto debido al incremento de la toxicidad y/o mortalidad, y todavía no ha sido establecida una combinación de dosis segura y eficaz para estos tratamientos.

Embarazo. En estudios pre clínicos en animales se ha observado toxicidad reproductiva. Si se usa pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Interacciones. Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P (P-gp) o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) debido al riesgo de una mayor exposición a pazopanib. Se recomienda hacer una selección alternativa de medicamentos concomitantes que no tengan potencial de inhibir o presenten un potencial mínimo de inhibir CYP3A4, P-gp o BCRP.

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores de CYP3A4 debido al riesgo de disminuir la exposición a pazopanib.

Se han observado casos de hiperplucemia durante el tratamiento concomitante con ketoconazol.

Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (ej. irinotecan) debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.

Se debe evitar tomar jugo de pomelo durante el tratamiento con pazopanib.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros medicamentos sobre pazopanib. Los estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo oxidativo de pazopanib en los microsomas hepáticos humanos es mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8. Por lo tanto, los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden alterar el metabolismo de pazopanib.

Inhibidores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Pazopanib es un sustrato para CYP3A4, P-gp y BCRP.

La administración concomitante de pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, ketoconazole (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC_(0-24 h) y de la C_{max} de pazopanib en un 66 % y un 45 % respectivamente, en comparación con la administración de pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de C_{max} (rango de medias de 27,5 a 58,1 µg/ml) y AUC_(0-24 h) (rango de medias 48,7 a 1040 µg·h/ml) tras la administración de 800 mg de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol (media de C_{max} 59,2 µg/ml, media de AUC_(0-24 h) 1300 µg·h/ml) indica que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, la reducción de dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día producirá en la mayoría de los pacientes una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de solo pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar una exposición sistémica a pazopanib mayor a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo.

La administración concomitante de pazopanib con otros inhibidores potentes de la familia CYP3A4 (ej., itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) pueden aumentar las

concentraciones de pazopanib. El zumo de pomelo contiene un inhibidor de CYP3A4 y puede también aumentar las concentraciones plasmáticas de pazopanib.

La administración de 1.500 mg de lapatinib (sustrato e inhibidor débil de CYP3A4 y P-gp y potente inhibidor de BCRP) con 800 mg de pazopanib produjo un incremento de aproximadamente un 50% a un 60% en la media del AUC_(0-24 h) y la C_{max} de pazopanib, comparado con la administración de 800 mg de pazopanib solo. Es probable que la inhibición de P-gp y/o BCRP por lapatinib contribuya a un aumento de la exposición de pazopanib.

La administración concomitante de pazopanib con inhibidores de CYP3A4, P-gp y BCRP, como lapatinib, dará lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante con inhibidores potentes de P-gp o BCRP puede también alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el sistema nervioso central (SNC).

Se debe evitar la administración concomitante de pazopanib con un inhibidor potente de CYP3A4. Si no se dispone de una alternativa médica aceptable diferente de un inhibidor potente de CYP3A4, se debe reducir la dosis de pazopanib a 400 mg al día durante la administración concomitante. En estos casos se debe prestar especial atención a las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, y pueden plantearse reducciones de dosis adicionales si se observan posibles reacciones adversas relacionadas con el fármaco.

Por lo tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores potentes de P-gp o BCRP, o se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad para inhibir o presente una mínima capacidad de inhibir P-gp o BCRP.

Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP: Los inductores CYP3A4 como rifampina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de pazopanib. La administración concomitante de pazopanib con un potente inductor de P-gp o BCRP puede alterar la exposición y la distribución de pazopanib, incluso la distribución en el SNC. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga una mínima capacidad de inducción enzimática o transportadora.

Efectos de pazopanib sobre otros medicamentos. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1. La capacidad de inducción de CYP3A4 en humanos se demostró en un análisis *in vitro* de PXR humano. En estudios de farmacología clínica en pacientes con cáncer, en los que utilizaron 800 mg de pazopanib una vez al día, se ha demostrado que pazopanib no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína (CYP1A2 sonda de sustrato), warfarina (CYP2C9 sonda de sustrato), o el omeprazol (CYP2C19 sonda de sustrato). Pazopanib provoca un incremento de aproximadamente el 30% en la media del AUC y de la C_{max} de midazolam (CYP3A4 sonda de sustrato) e incrementos del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofanol en orina después de la administración oral de dextrometorfano (CYP2D6 sonda de sustrato). La administración conjunta de 800 mg de pazopanib una vez al día y paclitaxel 80 mg/m² (CYP3A4 y CYP2C8 sustrato) una vez a la semana provocó un incremento medio del 25% y el 31% respectivamente en el AUC y la C_{max} de paclitaxel.

En base a los valores *in vitro* de Cl₅₀ y los valores *in vivo* de la C_{max} en plasma, los metabolitos de pazopanib GSK1268992 y GSK1268997 pueden contribuir al efecto inhibitorio neto de pazopanib sobre BCRP. Además, no se puede excluir la inhibición de BCRP y P-gp por pazopanib en el tracto gastrointestinal. Se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente pazopanib con otros sustratos orales de BCRP y P-gp.

In vitro, pazopanib inhibe el polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1). No se puede excluir que pazopanib afecte a la farmacocinética de los sustratos de OATP1B1 (por ej.: estatinas, ver a continuación "Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina").

Pazopanib es un inhibidor *in vitro* de la enzima Uridina difosfoglucuronosil-transferasa 1A1 (UGT1A1). El metabolito activo de irinotecan, SN-38, es un sustrato de OATP1B1 y UGT1A1. La coadministración de 400 mg de pazopanib una vez al día con 250 mg/m² de cetuximab y 150 mg/m² de irinotecan, produjo un incremento de la exposición sistémica a SN-38 de aproximadamente el 20%. Pazopanib puede tener un mayor impacto sobre la disposición a SN-38 en sujetos con polimorfismo familiar en UGT1A1*28 que en sujetos con el alelo normal. Sin embargo, el genotipo UGT1A1 no fue siempre predictivo del efecto de pazopanib sobre la disposición a SN-38. Se debe tener precaución cuando se coadministra pazopanib con sustratos de UGT1A1.

Efecto del uso concomitante de pazopanib y simvastatina. El uso concomitante de pazopanib y simvastatina incrementa la incidencia de elevaciones de ALT. Los resultados procedentes de un meta análisis donde utilizaron datos agrupados de los estudios clínicos con pazopanib mostraron que elevaciones de ALT > 3 x LSN fueron notificadas en 126 / 895 (14 %) de los pacientes que no tomaron estatinas en comparación con 11 / 41 (27 %) de los pacientes que tomaron simvastatina simultáneamente (p = 0,038). Si un paciente que recibe simultáneamente simvastatina desarrolla elevaciones de ALT, siga las instrucciones posológicas de pazopanib y suspenda el tratamiento con simvastatina. Además, el uso concomitante de pazopanib y otras estatinas se debe realizar con precaución ya que actualmente los datos disponibles son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT. No se puede descartar que pazopanib afecte a la farmacocinética de otras estatinas (por ej.: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina).

Efecto de los alimentos sobre pazopanib. La administración de pazopanib con comidas con alto o bajo contenido en grasas da lugar a un incremento de aproximadamente 2 veces en el AUC y la C_{max}. Por lo tanto, pazopanib se debe administrar al menos 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico. La administración concomitante de pazopanib con esomeprazol disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40% (AUC y C_{max}), y se debe evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un inhibidor de la bomba de protones (IBP), se recomienda tomar la dosis pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche junto con el IBP. Si el médico considera necesario emplear de forma concomitante un antagonista de los receptores H₂, pazopanib se debe tomar en ausencia de alimentos al menos 2 horas antes o 10 horas después de tomar un antagonista de los receptores H₂. Pazopanib debe ser administrado al menos 1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos de acción rápida. Las recomendaciones sobre cómo administrar pazopanib junto con IBP y con antagonistas de los receptores H₂ se basan en consideraciones fisiológicas.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo. No existen datos adecuados del uso de pazopanib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Pazopanib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera el tratamiento con pazopanib. Si se utiliza pazopanib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con pazopanib, se debe explicar a la paciente el posible riesgo que existe para el feto.

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo adecuado para evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con pazopanib.

Lactancia. No se ha establecido el uso seguro de pazopanib durante la lactancia. Se desconoce si pazopanib se excreta en la leche materna. No hay datos en animales sobre la excreción de pazopanib en la leche, por tanto el riesgo en el lactante no puede ser excluido. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con pazopanib.

Fertilidad. Estudios en animales indican que la fertilidad masculina y femenina puede verse afectada por el tratamiento con pazopanib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se puede predecir que exista un efecto perjudicial en estas actividades a partir de la farmacología de pazopanib. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos de pazopanib cuando se examina la habilidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas si sienten mareo, cansancio o debilidad.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad. Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en CCR (VEG105192, n=290), el estudio de extensión (VEG107769, n=71), el estudio complementario de Fase II (VEG102616, n=225) y el estudio Fase III de no inferioridad, randomizado, abierto, de grupos paralelos (VEG108844, n=557), fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (total n=1.149) en pacientes con CCR.

Los datos agrupados procedentes del estudio pivotal en STB (VEG110727, n = 369) y el estudio complementario Fase II (VEG20002, n = 142) fueron analizados en la evaluación global de seguridad y tolerabilidad de pazopanib (población total de seguridad n = 382) en sujetos con STB.

Las reacciones adversas graves más importantes identificadas en los estudios de CCR y STB fueron: accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia de miocardio, infarto de miocardio e infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, perforación gastrointestinal y fístula, prolongación del intervalo QT y hemorragia pulmonar, gastrointestinal y cerebral. Todas las reacciones adversas fueron notificadas en < 1 % de los pacientes tratados. Entre las otras importantes reacciones adversas graves identificadas en los estudios en STB se incluyen, acontecimientos tromboembólicos venosos, disfunción del ventrículo izquierdo y neumotórax.

Entre los eventos mortales que posiblemente tuvieron relación con pazopanib se incluyeron la hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar/hemoptisis, función hepática anormal, perforación intestinal y accidente cerebrovascular isquémico. Entre las reacciones adversas más comunes (experimentadas por al menos el 10% de los pacientes) de cualquier grado en los estudios en CCR y STB se incluyeron: diarrea, cambios en el color del pelo, hipo pigmentación de la piel, erupción cutánea exfoliativa, hipertensión, náusea, dolor de cabeza, fatiga, anorexia, vómitos, disgeusia, estomatitis, disminución de peso, dolor, elevaciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, en todos los grados, que fueron notificadas en sujetos con CCR y STB o durante el periodo postcomercialización, se enumeran a continuación por la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por el nivel de gravedad. Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de la frecuencia:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
- Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
- Muy raras $< 1/10.000$

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de estudios clínicos. Los datos sobre la seguridad y tolerabilidad pos comercialización también han sido evaluados en todos los ensayos clínicos de pazopanib y en las notificaciones espontáneas. Dentro de cada clasificación de órganos por sistema, las reacciones adversas con la misma frecuencia se enumeran en orden decreciente de gravedad.

TABLA DE REACCIONES ADVERSAS

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en CCR (n=1.149) o durante el periodo postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones (con o sin neutropenia)†	desconocido	desconocido	desconocido
	Poco frecuentes	Infección gingival	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Peritonitis infecciosa	1 (<1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes	Dolor tumoral	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Trombocitopenia	80 (7%)	10 (<1%)	5 (<1%)
	Frecuentes	Neutropenia	79 (7%)	20 (2%)	4 (<1%)
	Frecuentes	Leucopenia	63 (5%)	5 (<1%)	0
Trastornos endocrinos y la nutrición	Frecuentes	Hipotiroidismo	83 (7%)	1 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Disminución del apetito e	317 (28%)	14 (1%)	0
	Frecuentes	Hipofosfatemia	21 (2%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Deshidratación	16 (1%)	5 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	10 (<1%)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	30 (3%)	0	0

Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	254 (22%)	1 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Cefalea	122 (11%)	11 (<1%)	0
	Frecuentes	Mareo	55 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Letargia	30 (3%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Parestasia	20 (2%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hipoestesia	8 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Accidente isquémico transitorio	7 (<1%)	4 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Ictus isquémico	2 (<1%)	0	1 (<1%)
	Frecuentes	Visión borrosa	19 (2%)	1 (<1%)	0
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración de color de las pestañas	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Bradicardia	6 (<1%)	0	0
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	5 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
	Poco frecuentes	Disfunción cardíaca ^f	4 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Isquemia de miocardio	3 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	473 (41%)	115 (10%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Sofoco	16 (1%)	0	0
	Frecuentes	Eventos trombóticos venosos ^g	13 (1%)	6 (<1%)	7 (<1%)
	Frecuentes	Rubefacción	12 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Crisis hipertensiva	6 (<1%)	0	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Hemorragia	1 (<1%)	0	0
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	50 (4%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Disfonia	48 (4%)	0	0
	Frecuentes	Disnea	42 (4%)	8 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Hemoptisis	15 (1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Rinorrea	8 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia pulmonar	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Neumotórax	1 (<1%)	0	0
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	614 (53%)	65 (6%)
Muy frecuentes		Náusea	386 (34%)	14 (1%)	0
Muy frecuentes		Vómitos	225 (20%)	18 (2%)	1 (<1%)
Muy frecuentes		Dolor abdominal ^a	139 (12%)	15 (1%)	0
Frecuentes		Estomatitis	96 (8%)	4 (<1%)	0
Frecuentes		Dispepsia	83 (7%)	2 (<1%)	0
Frecuentes		Flatulencia	43 (4%)	0	0
Frecuentes		Distensión abdominal	36 (3%)	2 (<1%)	0
Frecuentes		Ulceración de la boca	28 (2%)	3 (<1%)	0
Frecuentes		Sequedad bucal	27 (2%)	0	0
Poco frecuentes		Pancreatitis	8 (<1%)	4 (<1%)	0
Poco frecuentes		Hemorragia rectal	8 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes		Hematoquecia	6 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal	4 (<1%)	2 (<1%)	0
Poco frecuentes		Melenas	4 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes		Movimientos intestinales frecuentes	3 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Hemorragia anal	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Perforación del intestino grueso	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes		Hemorragia bucal	2 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal alta	2 (<1%)	1 (<1%)	0
Poco frecuentes		Fistula enterocutánea	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Hematemesis	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Hemorragia hemorroidal	1 (<1%)	0	0
Poco frecuentes		Perforación de ileon	1 (<1%)	0	1 (<1%)

	Poco frecuentes	Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	38 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Función hepática anormal	29 (3%)	13 (1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Hepatotoxicidad	18 (2%)	11 (<1%)	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Ictericia	3 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Daño hepático inducido por fármacos	2 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Fallo hepático	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	404 (35%)	1 (<1%)	0
	Muy frecuentes	Síndrome de eritodisestesia palmoplantar	206 (18%)	39 (3%)	0
	Muy frecuentes	Alopecia	130 (11%)	0	0
	Muy frecuentes	Erupción	129 (11%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Hipopigmentación de la piel	52 (5%)	0	0
	Frecuentes	Piel seca	50 (4%)	0	0
	Frecuentes	Prurito	29 (3%)	0	0
	Frecuentes	Eritema	25 (2%)	0	0
	Frecuentes	Despigmentación de la piel	20 (2%)	0	0
	Frecuentes	Hiperhidrosis	17 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de las uñas	11 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Exfoliación de la piel	10 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	7 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción eritematosa	6 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos de la piel	5 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción macular	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción prurítica	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción vesicular	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Prurito generalizado	2 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Erupción generalizada	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Erupción papular	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Eritema plantar	1 (<1%)	0	0
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia	48 (4%)	8 (<1%)
Frecuentes		Mialgia	35 (3%)	2 (<1%)	0
Frecuentes		Espasmos musculares	25 (2%)	0	0
Poco frecuentes		Dolor musculoesquelético	9 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	135 (12%)	32 (3%)	0
	Poco frecuentes	Hemorragia en el tracto urinario	1 (<1%)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Menorragia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Metrorragia	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración frecuentes	Muy frecuentes	Fatiga	415 (36%)	65 (6%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa	86 (7%)	5 (<1%)	0
	Frecuentes	Astenia	82 (7%)	20 (2%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Edema ^b	72 (6%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Dolor torácico	18 (2%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Escalofríos	4 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Trastornos en la membrana mucosa	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Incremento de alanina aminotransferasa	246 (21%)	84 (7%)	14 (1%)
	Muy frecuentes	Incremento de aspartato aminotransferasa	211 (18%)	51 (4%)	10 (<1%)
	Frecuentes	Pérdida de peso	96 (8%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	61 (5%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Incremento de creatinina en sangre	55 (5%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Incremento de lipasa	51 (4%)	21 (2%)	7 (<1%)
	Frecuentes	Descenso del recuento de leucocitos en sangre ^d	51 (4%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Incremento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	36 (3%)	0	0

	Frecuentes	Incremento de amilasa	35 (3%)	7 (<1%)	0
	Frecuentes	Incremento de gamma-glutamilttransferasa	31 (3%)	9 (<1%)	4 (<1%)
	Frecuentes	Incremento de la presión arterial	15 (1%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Incremento de urea en sangre	12 (1%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Prueba de función hepática normal	12 (1%)	6 (<1%)	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Incremento de las enzimas hepática	11 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)
	Poco frecuentes	Descenso de glucosa en sangre	7 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	7 (<1%)	2 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Incremento de transaminasas	7 (<1%)	1 (<1%)	0
	Poco frecuentes	Prueba de función tiroidea anormal	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial diastólica	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Incremento de la presión arterial sistólica	1 (<1%)	0	0

† Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento y notificadas durante el periodo postcomercialización (notificación espontánea de casos y reacciones adversas graves procedentes de todos los ensayos clínicos con pazopanib).

Los siguientes términos se han combinado: ^a Dolor abdominal, dolor en la parte superior e inferior del abdomen; ^b Edema, edema periférico, edema del ojo, edema localizado y edema de cara; ^c Disgeusia, agueusia e hipogeusia; ^d Descenso en el recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y leucocitos; ^e Disminución del apetito y anorexia; ^f Disfunción cardíaca, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y cardiopatía restrictiva; ^g Evento tromboembólico venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis.

Tabla 2: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en los estudios en STB (n=382)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección gingival	4 (1%)	0	0
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Dolor tumoral	121 (32%)	32 (8%)	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático [†]	Muy frecuentes	Leucopenia	106 (44%)	3 (1%)	0
	Muy frecuentes	Trombocitopenia	86 (36%)	7 (3%)	2 (<1%)
	Muy frecuentes	Neutropenia	79 (33%)	10 (4%)	0
	Raras	Microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico)	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo	18 (5%)	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito ^e	108 (28%)	12 (3%)	0
	Muy frecuentes	Hiperalbuminemia ^f	81 (34%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Deshidratación	4 (1%)	2 (1%)	0
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia	1 (<1%)	0	0
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio	5 (1%)	1 (<1%)	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia ^c	79 (21%)	0	0
	Muy frecuentes	Dolor de cabeza	54 (14%)	2 (<1%)	0
	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica	30 (8%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Mareos	15 (4%)	0	0
	Poco frecuentes	Somnolencia	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Parestesia	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto cerebral	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa	15 (4%)	0	0
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disfunción cardíaca ^g	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (3%)	3 (<1%)	0
	Frecuentes	Bradicardia	4 (1%)	0	0
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio	1 (<1%)	0	0
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión	152 (40%)	26 (7%)	0

	Frecuentes	Acontecimientos tromboembólicos venosos ^d	13 (3%)	4 (1%)	5 (1%)	
	Frecuentes	Sofoco	12 (3%)	0	0	
	Frecuentes	Rubefacción	4 (1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis	22 (6%)	0	0	
	Frecuentes	Disfonia	20 (5%)	0	0	
	Frecuentes	Disnea	14 (4%)	3 (<1%)	0	
	Frecuentes	Tos	12 (3%)	0	0	
	Frecuentes	Neumotórax	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	
	Frecuentes	Hipo	4 (1%)	0	0	
	Frecuentes	Hemorragia pulmonar	4 (1%)	1 (<1%)	0	
	Poco frecuentes	Dolor orofaríngeo	3 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemorragia bronquial	2 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Rinorrea	1 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Hemoptisis	1 (<1%)	0	0	
	Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea	174 (46%)	17 (4%)	0
		Muy frecuentes	Náusea	167 (44%)	8 (2%)	0
Muy frecuentes		Vómitos	96 (25%)	7 (2%)	0	
Muy frecuentes		Dolor abdominal ^a	55 (14%)	4 (1%)	0	
Muy frecuentes		Estomatitis	41 (11%)	1 (<1%)	0	
Frecuentes		Distensión abdominal	16 (4%)	2 (1%)	0	
Frecuentes		Sequedad bucal	14 (4%)	0	0	
Frecuentes		Dispepsia	12 (3%)	0	0	
Frecuentes		Hemorragia bucal	5 (1%)	0	0	
Frecuentes		Flatulencia	5 (1%)	0	0	
Frecuentes		Hemorragia anal	4 (1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal	2 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia rectal	2 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes		Fistula enterocutánea	1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Poco frecuentes		Hemorragia gástrica	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes		Melenas	2 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia esofágica	1 (<1%)	0	1 (<1%)	
Poco frecuentes		Peritonitis	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia retroperitoneal	1 (<1%)	0	0	
Poco frecuentes		Hemorragia gastrointestinal superior	1 (<1%)	1 (<1%)	0	
Poco frecuentes	Perforación del ileón	1 (<1%)	0	1 (<1%)		
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Función hepática anormal	2 (<1%)	0	1 (<1%)	
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	93 (24%)	0	0	
	Muy frecuentes	Hipopigmentación de la piel	80 (21%)	0	0	
	Muy frecuentes	Erupción exfoliativa	52 (14%)	21 (<1%)	0	
	Frecuentes	Alopecia	30 (8%)	0	0	
	Frecuentes	Trastornos de la piel ^c	26 (7%)	4 (1%)	0	
	Frecuentes	Piel seca	21 (5%)	0	0	
	Frecuentes	Hiperhidrosis	18 (5%)	0	0	
	Frecuentes	Trastornos de las uñas	13 (3%)	0	0	
	Frecuentes	Prurito	11 (3%)	0	0	
	Frecuentes	Eritema	4 (1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Úlcera de la piel	3 (<1%)	1 (<1%)	0	
	Poco frecuentes	Erupción cutánea	1 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Erupción papular	1 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	1 (<1%)	0	0	
	Poco frecuentes	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar ^c	2 (<1%)	0	0	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor musculoesquelético	35 (9%)	2 (<1%)	0
Frecuentes		Mialgia	28 (7%)	2 (<1%)	0	
Frecuentes		Espasmos musculares	8 (2%)	0	0	
Poco frecuentes		Artralgia	2 (<1%)	0	0	
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Proteinuria	2 (<1%)	0	0	

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal	3 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Menorragia	1 (<1%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga	178 (47%)	34 (9%)	1 (<1%)
	Frecuentes	Edema ^b	18 (5%)	1 (<1%)	0
	Frecuentes	Dolor de pecho	12 (3%)	4 (1%)	0
	Frecuentes	Escalofríos	10 (3%)	0	0
	Poco frecuentes	Inflamación de las mucosas ^c	1 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Astenia	1 (<1%)	0	0
Exploraciones complementarias ^h	Muy frecuentes	Pérdida de peso	86 (23%)	5 (1%)	0
	Frecuentes	Examen anormal de oídos, nariz y garganta ^e	29 (8%)	4 (1%)	0
	Frecuentes	Elevación de alanina aminotransferasa ^f	8 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Control en sangre anormal	6 (2%)	0	0
	Frecuentes	Elevación de aspartato aminotransferasa	5 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
	Frecuentes	Elevación de gamma-glutamilttransferasa	4 (1%)	0	3 (<1%)
	Poco frecuentes	Incremento de bilirrubina en sangre	2 (<1%)	0	0
	Poco frecuentes	Aspartato aminotransferasa	2 (<1%)	0	2 (<1%)
	Poco frecuentes	Alanina aminotransferasa	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Disminución del recuento de plaquetas	1 (<1%)	0	1 (<1%)
	Poco frecuentes	Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma	2 (<1%)	1 (<1%)	0

Los siguientes términos han sido combinados: ^a Dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor gastrointestinal; ^b Edema, edema periférico, y edema palpebral; ^c La mayoría de los casos fueron síndrome de eritrodiseestesia palmoplantar; ^d Acontecimientos tromboembólicos venosos -incluye trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y términos de trombosis; ^e La mayoría de estos casos se describieron como mucositis; ^f La frecuencia está basada en las tablas de valores del laboratorio procedentes de VEG110724(N=240). Estos fueron notificados por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio; ^g Acontecimientos de disfunción cardíaca - incluye disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y cardiomiopatía restrictiva; ^h La frecuencia está basada en los acontecimientos adversos notificados por los investigadores. Las anomalías del laboratorio fueron notificadas por los investigadores como acontecimientos adversos menos frecuentes que los indicados en las tablas de valores del laboratorio.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

El perfil de seguridad preclínica de pazopanib fue evaluado en ratones, ratas, conejos y monos. En los estudios a dosis repetidas en roedores, los efectos en una variedad de tejidos (hueso, dientes, lecho de la uña, órganos reproductivos, tejidos hematológicos, riñón y páncreas) parecen estar relacionados con la farmacología de la inhibición de VEGFR y/o la interrupción de las vías de señalización de VEGF y con la mayoría de los efectos que ocurren a niveles de exposición plasmática inferiores a los observados en la clínica. Otros efectos observados incluyeron pérdida de peso corporal, diarrea y/o morbilidad que fueron, o bien secundarios a los efectos gastrointestinales locales causados por la elevada exposición del medicamento en la mucosa local (monos) o bien, efectos farmacológicos (roedores). Se observaron lesiones hepáticas proliferativas (focos de eosinófilos y adenoma) en hembras de ratón a exposiciones 2,5 veces la exposición en humanos basada en el AUC.

En estudios de toxicidad juvenil, cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas antes de ser destetadas, desde el día 9 hasta el día 14 después del parto, pazopanib originó muertes y desarrollo/maduración anormal en el riñón, pulmón, hígado y corazón a dosis de aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos. Cuando se administraron dosis de pazopanib a ratas después de ser destetadas desde el día 21 hasta el día 62 después del parto, los hallazgos toxicológicos fueron semejantes a los vistos en ratas adultas a exposiciones comparables. Los pacientes humanos pediátricos presentan mayor riesgo de padecer efectos en los huesos y los dientes al compararlos con pacientes adultos, dado que estos cambios, entre los que se incluyen inhibición del crecimiento (extremidades acortadas), fragilidad en los huesos y remodelación de los dientes, se presentaron en ratas juveniles a dosis ≥ 10 mg/Kg/día (aproximadamente igual a 0,1-0,2 veces la exposición clínica según el AUC en humanos adultos).

Efectos reproductivos, en la fertilidad y teratogénicos. Pazopanib ha mostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administró en ratas y conejos a exposiciones más de 300 veces inferiores a la exposición en humanos (basada en el AUC). Los efectos incluyeron fertilidad femenina reducida, pérdida pre y post-implantación aumentada, resorciones tempranas, mortalidad embrional, disminución del peso corporal fetal y malformación cardiovascular. En roedores también se observó disminución del cuerpo lúteo, aumento de quistes y atrofia de ovarios. En un estudio de fertilidad en ratas macho no hubo efecto sobre el apareamiento o la fertilidad, pero se observaron disminuciones en el peso del testículo y del epidídimo, con reducciones en las tasas de producción de esperma, movilidad del esperma y concentraciones de esperma testicular, observados a exposiciones 0,3 veces la exposición en humanos en base al AUC.

Genotoxicidad. Pazopanib no causó daño genético cuando se analizó en pruebas de genotoxicidad (Test de Ames, test de aberración cromosómica de linfocitos periféricos humanos y micronúcleos de ratas *in vivo*). Un intermedio sintético utilizado en la fabricación de pazopanib, que también está presente en pequeñas cantidades en el principio activo final, no fue mutagénico en el Test de Ames pero fue genotóxico en el test de linfoma en ratón y en el test de micronúcleos de ratón *in vivo*.

Carcinogenicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pazopanib.

SOBREDOSI

Se han evaluado dosis superiores a 2.000 mg de pazopanib en estudios clínicos de toxicidad limitante de dosis.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pazopanib y el tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

CENTRO DE ASISTENCIA TOXOLÓGICA DE LA PLATA: (0221) 451-5555.

Optativamente otros centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura entre 15°C - 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Gador

Al Cuidado de la Vida

*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar
o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar*

Gador

Laboratorio Kemex S.A.
Domicilio: Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Natalia Carolina Alonso, Farmacéutica
Elaborado en Ernesto de las Carreras 2469.
Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina
Distribuido por Gador S.A. Darwin 429 (C1414CUI) - Buenos Aires - Argentina
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.484

